

OXIESTEROLES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud
5 Provisional de E.U.A. Número 62/189,048 presentada el 6 de
julio de 2015, y 62/280,394 presentada el 19 de enero de
2016, los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan
por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los receptores de NMDA son complejos heteroméricos
comprendidos de las subunidades NR¹, NR², y/o NR³ y poseen
distintos sitios de reconocimiento para ligandos exógenos y
endógenos. Estos sitios de reconocimiento incluyen sitios de
unión para glicina, y agonistas y moduladores de glutamato.
15 Los receptores de NMDA se expresan en los tejidos periféricos
y el CNS (siglas en inglés del sistema nervioso central),
donde se involucran en la transmisión sináptica excitatoria.
Activar estos receptores contribuye a plasticidad sináptica
en algunas circunstancias y excitotoxicidad en otras. Estos
20 receptores son canales iónicos activados por ligando que
admiten Ca²⁺ después de la unión del glutamato y la glicina,
y son fundamentales para la neurotransmisión excitadora y
función normal de CNS. 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 se reduce o es defectuosa (véase, por ejemplo, Horak et al., J. de 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).

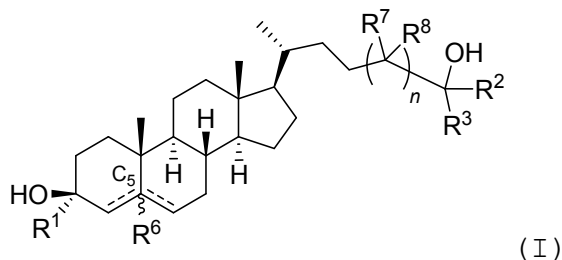
10 Los oxiesteroles se derivan del colesterol y han mostrado que modulan de manera potente y selectiva la función del receptor de NMDA. Nuevos y mejores oxiesteroles se necesitan para modular al receptor de NMDA para la prevención y tratamiento de condiciones asociadas con expresión y
15 función de NMDA. Los compuestos, composiciones, y métodos descritos en la presente se dirigen hacia este fin.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente se proporcionan oxiesteroles sustituidos útiles para prevenir y/o tratar un amplio intervalo de
20 trastornos, incluyendo, pero no limitados a, Trastornos mediados por NMDA. Estos compuestos se espera que muestren una mejor potencia in vivo, 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 para su uso y tratamiento.

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



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
donde: R^1 es alquilo C_{1-6} ; cada uno de R^2 y R^3 es
independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo; o
 R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos,
forman un anillo de 3-8 miembros; R^6 está ausente o es
15 hidrógeno; cada uno de R^7 y R^8 es independientemente
hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo; o cada uno
de R^7 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos,
forman un anillo de 3-8 miembros; o R^2 y R^7 , junto con los
átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de
20 3-8 miembros; n es 1, 2, o 3; y $\equiv$ representa un enlace
doble o sencillo, donde cuando un $\equiv$ es un doble enlace, el
otro $\equiv$ es un enlace sencillo; y cuando uno de los $\equiv$ es un
doble enlace, R^6 está ausente.

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, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), etilo, o isopropilo. En algunas modalidades, R^1 es $-\text{CH}_3$. En algunas modalidades, R^1 es etilo.

5 En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo, o donde R^2 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros. En algunas modalidades, el anillo de 3-8 miembros es un anillo de carbociclilo (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo. En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3), propilo, isopropilo, ciclopropilo, 15 o butilo.

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 hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo, o isopropilo-. 20

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-6} no sustituido.

En algunas modalidades, R^3 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3), propilo,

isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

En algunas modalidades, R^2 y R^3 son hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo (por ejemplo, $-CH_3$, $-CF_3$), etilo, isopropilo). En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} y R^3 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^2 y R^3 son $-CH_3$. En algunas modalidades, R^2 es $-CH_3$ y R^3 es $-CF_3$. En algunas modalidades, R^2 es $-CH_3$ y R^3 es etilo. En algunas modalidades, R^2 es $-CH_3$ y R^3 es isopropilo.

En algunas modalidades, cada --- es un enlace sencillo.

En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^6 se encuentra en la posición alfa. En algunas modalidades, R^6 se encuentra en la posición beta.

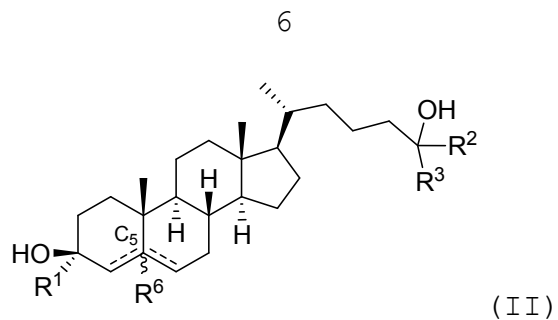
En algunas modalidades, R^6 está ausente.

En algunas modalidades, R^7 y R^8 son hidrógeno.

En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 1 y R^7 y R^8 son hidrógeno.

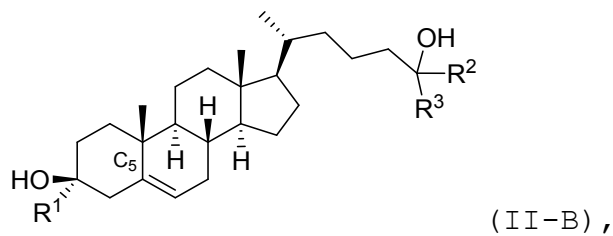
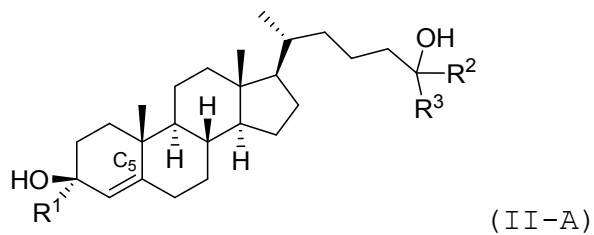
En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 2 y cada uno de R^7 y R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo.

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



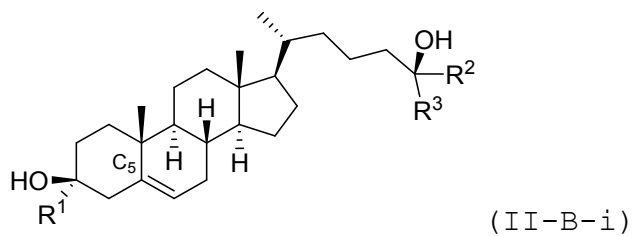
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

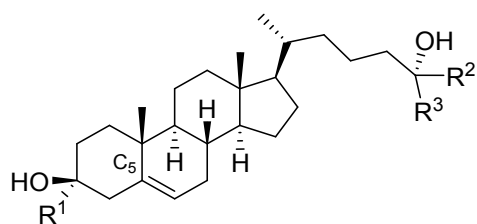
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-A) o Fórmula (II-B):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

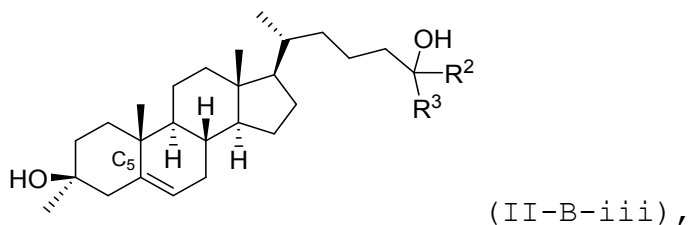
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (II-B-i) o Fórmula (II-B-ii):





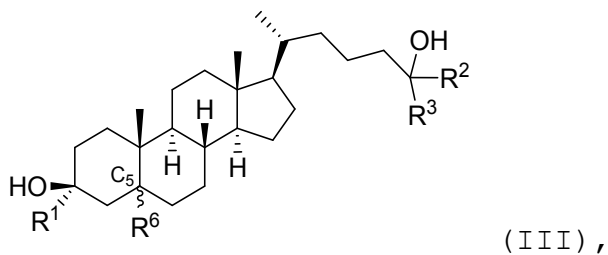
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



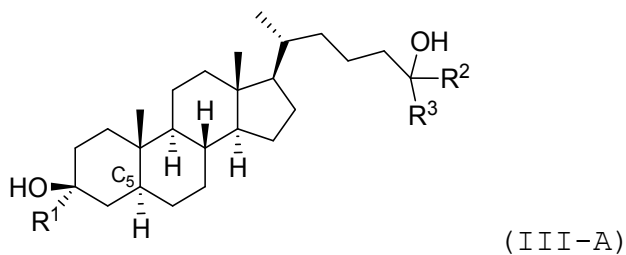
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



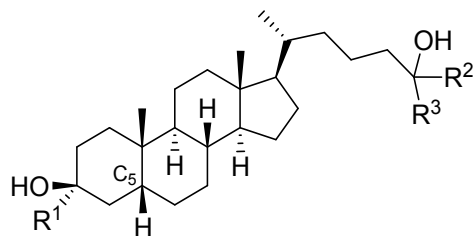
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



8

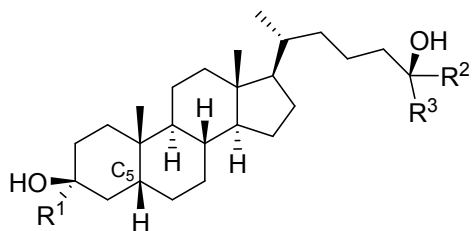
o



(III-B),

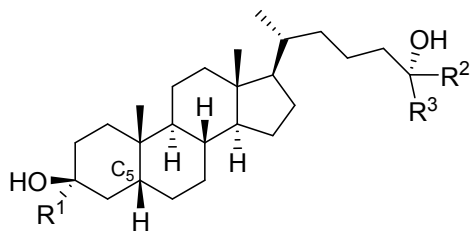
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



(III-C)

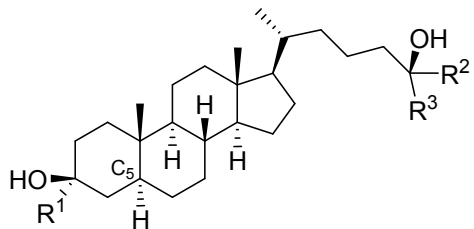
o



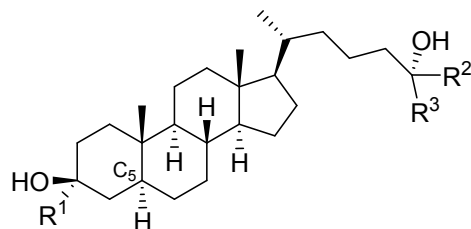
(III-D),

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



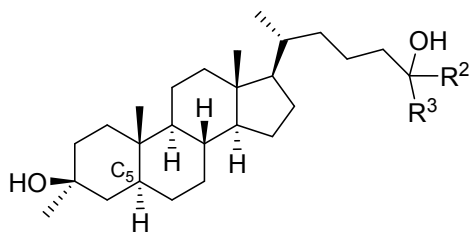
(III-E)



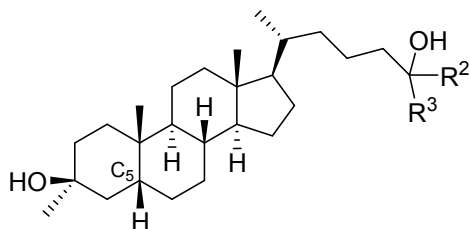
(III-F),

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



(III-A-i-a)



(III-B-i-a),

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo, o donde R^2 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al que

están unidos forman un anillo de 3-8 miembros.

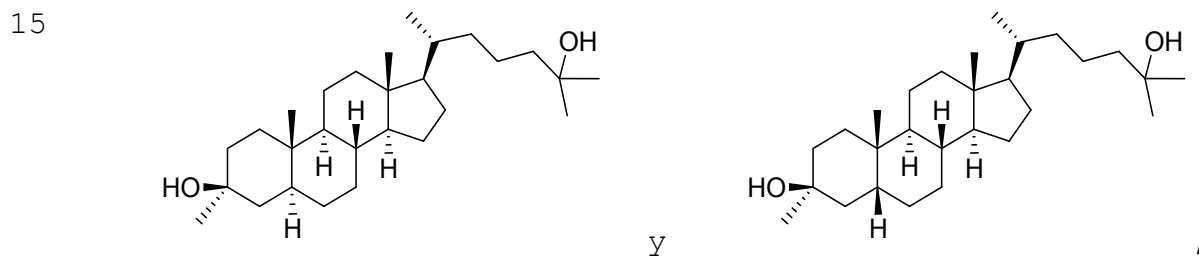
En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo.

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-CH_3$, $-CF_3$), etilo (por ejemplo, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$), propilo, isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-CH_3$, $-CF_3$), o etilo.

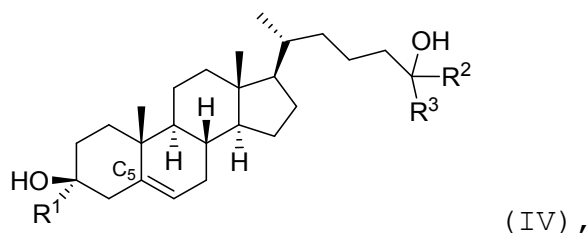
En algunas modalidades, R^3 es metilo (por ejemplo, $-CH_3$, $-CF_3$), etilo (por ejemplo, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$), propilo, isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo, o donde R^2 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros.

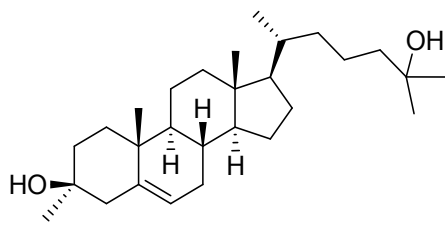
En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo.

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), propilo, isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), o etilo.

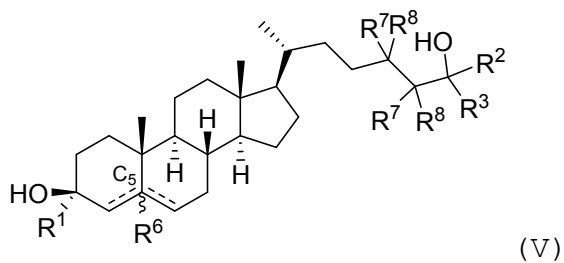
En algunas modalidades, R^3 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo.

En algunas modalidades, el compuesto es:



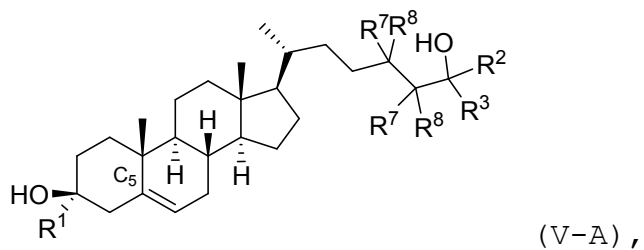
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



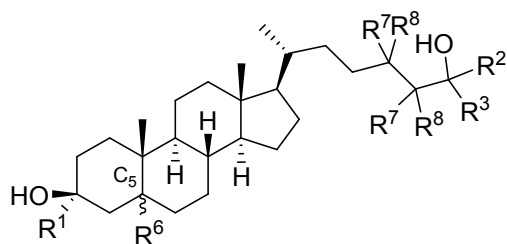
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



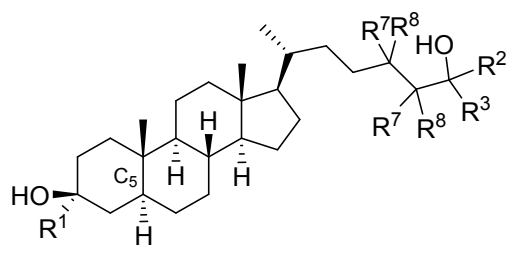
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

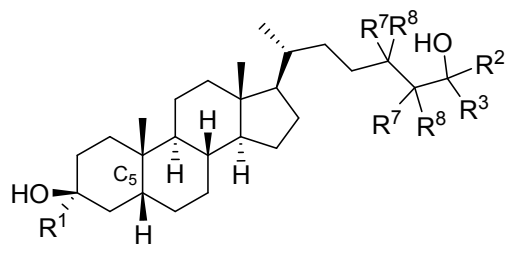


5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

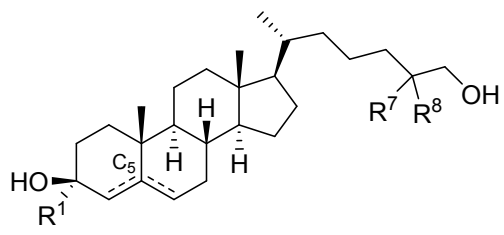


o



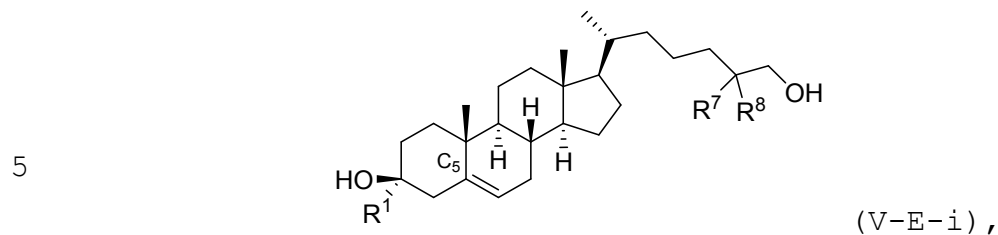
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



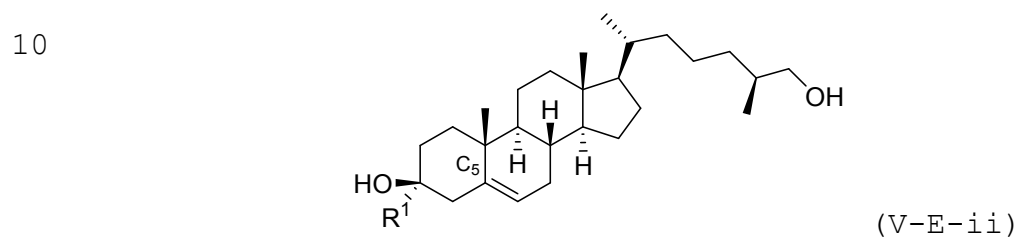
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

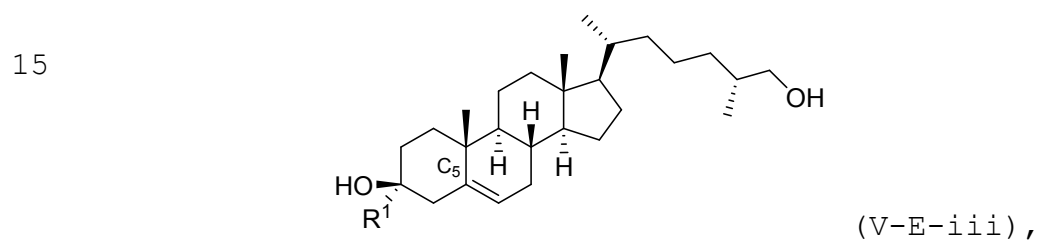


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

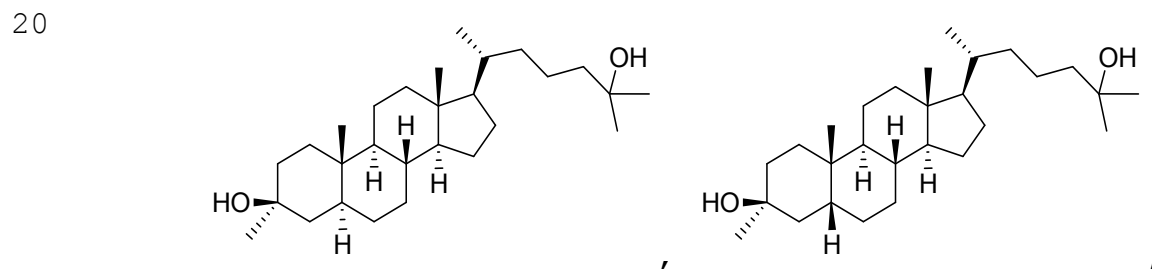
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (V-E-ii) o (V-E-iii):

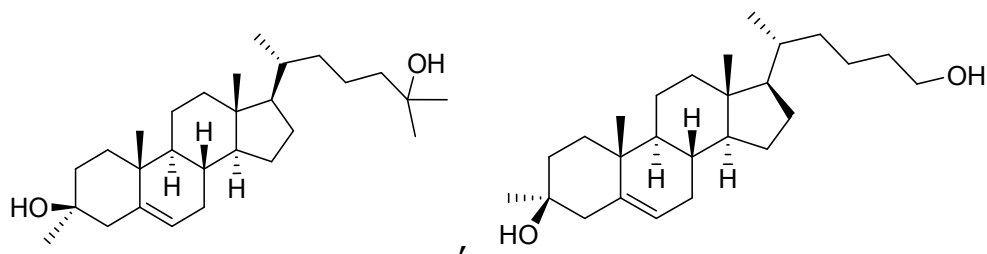


o

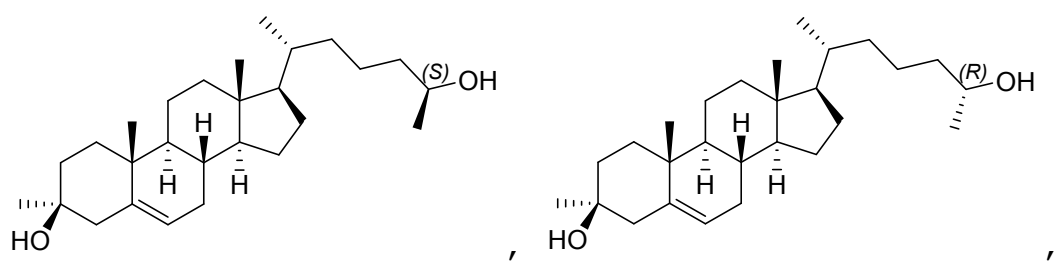


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

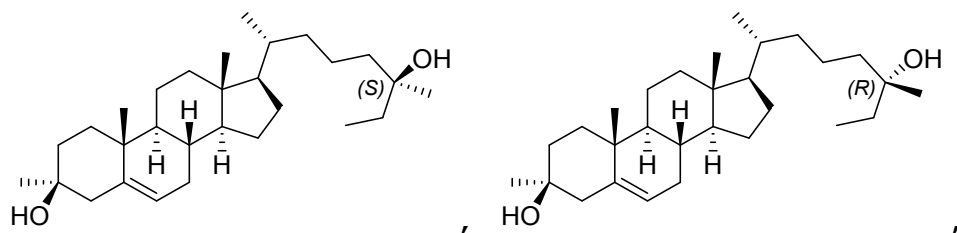




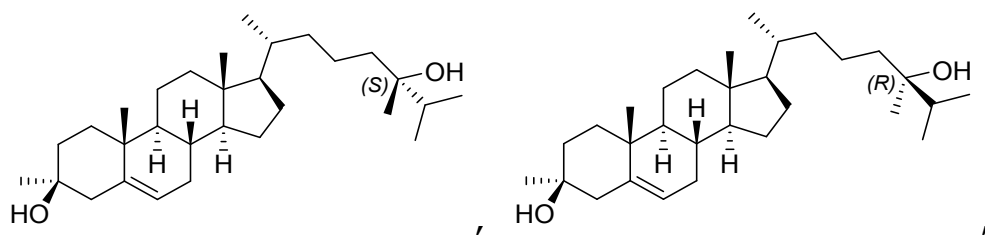
5



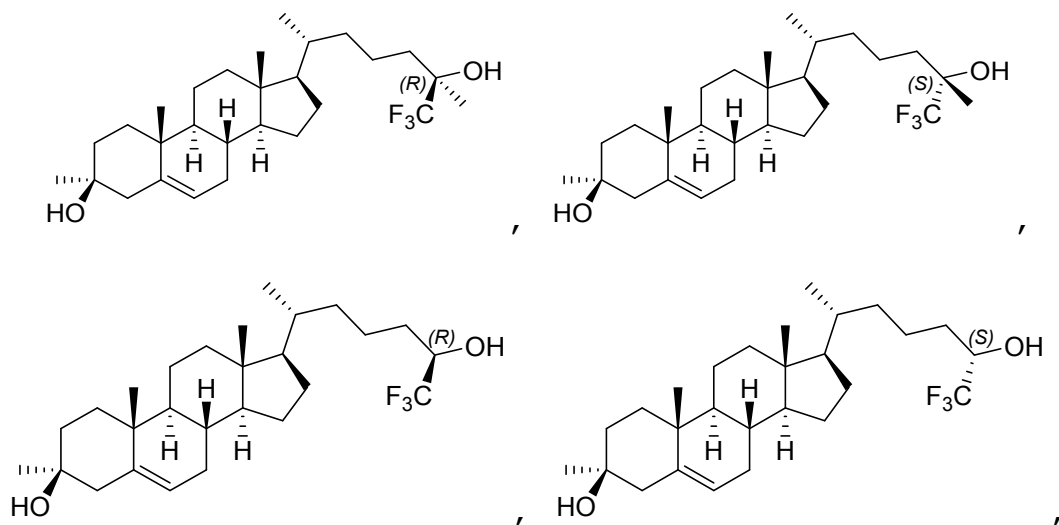
10

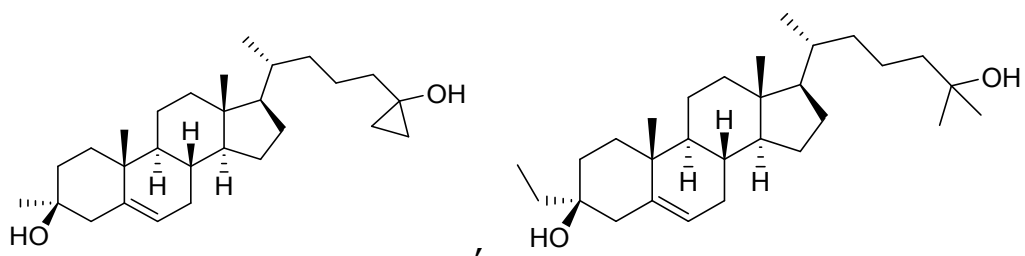


15

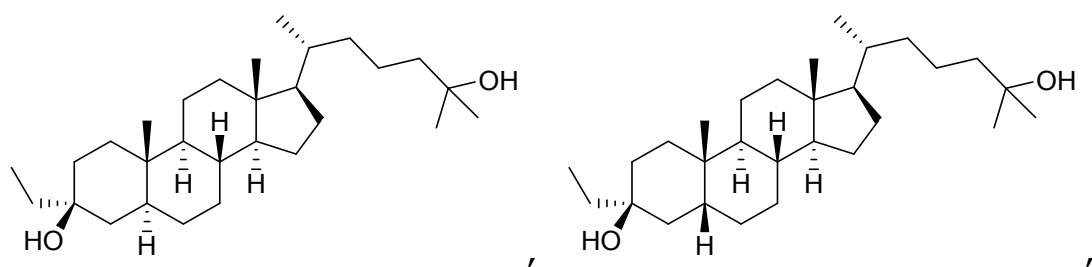


20

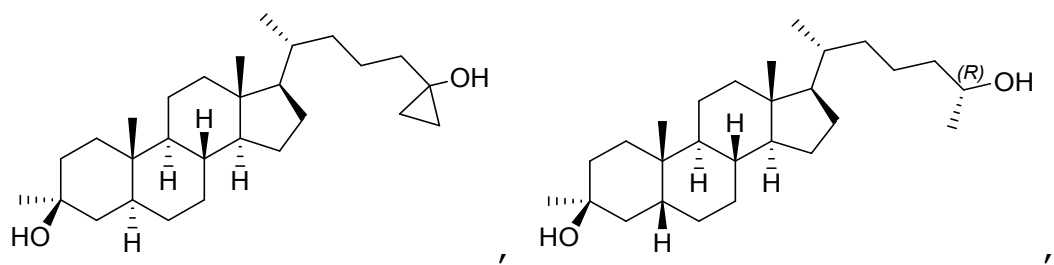




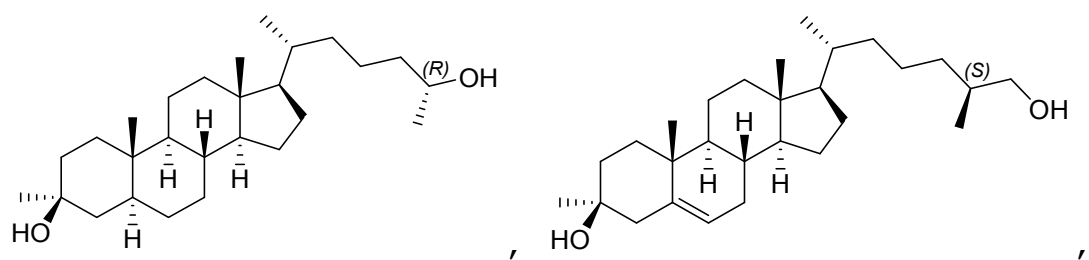
5



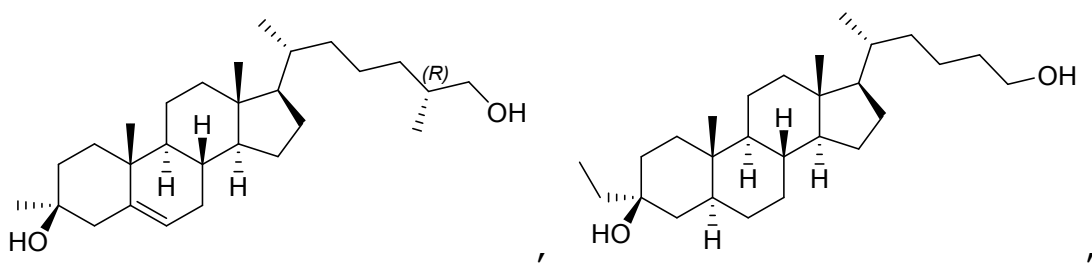
10

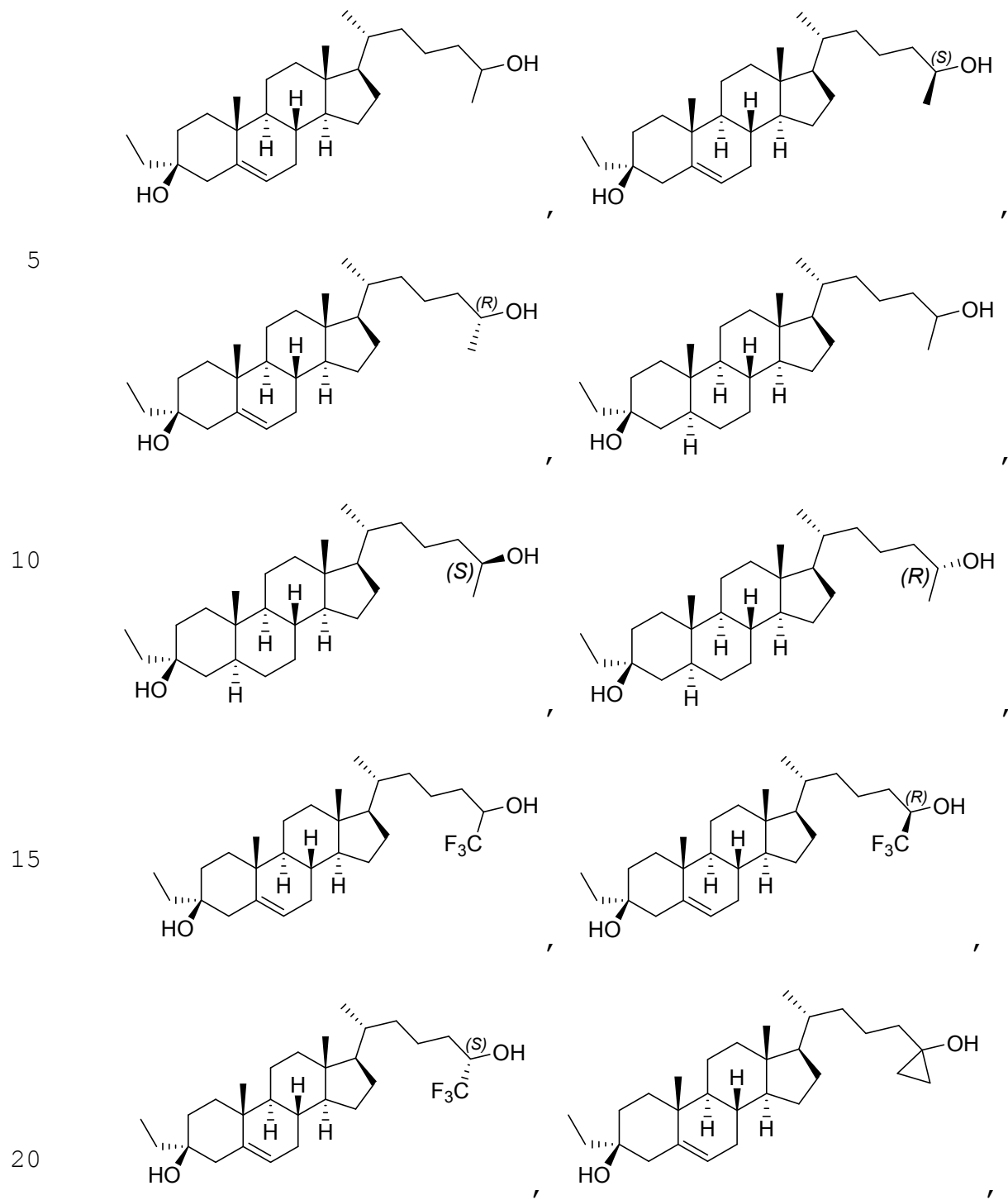


15

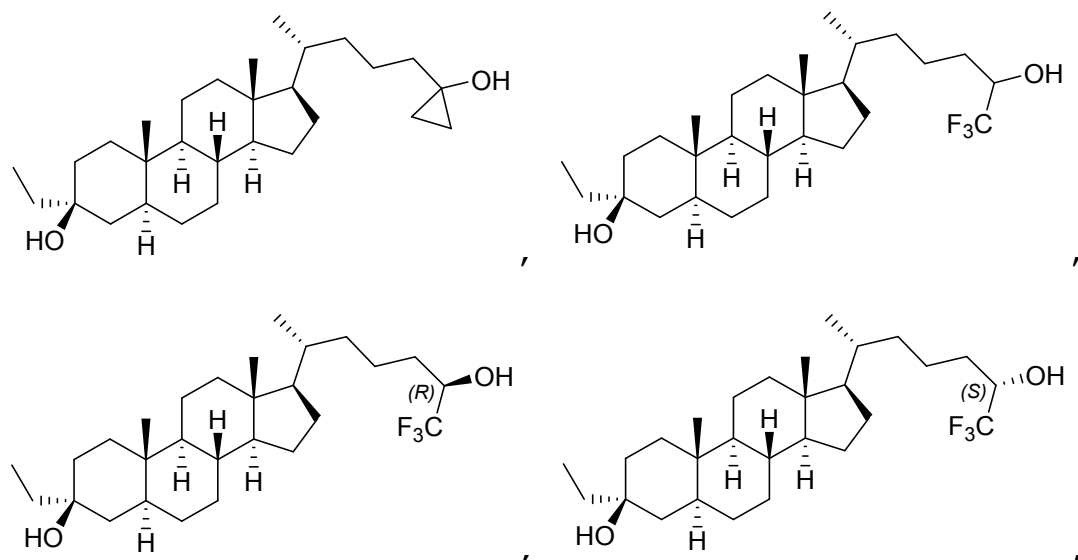


20





5



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

En un aspecto, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un portador farmacéuticamente aceptable.

15

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para inducir sedación o anestesia que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del mismo.

20

En un aspecto, en la presente se proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno descrito en la presente, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del mismo.

En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno metabólico.

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

En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad inflamatoria intestinal.

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

15 En un aspecto, en la presente se proporciona un método para tratar o prevenir una afección relacionada con el CNS que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
20 composición farmacéutica del mismo. En algunas modalidades, la afección relacionada con el CNS es un trastorno de adaptación, trastorno de ansiedad (incluyendo trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático y fobia social), trastorno cognitivo (incluyendo enfermedad de

Alzheimer y otras formas de demencia (por ejemplo, demencia frontotemporal), trastorno disociativo, trastorno de la alimentación, trastorno del estado de ánimo (incluyendo depresión (por ejemplo, depresión post-parto), trastorno bipolar, trastorno distímico, tendencias suicidas), esquizofrenia u otro trastorno psicótico (incluyendo trastorno esquizoafectivo), trastorno del sueño (incluyendo insomnio), trastorno relacionado con sustancias, trastorno de la personalidad (incluyendo trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva), trastornos del espectro autista (incluyendo los que involucran mutaciones al grupo de proteínas Shank (por ejemplo, Shank3)), trastorno del neurodesarrollo (incluyendo Síndrome de Rett, complejo de esclerosis tuberosa), esclerosis múltiple, trastorno de síntesis de esteroides, dolor (incluyendo dolor agudo y crónico; dolores de cabeza, por ejemplo, migraña), encefalopatía secundaria a una afección médica (incluyendo encefalopatía hepática y encefalitis del receptor anti-NMDA), trastorno convulsivo (incluyendo estado epiléptico y formas monogénicas de epilepsia tal como la enfermedad de Dravet), derrame cerebral, lesión cerebral traumática, trastorno del movimiento (incluyendo enfermedad de Huntington y Enfermedad de Parkinson), discapacidad visual, pérdida de audición y tinnitus.

En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad de Huntigton. En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad de Parkinson. En algunas modalidades, el trastorno es una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, lupus).

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

En algunas modalidades, el trastorno es Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS). En algunas modalidades, el trastorno es desmosterolosis. En algunas modalidades, el
10 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 de SMO). En algunas
15 modalidades, el trastorno es Enfermedad de Niemann-Pick. En algunas modalidades, el trastorno es trastorno del espectro autista (ASD). En algunas modalidades, el trastorno se asocia con fenilcetonuria.

Otros objetos y ventajas se volverán evidentes a
20 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 a mayor detalle a continuación. Los
5 elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., portada interna, y grupos funcionales específicos generalmente se definen como se describen en la presente. Adicionalmente, los principios
10 generales de química orgánica, así como restos funcionales específicos y reactividad, como se describe en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ta Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York,
15 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ra Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos en la presente pueden
20 comprender uno o más centros asimétricos, y así pueden existir en varias formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden estar en la forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o

puede estar en la forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse de mezclas por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, 5 incluyendo cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o isómeros preferidos pueden prepararse por síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 10 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 además abarca los compuestos 15 descritos en la presente como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de varios isómeros.

El compuesto descrito en la presente puede también comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H 20 puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio), y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

Cuando un intervalo de valores se enlista, se pretende

que abarque cada valor y sub-rango dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " se pretende que abarque, alquilo 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 C_{5-6} .

5 Los siguientes términos pretenden tener los significados presentados a continuación y son útiles para el entendimiento de la descripción y el alcance pretendido de la presente invención. Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos
10 compuestos y métodos para usar dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que cuando se describe en la presente, cualquiera de las porciones definidas a
15 continuación puede estar sustituidas con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir dichas porciones sustituidas dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se establezca lo contrario, el término "sustituido" debe definirse como se
20 establece a continuación. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radiales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en la presente. Los artículos "un" y "una" pueden usarse en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir 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, alqueno, alquino, o grupo carbocíclico, como se define en la presente.

"Alquilo" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburos saturados de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂₀"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₂"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆", también se hace referencia en la presente como "alquilo inferior"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 a 2 átomos de carbono ("C₁₋₂ alquilo"). En

algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluye metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), tert-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metilo-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 lo contrario, cada instancia de un grupo alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas modalidades, el grupo alquilo es alquilo no sustituido C₁₋₁₀ (por ejemplo, -CH₃). En ciertas modalidades, el grupo alquilo es alquilo sustituido C₁₋₁₀. Abreviaturas de alquilo comunes incluyen Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃), o i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

"Alquilenos" se refiere a un grupo alquilo donde dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente, y que puede estar sustituido o no sustituido.

Grupos de alquileo no sustituido incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), butileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), pentileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), hexileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

5 Grupos alquileo sustituidos ejemplares, por ejemplo, sustituido con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen pero no se limitan a, metileno sustituido ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), etileno sustituido ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), propileno sustituido ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 10 , $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), y similares. Cuando un intervalo o número de carbonos se proporciona para un grupo alquileo particular, se entiende que el intervalo o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena
 15 divalente de carbono lineal. Los grupos alquileo pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes como se describen en la presente.

"Alqueno" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a
 20 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 dobles enlaces carbono-carbono), y opcionalmente uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 triples enlaces carbono-carbono) ("alqueno C_{2-20} "). En ciertas modalidades,

alquenilo no contiene ningún triple enlace. En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono puede ser interno (tal como en 2-butenilo) o terminal (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ antes mencionados, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares. A menos que se

especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquenilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más
5 sustituyentes, por ejemplo, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo no sustituido C_{2-10} . En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo sustituido C_{2-10} .

10 "Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburos de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 triples enlaces carbono-carbono), y opcionalmente uno o más dobles enlaces carbono-
15 carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 dobles enlaces carbono-carbono) ("alquinilo C_{2-20} "). En ciertas modalidades, alquinilo no contiene ningún doble enlace. En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-10} "). En algunas modalidades, un grupo
20 alquinilo tiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-9} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-8} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-7} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 6 átomos de

carbono ("alquinilo C_{2-6} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-5} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-4} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-3} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C_2 "). El uno o más triples enlaces carbono-carbono puede ser interno (tal como en 2-butinilo) o terminal (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo C_{2-4} incluyen, sin limitación, etinilo (C_2), 1-propinilo (C_3), 2-propinilo (C_3), 1-butinilo (C_4), 2-butinilo (C_4), y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C_{2-4} incluyen los grupos alquinilo C_{2-4} anteriormente mencionados, así como pentinilo (C_5), hexinilo (C_6), y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C_7), octinilo (C_8), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquinilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo no sustituido C_{2-10} . En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo sustituido C_{2-10} .

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) heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) dentro de la cadena de origen, donde uno o más heteroátomos se inserta entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono de origen y/o uno o más heteroátomos se inserta entre un átomo de carbono y la molécula padre, es decir, entre el punto de unión. En ciertas modalidades, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 a 9 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₉"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 a 8 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₈"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 a 7 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₇"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₆"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₅").

En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₄"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁₋₃"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁₋₂"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo heteroalquilo está no sustituido de manera independiente (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo no sustituido C₁₋₁₀. En ciertas modalidades, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo sustituido C₁₋₁₀.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10, o 14 π electrones compartido en una matriz cíclica) que tiene átomos

de carbono de 6-14 anillos y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("arilo C₆-14"). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene átomos de carbono de seis anillos ("arilo C₆"; por ejemplo, fenilo). En algunas

5 modalidades, un grupo arilo tiene átomos de carbono de diez anillos ("arilo C₁₀"; por ejemplo, nafitlo tal como 1-nafitlo y 2-nafitlo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene átomos de carbono de catorce anillos ("arilo C₁₄"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de

10 anillos donde el anillo de arilo, como se define en lo anterior, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo de arilo, y en dichas instancias, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de

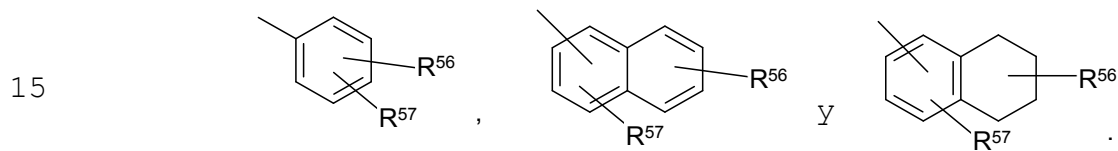
15 carbono en el sistema de anillos de arilo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftaloeno, acetenofenileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, como indaceno, s indaceno,

20 indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octano, ovaleno, penta 2,4 dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, piranteno, rubiceno, trifenileno, y trinaftaleno. Particularmente grupos arilo incluyen fenilo, nafitlo,

indenilo, y tetrahidronafitilo. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo arilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo sustituido C₆₋₁₄.

En ciertas modalidades, un grupo arilo sustituido con uno o más de grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, 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 se selecciona cada uno de manera independiente de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, heterociclilo de 4-10 miembros, alcanoilo, alcoxi C₁₋₈, heteroariloxi, alquiloamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalquilo, COOarilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquilo, SOalquilo, SO₂alquilo, Sarilo, SOarilo, SO₂arilo; o R⁵⁶ y R⁵⁷ puede unirse para formar

un anillo cíclico (saturado o no saturado) de 5 a 8 átomos, que contienen opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O, o S. R^{60} y R^{61} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilo sustituido C_6-C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroarilo sustituido de 5-10 miembros.

"Arilo fusionado" se refiere a un arilo que tiene dos de sus anillos de carbono en común con un segundo ring 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 sustituido opcionalmente sustituido por un grupo arilo opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ bicíclicos o monocíclicos de 5-10 miembros (por ejemplo, que tienen 6 o 10 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene átomos de carbono de anillo y heteroátomos de 1-4 anillos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o

nitrógeno, conforme la valencia lo permita. Los sistemas de anillos bicíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos donde el anillo heteroarilo, como se define en lo anterior, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo donde el punto de unión se encuentra en el anillo heteroarilo, y en dichas instancias, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos de heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos donde el anillo heteroarilo, como se define en lo anterior, se fusiona con uno o más grupos arilo donde el punto de unión se encuentra en el anillo arilo o heteroarilo, y en dichas instancias, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos (arilo/heteroarilo) fusionados. Grupos heteroarilo bicíclicos donde un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similares) el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, el anillo que lleva un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros que tiene

átomos de carbono de anillo y heteroátomos de 1-4 anillos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono de anillo y heteroátomos de 1-4 anillos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono de anillo y heteroátomos de 1-4 anillos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene heteroátomos de 1-3 anillos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene heteroátomos de 1-2 anillos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene heteroátomo de 1 anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo

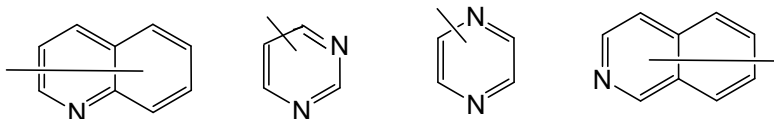
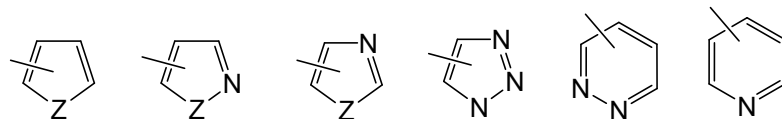
heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo
5 heteroarilo es heteroarilo no sustituido de 5-14 miembros. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es heteroarilo sustituido de 5-14 miembros.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo,
10 furanilo y tiofenilo. Grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, y isotiazolilo. Grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin
15 limitación, triazolilo, oxadiazolilo, y tiadiazolilo. Grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Grupos
20 heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo. Grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente.

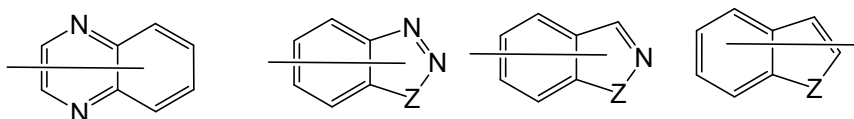
Grupos heteroarilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo, y tiepinilo. Grupos 5,6-heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizininilo, y purinilo. Grupos 6,6-heteroarilo bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:

15



20



en donde cada Z se selecciona de carbonilo, N, NR⁶⁵, O, y S; y R⁶⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈,

cicloalquilo C_3 - C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6 - C_{10} , y heteroarilo de 5-10 miembros.

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

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburos cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono de anillo ("carbociclilo C_{3-10} ") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene 3 a 8 átomos de carbono de anillo ("carbociclilo C_{3-8} "). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene 3 a 6 átomos de carbono de anillo ("carbociclilo C_{3-6} "). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene 3 a 6 átomos de carbono de anillo ("carbociclilo C_{3-6} "). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene 5 a 10 átomos de carbono de anillo ("carbociclilo C_{5-10} "). Los grupos 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), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6), y similares. Los grupos carbociclilo C_{3-8} ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C_{3-6} mencionados en lo

anterior así como cicloheptilo (C_7), cicloheptenilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo (C_8), ciclooctenilo (C_8), biciclo[2.2.1]heptanilo (C_7), biciclo[2.2.2]octanilo (C_8), y similares. Los grupos

5 carbociclilo C_{3-10} ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C_{3-8} mencionados en lo anterior así como ciclononilo (C_9), ciclononenilo (C_9), ciclodecilo (C_{10}), ciclodecenilo (C_{10}), octahidro-1H-indenilo (C_9), decahidronaftalenilo (C_{10}), espiro[4.5]decanilo (C_{10}), y

10 similares. Como los ejemplos anteriores lo ilustran, en ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contienen un sistema de anillos fusionados, puenteados o en espiral tal como a sistema bicíclico ("bicíclico carbociclilo") y puede ser

15 saturado o puede ser parcialmente saturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos donde el anillo de carbociclilo, como se define en lo anterior, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo donde el punto de unión se encuentra en el anillo de carbociclilo, y en dichas

20 instancias, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillos carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo carbociclilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "carbociclilo no

sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

En algunas modalidades, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono de anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono de anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono de anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 6 átomos de carbono de anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono de anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Ejemplos de Grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ mencionados en lo anterior, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ mencionados en lo anterior, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo cicloalquilo está no sustituido de

manera independiente (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas 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 anillos no aromáticos de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono de anillo y 1 a 4 heteroátomos de anillo, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente 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 unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, conforme la valencia lo permita. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillos fusionados, puenteados o en espiral tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o puede estar parcialmente no saturado. Los sistemas de anillos de heterociclilo bicíclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos donde el anillo de heterociclilo, como se define en lo anterior, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo donde el punto de unión se encuentra en el

anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos donde el anillo de heterociclilo, como se define en lo anterior, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, donde el punto de unión se encuentra en el anillo de heterociclilo, y en dichas instancias, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema del anillo de heterociclilo. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de heterociclilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo no sustituido de 3-10 miembros. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo sustituido de 3-10 miembros.

En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono de anillo y heteroátomos de 1-4 anillos, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono de anillo y heteroátomos de 1-4 anillos, donde cada heteroátomo se

selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, a grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono de anillo y heteroátomos de 1-4 anillos, donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene heteroátomos de 1-3 anillos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene heteroátomos de 1-2 anillos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Los ejemplos de grupos heterociclilo de 3 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y tiantanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidrotiofeno, pirrolidino, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los ejemplos de grupos

heterociclilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tienilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditinilo, dioxanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanol, oxepanilo y triepanola. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros fusionados a un anillo de arilo C₆ (también denominado aquí anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6

miembros fusionados a un anillo de arilo (también denominado aquí un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

5 "Grupo heterociclilo que contiene nitrógeno" significa un grupo cíclico no aromático de 4 a 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
10 (por ejemplo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas, tales como N-metilpiperazina. Los ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

15 "Hetero" cuando se usa para describir un compuesto o grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. El hetero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarbilo
20 descritos anteriormente tales como alquilo, por ejemplo, heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo, heterociclilo, arilo, por ejemplo, heteroarilo, cicloalquenilo, por ejemplo, cicloheteroalquenilo, y similares que tienen de 1 a 5, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos.

"Acilo" se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, donde R^{20} es hidrógeno, 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, como se define en la presente. "Alcanoilo" es un grupo acilo en el que R^{20} es un grupo distinto de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no están limitados a, formilo
 5 $(-CHO)$, acetilo $(-C(=O)CH_3)$, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo $(-C(=O)Ph)$, bencilcarbonilo $(-C(=O)CH_2Ph)$, alquilo $-C(O)-C_1-C_8$, $-C(O)-(CH_2)_t$ (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 a 10 miembros), en donde t es un
 15 número entero de 0 a 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 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo de 5-10
 20 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 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.

"Alcoxi" se refiere al grupo $-OR^{29}$ donde R^{29} es 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. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

En ciertas modalidades, R^{29} es un grupo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C_6-C_{10} , ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O), arilo-S(O), alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen, pero sin limitación, $-O-(CH_2)_t(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-O-(CH_2)_t(\text{heteroarilo de 5-10 miembros})$, $-O-(CH_2)_t(\text{cicloalquilo } C_3-C_{10})$ y $-O-(CH_2)_t(\text{heterociclilo de 4-10 miembros})$, en donde t es un número entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo,

heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, pueden ser sustituidos por grupos no sustituidos alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxí. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos 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, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, sustituido o no sustituido arilo no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de amino, en el que al menos uno de R³⁸ no es un hidrógeno. En ciertas modalidades, cada R³⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₃-C₈, alquinilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquilo C₃-C₁₀; o alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxí; Alquenilo C₃-C₈, sustituido con halo o hidroxí; alquinilo C₃-C₈, sustituido con halo o hidroxí, o -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), o -

(CH₂)_t(heterocicclilo de 4-10 miembros), donde t es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, no sustituido
 5 hidroxialquilo C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxí; o ambos grupos R³⁸ se unen para formar un grupo alquilenó.

Los ejemplos de grupos "amino sustituidos" incluyen, pero sin limitación, -NR³⁹-alquilo C₁-C₈, -NR³⁹-(CH₂)_t(arilo C₆-
 10 C₁₀), -NR³⁹-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -NR³⁹-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -NR³⁹-(CH₂)_t(heterocicclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R³⁹ de forma independiente representa H o alquilo C₁-C₈; y cualesquiera grupos alquilo presentes, pueden
 15 estar ellos mismos sustituidos por halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxí; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicclilo presente, pueden estar ellos mismos sustituidos por alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-
 20 C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxí. Para evitar dudas, el término "amino sustituido" incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilamilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y

dialquilamino sustituido como se define a continuación. El amino sustituido abarca grupos amino sustituidos y monoamino sustituidos.

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

5 "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 es flúor o cloro.

"Hidroxi" se refiere al radical $-OH$.

10 "Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido con un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 15 ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo y ciclooctiletilo, y similares.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo en 20 el que el grupo alquilo está sustituido con un grupo heterociclilo. Los grupos heterociclilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo,

morfoliniletilo y similares.

"Tioceto" se refiere al grupo =S.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en la presente, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, 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 grupo 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 por un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta una transformación espontánea tal como por transposición, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido"

incluye la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente que da como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención
 5 contempla cualquiera y todas las combinaciones de este tipo para llegar a un compuesto estable. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en la presente que satisfaga las
 10 valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de una porción estable.

Sustituyentes de átomos de carbono ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -
 15 SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -
 20 SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{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}
 5 y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que 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 son
 10 reemplazados por el grupo $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$,
 $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$, o $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

cada caso de R^{aa} se selecciona, independientemente, de
 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
 15 C_{6-14} y 5-14 heteroarilo con dos miembros, o dos grupos R^{aa} se
 unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un
 anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo,
 alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y
 heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2,
 20 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

cada instancia de R^{bb} es, independientemente,
 seleccionada de hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-$
 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-$

$C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, 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 5-14 heteroarilo de dos miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, 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} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo 3-14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

cada instancia de R^{dd} se selecciona, independientemente, 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} , $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-$
 $C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-$
5 $P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, 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} ,
heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo,
alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y
10 heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2,
3, 4 o 5 grupos R^{gg} , o dos sustituyentes R^{dd} geminales se
pueden unir para formar $=O$, o $=S$;

cada instancia de R^{ee} se selecciona independientemente de
alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-}
15 $_6$, carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10
miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en el que cada
alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo,
arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0,
1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} ;

20 cada caso de R^{ff} es, 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
grupos R^{ff} para formar un anillo heterociclilo de 3-14

miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenido, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} ; y

5 cada instancia de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ alquilo C_{1-6} , $-\text{ON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_3^+\text{X}^-$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{O alquilo } \text{C}_{1-6})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{OH})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{SH}$, $-\text{S}$
 10 alquilo C_{1-6} , $-\text{SS}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{OCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$,
 15 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{O alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$,
 20 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{Alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{OAlquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{OSO}_2\text{Alquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SOAlquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{Si}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_3$, $-\text{OSi}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SAlquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SAlquilo } \text{C}_{1-6}$, $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$

$\text{C}_6)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OAlquilo } \text{C}_{1-6})_2$, 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, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes geminales
 5 R^{gg} se pueden unir para formar $=\text{O}$, o $=\text{S}$; donde X^- es un contraión.

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico con el fin de mantener la neutralidad electrónica.
 10 Los contraiones ejemplares incluyen iones de haluro (por ejemplo, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , SO_4^- , iones de sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanforsulfonato, naftaleno-2-
 15 sulfonato, ácido naftalen-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etano-1-sulfónico-2-sulfonato, y similares) e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato), propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

20 Los átomos de nitrógeno pueden ser sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los ejemplos de sustituyentes de átomos de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, $-\text{OH}$, -

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
 5 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} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en el
 10 que 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 han definido anteriormente.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con
 15 más detalle en la Descripción detallada, Ejemplos y reivindicaciones. La invención no pretende estar limitada de ninguna manera por la lista de sustituyentes de ejemplo anterior.

Otras definiciones

20 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin una 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 farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen los derivados de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 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, sales
5 de 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 de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio,
10 magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y
15 sulfonato de arilo.

Un "sujeto" al cual se contempla la administración incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, infante, niño, adolescente) o un
20 sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero como primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus), ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En ciertas modalidades, el sujeto

es un ser humano. En ciertas modalidades, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en este documento.

La enfermedad, el trastorno y la condición se usan
5 indistintamente en este documento.

Tal como se utiliza aquí, y salvo que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto padece la enfermedad, trastorno o afección especificada, lo que reduce
10 la gravedad de la enfermedad o trastorno o afección, o retarda o ralentiza la progresión de la enfermedad, trastorno o afección ("tratamiento terapéutico"), y también contempla una acción que ocurre antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección especificada
15 ("tratamiento profiláctico") .

En general, la "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos normales en esta técnica, la cantidad eficaz de un compuesto de la
20 invención puede variar dependiendo de factores tales como el punto final biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración, y la edad, la salud y la condición del sujeto. Una cantidad efectiva abarca el tratamiento

terapéutico y profiláctico.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de 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 proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejore la terapia general, reduzca o evite síntomas o causas de enfermedad o afección, o mejore la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Tal como se usa en la presente, y salvo que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la

enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis general o mejore la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

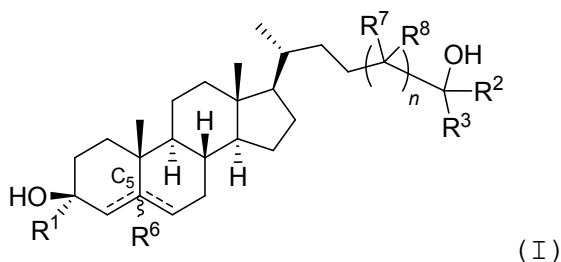
Como se describe generalmente en la presente, la presente invención proporciona oxisteroles sustituidos útiles para prevenir y/o tratar un amplio intervalo de trastornos, incluyendo, pero no limitados a, trastornos mediados por NMDA. Estos compuestos se espera que muestren una mejor potencia in vivo, propiedades farmacocinéticas (PK), biodisponibilidad oral, capacidad de formulación, estabilidad, y/o seguridad en comparación con otros oxisteroles.

15

Compuestos

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

20



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la presente: R^1 es alquilo C_{1-6} ; cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo; o

R^2 y R^3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros; R^6 está ausente o es hidrógeno; cada uno de R^7 y R^8 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo; o cada uno
 5 de R^7 y R^8 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros; o R^2 y R^7 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros; n es 1, 2, o 3; y --- representa un enlace doble o sencillo, donde cuando un --- es un doble enlace, el
 10 otro --- es un enlace sencillo; y cuando uno de los --- es un doble enlace, R^6 está ausente.

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, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), etilo, o isopropilo. En algunas
 15 modalidades, R^1 es $-\text{CH}_3$. En algunas modalidades, R^1 es etilo.

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo, o donde R^2 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al que
 20 están unidos forman un anillo de 3-8 miembros. En algunas modalidades, el anillo de 3-8 miembros es un anillo de carbociclilo (por ejemplo, ciclopropilo). En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo. En algunas

modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3), propilo, isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

5 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 hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo, o isopropilo.

En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido. En
10 algunas modalidades, R^3 es alquilo C_{1-6} no sustituido.

En algunas modalidades, R^3 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), propilo, isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

En algunas modalidades, R^2 y R^3 son hidrógeno. En algunas
15 modalidades, R^2 es hidrógeno y R^3 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo, isopropilo). En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} y R^3 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^2 y R^3 son $-\text{CH}_3$. En algunas modalidades, R^2 es $-\text{CH}_3$ y
20 R^3 es etilo. En algunas modalidades, R^2 es $-\text{CH}_3$ y R^3 es isopropilo.

En algunas modalidades, cada --- es un enlace sencillo.

En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^6 se encuentra en la posición alfa. En algunas

modalidades, R^6 se encuentra en la posición beta.

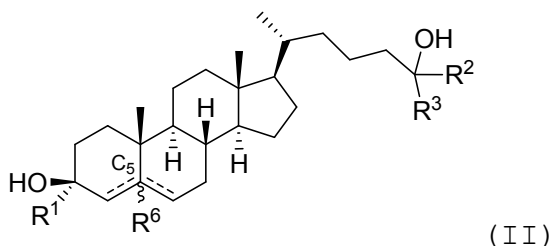
En algunas modalidades, R^6 está ausente.

En algunas modalidades, R^7 y R^8 son hidrógeno.

En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades,
5 n es 1 y R^7 y R^8 son hidrógeno.

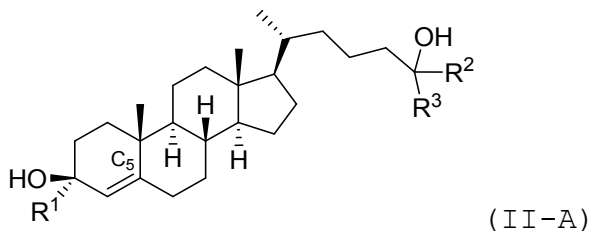
En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades,
 n es 2 y cada uno de R^7 y R^8 es independientemente hidrógeno,
halógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo.

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

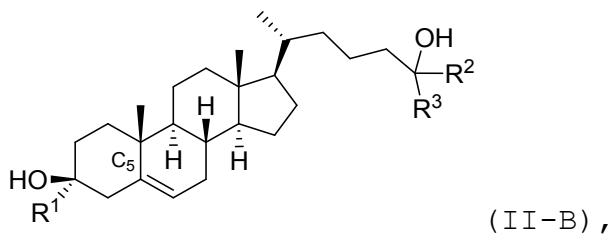


15 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



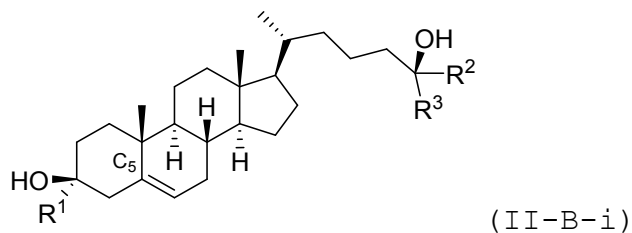
20



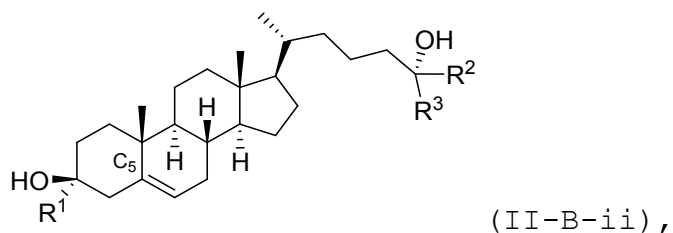
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

5



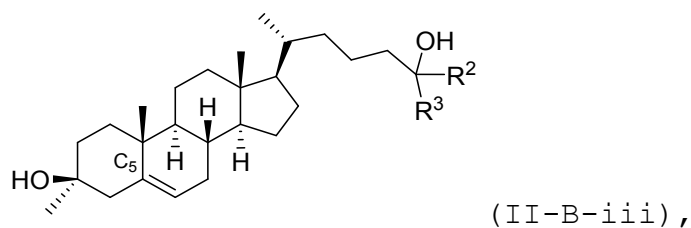
10



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

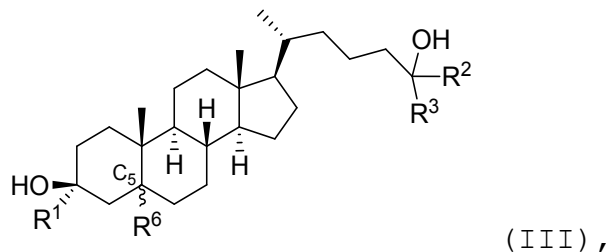
15



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

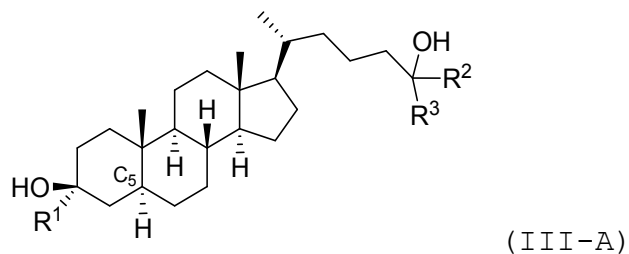
20



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

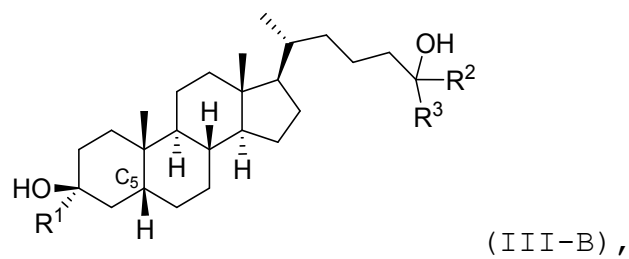
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-A) o Fórmula (III-B):

5



o

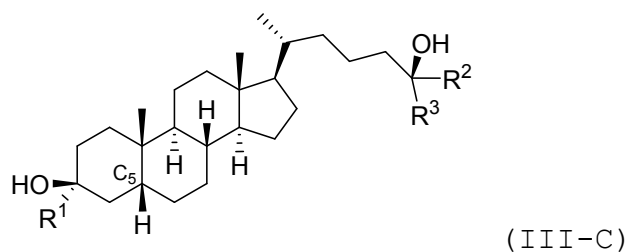
10



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

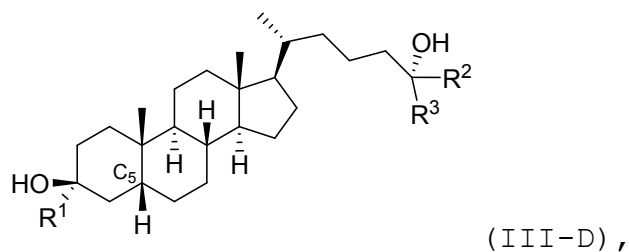
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III-B) es un compuesto de la Fórmula (III-C) o Fórmula (III-D):

15



o

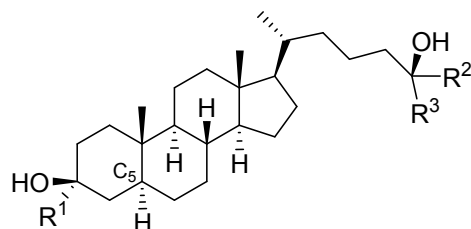
20



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

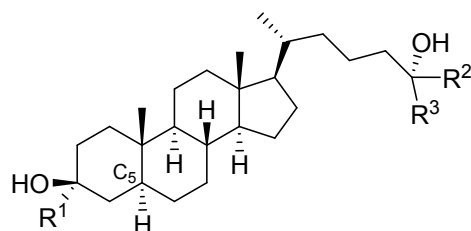
5



(III-E)

o

10

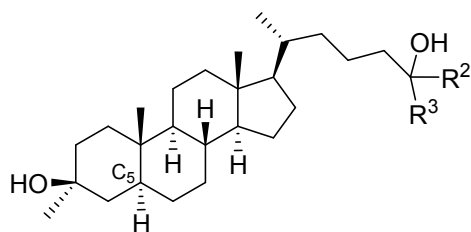


(III-F),

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

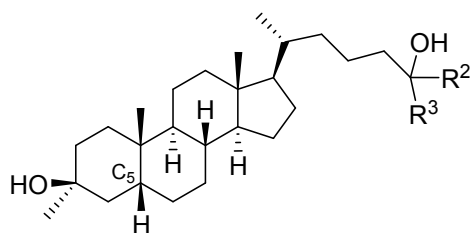
15



(III-A-i-a)

20

o



(III-B-i-a),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo, o
10 donde R^2 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros.

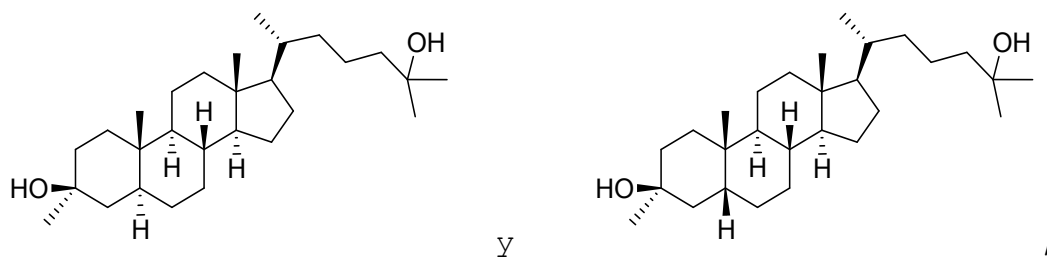
En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo.

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es
15 independientemente hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), propilo, isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), o etilo.

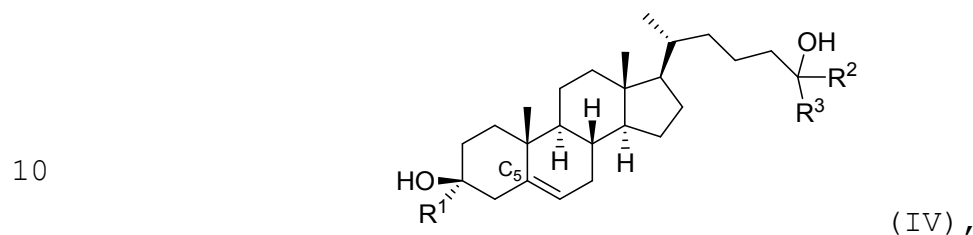
20 En algunas modalidades, R^3 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), propilo, isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

15 En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo, o donde R^2 y R^3 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 3-8 miembros.

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o carbociclilo.

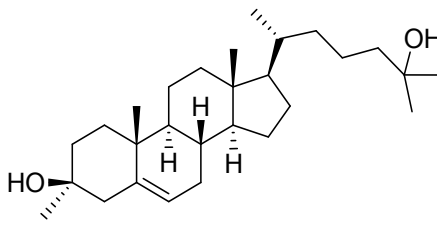
20

En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3), propilo, isopropilo, ciclopropilo, o butilo.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), o etilo.

En algunas modalidades, R^3 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$), propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo.

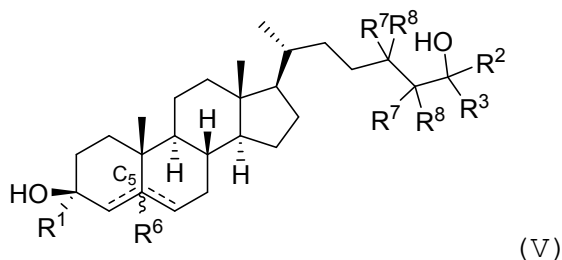
En algunas modalidades, el compuesto es:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

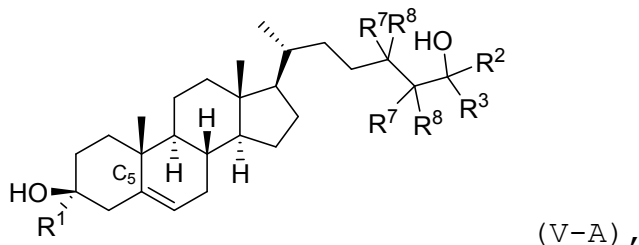


15

(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

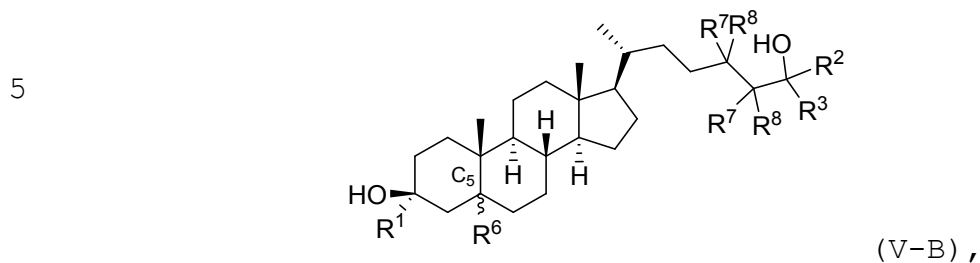
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (V-A):



(V-A),

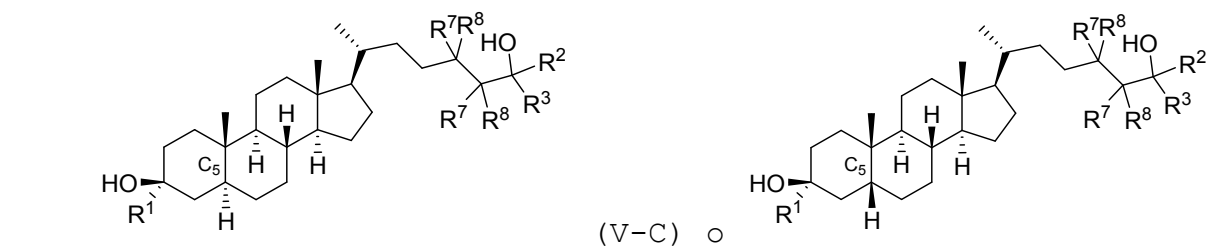
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



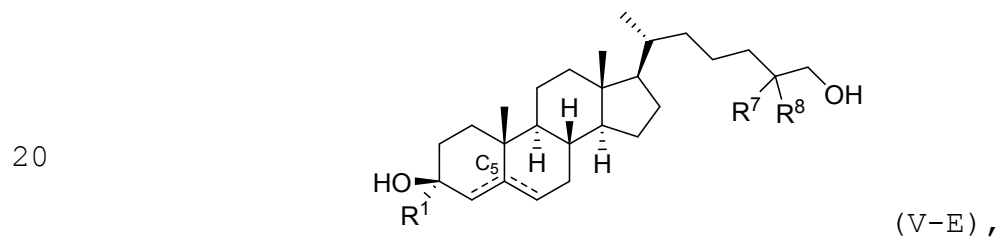
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



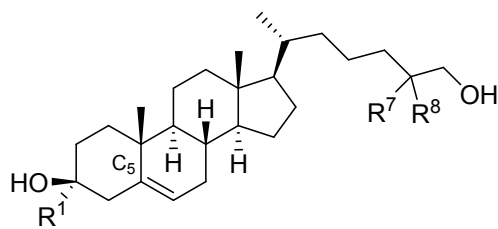
15 (V-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



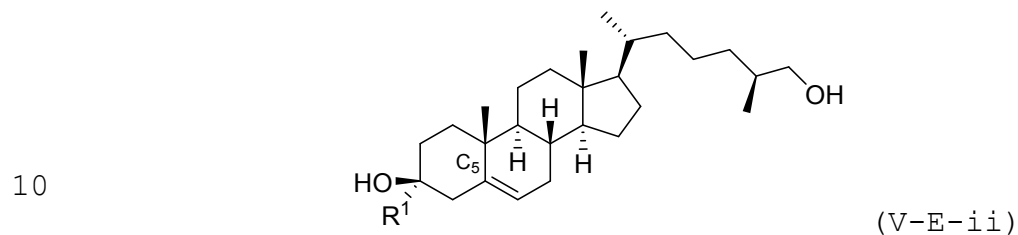
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

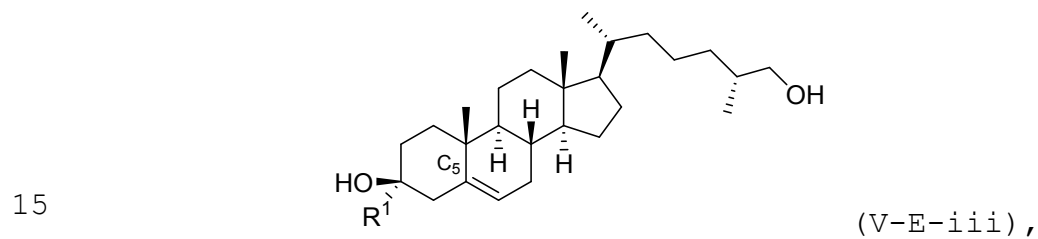


5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

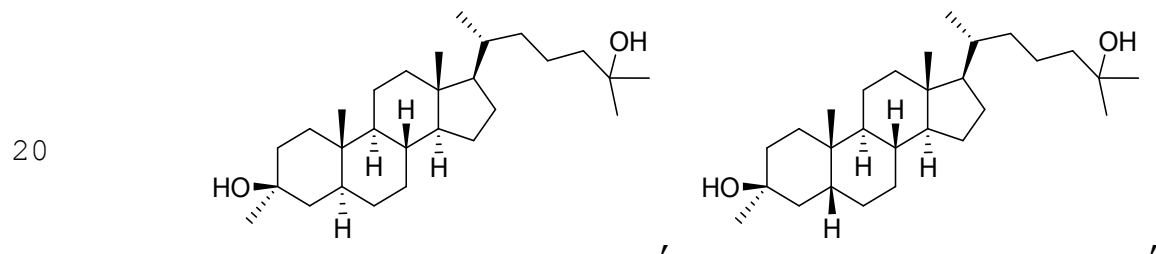
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (V-E-ii) o (V-E-iii):

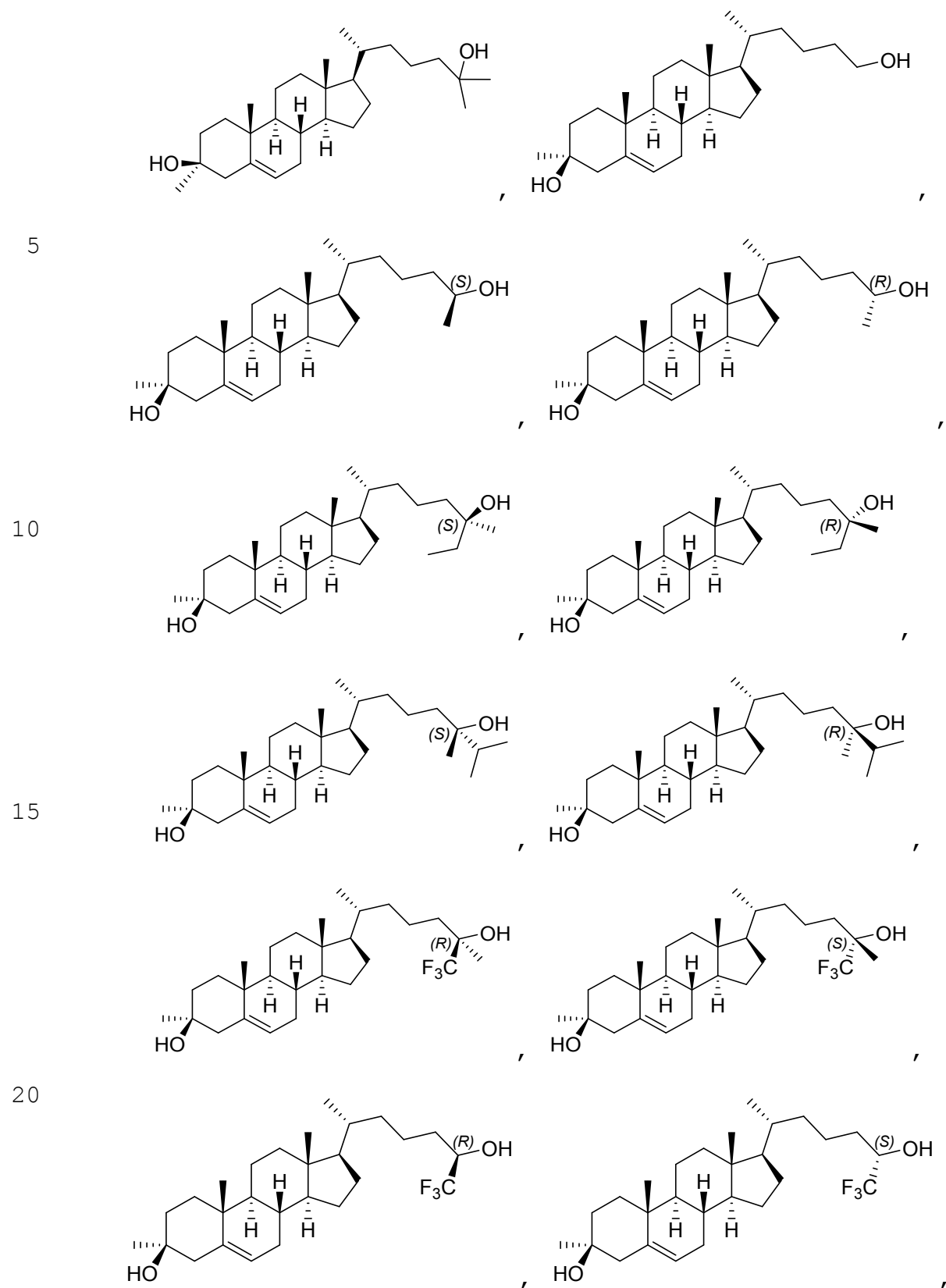


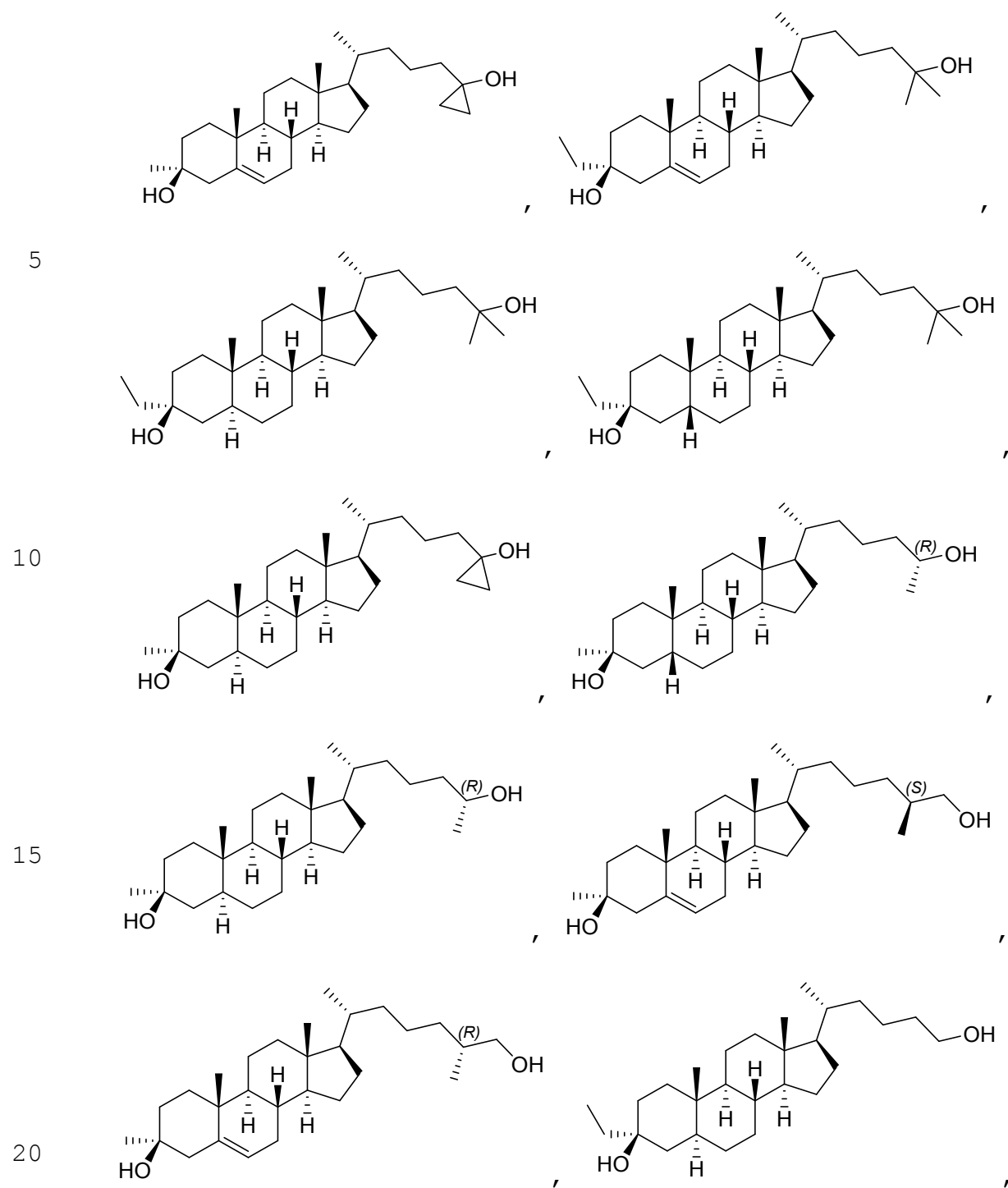
o

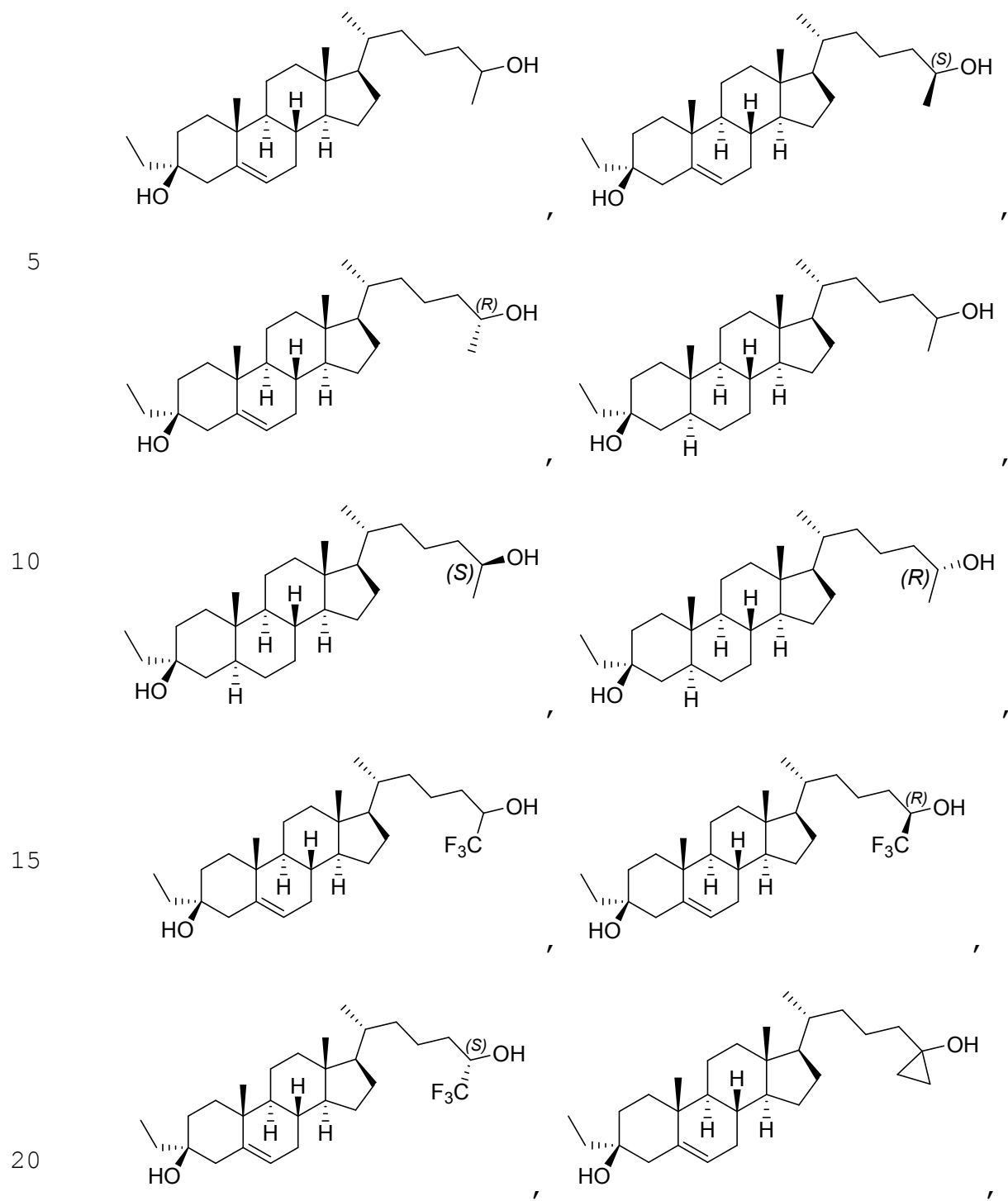


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

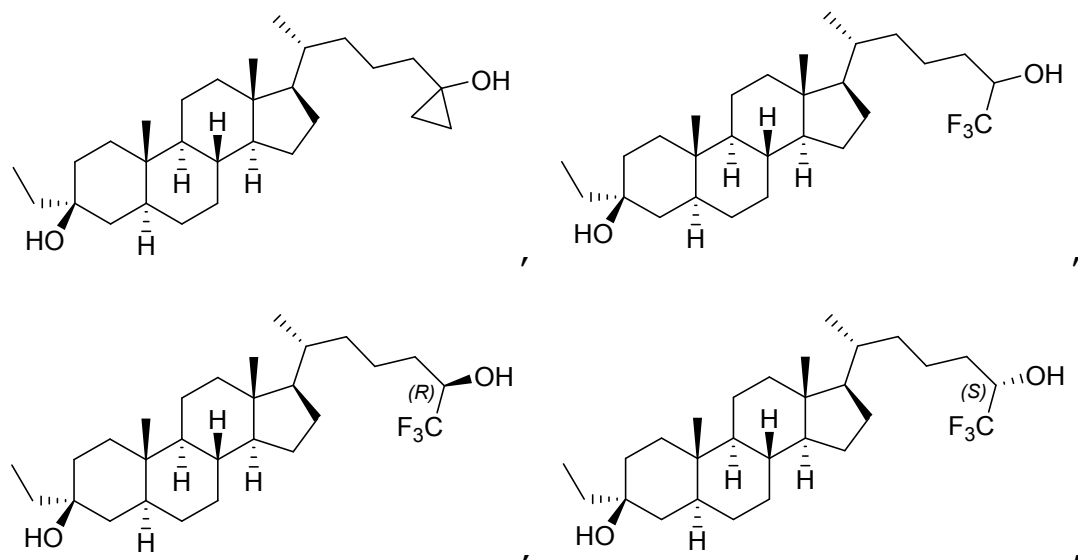








5



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10

Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I).

15

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos en la presente se proporcionan típicamente administrados en la forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprender al menos un

20

compuesto activo.

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

La presente invención también se relaciona a un

compuesto de la Fórmula (I) o composición farmacéutica del mismo para su uso como un producto farmacéutico o un medicamento.

Generalmente, los compuestos en la presente se
5 proporcionan administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto administrado realmente típicamente se determinará por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a tratarse, la ruta de administración elegida, el compuesto
10 real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse por una variedad de rutas
15 incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la ruta de suministro pretendida, los compuestos en la presente se proporcionan formulados preferiblemente como composiciones inyectables u orales o como bálsamos, como lociones o como
20 parches todos para administración transdérmica.

Las composiciones para administración oral pueden 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

unitarias para facilitar una dosificación precisa. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada
5 unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampolletas o jeringas previamente llenadas y medidas de las composiciones
10 líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto es usualmente un componente menor (de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en
15 peso) siendo el resto varios vehículos o portadores y ayudas de procesamiento útiles para formar la dosificación deseada formar.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con
20 amortiguadores, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de 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 aromatizante 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 vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en tales composiciones es típicamente un componente menor, que a menudo es de aproximadamente 0.05 a 10% en peso, siendo el resto el portador inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene el/los ingrediente(s) activo(s), generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15% en peso. Cuando se formulan como una pomada, los ingredientes activos típicamente se combinarán con una base de pomada parafínica o

miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen
5 ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas las formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos de este tipo están incluidos dentro del alcance proporcionado en la presente.

10 Los compuestos proporcionados en la presente también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica se puede lograr usando un parche del tipo de depósito o membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

15 Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 de Remington's
20 Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora aquí como referencia.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o

administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales, así como las técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 de The Science and Practice of Pharmacy, Remington, 21^a edición, 2005, Editorial: Lippincott Williams & Wilkins, que se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Se puede encontrar una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences.

La presente invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la 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 en 6, 7 y 8 unidades de glucosa con 1-4 enlaces α , respectivamente, que comprende opcionalmente uno o más sustituyentes en los restos de azúcar unidas, que incluyen, pero no están limitados a la sustitución metilada, hidroxialquilada, acilada y de sulfoalquiléter. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es una sulfoalquilo éter β -ciclodextrina, por ejemplo,

sulfobutilo éter β -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Véase, por ejemplo, U.S. 5,376,645. En ciertas modalidades, la formulación comprende hexapropil- β -ciclodextrina. En una modalidad más particular, la
5 formulación comprende hexapropil- β ciclodextrina (10-50% en agua).

La presente invención también se refiere a la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I). El ácido que se puede usar para preparar
10 la sal farmacéuticamente aceptable es el que forma una sal de adición de ácido no tóxica, es decir, una sal que contiene aniones farmacológicamente aceptables tales como clorhidrato, yodhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, succinato,
15 maleato, fumarato, benzoato, para-toluenosulfonato y similares.

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

Formulación Ejemplar 1 - Comprimidos: Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de

gelatina seco en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa
5 de comprimidos.

Formulación Ejemplar 2 - Cápsulas: un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso de aproximadamente 1:1. La
10 mezcla se carga en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo por cápsula).

Formulación Ejemplar 3 - Líquido: un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1.75 g) y goma de
15 xantano (4 mg) y la mezcla resultante se puede mezclar, pasar por un tamiz de malla No. 10 de E.U.A., y luego se mezcló con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. El benzoato de sodio (10 mg), el sabor y el color se diluyen con
20 agua y se agregan con agitación. A continuación, se puede agregar suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación Ejemplar 4 - Comprimidos: Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg
5 (150-300 mg de compuesto activo) en una prensa de comprimidos.

Formulación Ejemplar 5 - Inyección: Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable
10 salino estéril amortiguado a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación Ejemplar 6 - Comprimidos: Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de
15 gelatina seco en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 90-150 mg (30-50 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

20 *Formulación Ejemplar 7 - Comprimidos:* Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una proporción aproximada de 1:2 en peso. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como

lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 30-90 mg (10-30 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación Ejemplar 8 - Comprimidos: Un compuesto de la
5 Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como
10 lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 0.3-30 mg (0.1-10 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa para comprimidos.

Formulación Ejemplar 9 - Comprimidos: Un compuesto de la
Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de
15 gelatina seco en una relación en peso aproximado de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 150-240 mg (50-80 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

20 *Formulación Ejemplar 10 - Comprimidos:* Un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación en peso de aproximadamente 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio

como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 270-450 mg (90-150 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Los niveles de dosis de inyección oscilan entre
5 aproximadamente 0.1 mg/kg/hora y al menos 10 mg/kg/hora, todo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 120 horas y especialmente 24 a 96 horas. También se puede administrar un bolo de precarga de aproximadamente 0.1 mg/kg a
aproximadamente 10 mg/kg o más para alcanzar niveles de
10 estado estacionario adecuados. No se espera que la dosis total máxima exceda aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

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

Las dosis transdérmicas generalmente se seleccionan para proporcionar niveles sanguíneos similares o inferiores a los que se logran usando dosis de inyección.

Cuando se usan para prevenir la aparición de un trastorno del CNS, los compuestos proporcionados en la presente se administrarán a un sujeto con riesgo de desarrollar la afección, típicamente siguiendo los consejos y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los sujetos en riesgo de desarrollar una afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen un historial familiar de la condición, o aquellos que han sido identificados mediante pruebas genéticas o exámenes de detección como particularmente susceptibles de desarrollar la afección.

15 **Métodos de Tratamiento y Uso**

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

de los mismos, están diseñados generalmente para penetrar en la barrera hematoencefálica (por ejemplo, diseñados para ser transportados a través de la barrera hematoencefálica). La modulación, como se usa en el presente documento, se refiere, por ejemplo, a la inhibición o potenciación de la función del receptor de NMDA. En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede actuar como un modulador alostérico negativo (NAM) de NMDA e inhibir la función del receptor NMDA. En ciertas modalidades, la presente invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden actuar como moduladores alostéricos positivos (PAM) de NMDA y potenciar la función del receptor de NMDA. En las modalidades de ceratina, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, modulan 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 inflamatoria intestinal (IBD) (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad

de Crohn), trastornos estructurales que afectan la GI, trastornos anales (por ejemplo, hemorroides, hemorroides internas, hemorroides externas, fisuras anales, abscesos perianales, fístula anal), pólipos de colon, cáncer, colitis.

5 En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad inflamatoria intestinal.

En algunas modalidades, el trastorno es Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS). En algunas modalidades, el trastorno es desmosterolosis. En algunas modalidades, el
10 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 de SMO). En algunas
15 modalidades, el trastorno es enfermedad de Niemann-Pick. En algunas modalidades, el trastorno es trastorno del espectro autista (ASD). En algunas modalidades, el trastorno se asocia con fenilcetonuria.

Afecciones relacionadas con la modulación de NMDA
20 incluyen, pero no se limitan a, trastorno gastrointestinal (GI), por ejemplo, estreñimiento, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), trastornos estructurales que afectan la GI, trastornos anales

(por ejemplo, hemorroides, hemorroides internas, hemorroides externas, fisuras anales, abscesos perianales, fístula anal), pólipos de colon, cáncer, colitis, y condiciones de CNS, por ejemplo, como se describe en la presente.

5 Afecciones ejemplares del CNS relacionadas a la modulación de NMDA incluyen, pero no se limitan a, trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad (incluyendo trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada), trastornos
10 cognitivos (incluyendo Enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia (por ejemplo, demencia frontotemporal)), trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión (por ejemplo, depresión post-parto), trastorno bipolar, trastorno
15 distímico, tendencias suicidas), esquizofrenia u otros trastornos psicóticos (incluyendo trastorno esquizoafectivo), trastornos del sueño (incluyendo insomnio), trastornos relacionados con el abuso de sustancias, trastornos de la personalidad (incluyendo trastorno de la personalidad
20 obsesivo-compulsiva), trastornos del espectro autista (incluyendo los que involucran mutaciones al grupo de proteínas Shank (por ejemplo, Shank3)), trastornos del neurodesarrollo (incluyendo Síndrome de Rett), esclerosis múltiple, trastorno de síntesis de esteroides, dolor

(incluyendo dolor agudo y crónico; dolores de cabeza, por ejemplo, migraña), trastorno convulsivos (incluyendo estado epiléptico y formas monogénicas de epilepsia tal como la enfermedad de Dravet, y Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC)), derrame cerebral, lesión cerebral traumática, trastornos del movimiento (incluyendo Enfermedad de Huntington y Enfermedad de Parkinson) y tinnitus. En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede usarse para inducir sedación o anestesia. En ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es útil para el tratamiento o prevención de trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, trastornos del sueño, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la personalidad, trastornos del espectro autista, trastornos del neurodesarrollo, trastorno de síntesis de esteroides, dolor, trastornos convulsivos, derrame cerebral, lesión cerebral traumática, trastornos del movimiento y discapacidad visual, pérdida de audición y tinnitus. En algunas modalidades, el trastorno es Enfermedad

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
5 prevenir excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible a o
afligido con una condición 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
10 farmacéuticamente aceptable de la misma.

En todavía 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 la misma, y otro agente
15 farmacológicamente activo. Los compuestos proporcionados en
la presente pueden administrarse como el único agente activo
o pueden administrarse en combinación con otros agentes. La
administración en combinación puede proceder por una técnica
evidente por aquellos expertos en la técnica incluyendo, por
20 ejemplo, administración separada, secuencial, concurrente y
alterna.

Enfermedades y Trastornos

En la presente, se describen métodos para tratar un trastorno de síntesis de esterol. Los trastornos a modo de ejemplo se

describen en la presente. Los métodos incluyen administrar a un sujeto, por ejemplo, un sujeto que padece un trastorno de síntesis de esterol tal como SLOS, un compuesto modulador de receptor de NMDA. Los ejemplos de compuestos se describen en la presente.

Trastorno de síntesis de esteroides

En un aspecto, en la presente se describen métodos para tratar un trastorno de síntesis de esterol. El colesterol tiene una regla esencial en el crecimiento y desarrollo. Es un lípido de membrana y un precursor de muchas moléculas que desempeñan un papel importante en el crecimiento celular y diferenciación, glicosilación de proteínas y vías de señalización. La biosíntesis de colesterol implica una serie de enzimas e intermedios. Los trastornos que resultan de una deficiencia en cualquiera de las enzimas involucradas en la biosíntesis de colesterol conducen a la acumulación de intermedios y desequilibrio en biomoléculas, lo que resulta en trastornos que incluyen malformaciones esqueléticas congénitas, rasgos faciales dismórficos, retraso psicomotor y retraso del crecimiento. En una modalidad, un trastorno de síntesis de esterol o síntoma de un trastorno de síntesis de esterol puede tratarse administrando a un sujeto que padece un trastorno de síntesis de esterol un compuesto descrito en la presente memoria, tal como un compuesto modulador de

receptor de NMDA como se describe en la presente. Trastornos adicionales se describen a continuación.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

En un aspecto, en la presente se describen métodos para
5 tratar el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (o SLOS, o
deficiencia de 7-deshidrocolesterol reductasa). SLOS es un
error innato de la síntesis de colesterol. Además de
microcefalia, discapacidad intelectual de moderada a grave,
hipersensibilidad sensorial, comportamientos estereotipados,
10 rasgos faciales dismórficos y sindactilia del segundo/tercer
dedo de los pies, una característica de la enfermedad es la
reducción de los niveles de cerebrosterol (24(S)-
hidroxicolesterol). SLOS es una afección genética autosómica
recesiva que resulta de la deficiencia en la enzima final de
15 la vía de síntesis del colesterol y causa niveles bajos o
bajos de colesterol en plasma normales y niveles aumentados
de 7- y 8-deshidrocolesterol (DHC; 7DHC y 8DHC). Las terapias
comunes que se usan actualmente incluyen suplementos
dietéticos de colesterol, tratamiento con inhibidores de la
20 reductasa de la coenzima A de la 3-hidroxi-3-metilglutaril
(inhibidores de HMG CoA reductasa, también conocidos como
estatinas) y tratamiento con agentes que mejoran la
producción y/o acreción del colesterol; y para disminuir la
acumulación de 7DHC y 8DHC, los precursores potencialmente

tóxicos del colesterol.

Desmosterolosis

La desmosterolosis es una deficiencia en desmosterol reductasa y tiene un fenotipo similar al SLOS. En un aspecto, los descritos en la presente son métodos para tratar la desmosterolosis con los compuestos descritos en la presente.

Sitosterolemia

La sitosterolemia es un trastorno autosómico recesivo raro causado por mutaciones en dos genes transportadores de casete de unión a ATP (ABC) (ABCG5 y ABCG8). La sitosterolemia aumenta la absorción de esteroides vegetales y colesterol de los intestinos. Los pacientes generalmente se presentan con tendón y xantomas tuberosos y enfermedad coronaria prematura. En un aspecto, los descritos en la presente son métodos para tratar la sitosterolemia con los compuestos descritos en la presente.

Xantomatosis cerebrotendinosa (CTX)

En un aspecto, se describen métodos para tratar la xantomatosis cerebrotendinosa (también denominada colesterosis cerebral o síndrome de Van Bogaert-Scherer-Epstein) con los compuestos descritos en la presente. La CTX puede ser causada por una mutación en el gen CYP27A1, que produce la enzima esteroide 27-hidroxilasa. El esteroide 27-hidroxilasa metaboliza el colesterol en ácidos biliares (por

ejemplo, ácido quenodesoxicólico) que son importantes en la absorción de grasas en el intestino. La disfunción de la enzima puede conducir a la acumulación de colesterol en los tejidos. CTX se caracteriza por diarrea infantil, cataratas, xantomas tendinosos, capacidad mental reducida y movimientos anormales en adultos.

Síndromes de deficiencia de mevalonato quinasa (MKD)

La deficiencia de mevalonato quinasa (también conocida como aciduria mevalónica (una forma más grave de MKD) o síndrome de Hiper IgD (HIDS o hiperinmunoglobulinemia D) con síndrome de fiebre periódica (una forma más benigna de MKD) causa una acumulación de ácido mevalónico en la orina como resultado de una actividad insuficiente de mevalonato cinasa. La MKD puede provocar retraso en el desarrollo, hipotonía, anemia, hepatoesplenomegalia, características dismórficas, retraso mental y fracaso general en el desarrollo. La aciduria mevalónica se caracteriza por retraso en el desarrollo físico y mental, retraso del crecimiento, episodios recurrentes de fiebre con vómitos y diarrea, hígado agrandado, bazo y ganglios linfáticos, microcefalia (tamaño de cabeza pequeña), cataratas, tono muscular bajo, estatura corta, rasgos distintivos, ataxia y anemia. HIDS se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre asociada con ganglios linfáticos inflamados, dolor en las articulaciones, problemas

gastrointestinales y erupción cutánea. En un aspecto, los descritos en la presente son métodos para tratar MKD con los compuestos descritos en la presente.

Mutación del gen SC4MOL (Deficiencia de SMO)

5 La deficiencia del gen SC4MOL es un trastorno genético en la ruta de biosíntesis del colesterol (por ejemplo, Mutaciones en el gen SC4MOL que codifica una nueva esterol oxidasa). La deficiencia de SC4MOL se caracteriza por la acumulación de dimetil y monometil esteroides que pueden detectarse en
10 sangre, escamas de piel o fibroblastos primarios de la piel. En un aspecto, los descritos en la presente son métodos para tratar la deficiencia de SMO con los compuestos descritos en la presente.

Enfermedad de Niemann-Pick

15 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 produce una acumulación anormal de colesterol y otras sustancias grasas (lípidos) debido a la incapacidad del
20 cuerpo para transportar las sustancias. La acumulación daña las áreas afectadas.

Autismo

En un aspecto, los descritos en la presente son métodos para tratar el trastorno del espectro autista o el autismo. El

trastorno del espectro autista (TEA) y el autismo se refieren a un grupo de trastornos complejos del desarrollo cerebral. El autismo se caracteriza típicamente por dificultades en la interacción social, por ejemplo, en la comunicación verbal y no verbal. Los comportamientos repetitivos también se observan a menudo en personas con autismo. El autismo puede asociarse con discapacidad intelectual, dificultades en la coordinación motora y atención y problemas de salud física, por ejemplo, trastornos del sueño y gastrointestinales. Las personas que tienen autismo también pueden sobresalir en habilidades visuales, música, matemáticas y arte. El autismo puede referirse a un trastorno autista, trastorno desintegrativo de la infancia, trastorno generalizado del desarrollo, no especificado (PDD-NOS) y síndrome de Asperger. El autismo también se refiere a las causas monogenéticas del autismo, como sinaptopatía, por ejemplo, síndrome de Rett, síndrome X frágil, síndrome de Angelman.

Trastornos relacionados con la fenilcetonuria

En un aspecto, los descritos en la presente son métodos para tratar los trastornos de la memoria asociados con la fenilcetonuria (por ejemplo, trastornos cognitivos) con los compuestos descritos en la presente. La fenilcetonuria puede provocar hipoesterolemia y disminuir el estado de vitamina D. Se ha encontrado que los colesterolos totales y de baja

densidad y la 25-hidroxi vitamina D disminuyen en sujetos que padecen fenilcetonuria en comparación con sujetos que no padecen fenilcetonuria (Clin Chim. Acta 2013, 416: 54-59). 24S-hidroxicolesterol y 27S-hidroxicolesterol y 7 α -hidroxicoles terol (por ejemplo, que representa la eliminación de colesterol periférica y hepática, respectivamente) han demostrado ser significativamente disminuida en sujetos que padecen fenilcetonuria, mientras que 7 β -hidroxicoolesterol (por ejemplo, lo que refleja el estrés oxidativo) aumentó significativamente en sujetos que padecían fenilcetonuria. Los cambios en los niveles de 24S-OHC y 7 β -hidroxicoolesterol se correlacionan con el nivel de fenilalanina, y los niveles de 27S-hidroxicolesterol pueden correlacionarse con el nivel de 25-hidroxi vitamina D en sujetos que sufren de fenilcetonuria.

Abreviaturas

PCC: clorocromato de piridinio; t-BuOK: tert-butóxido de potasio; 9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonano; Pd(t-Bu₃P)₂: bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0); AcCl: cloruro de acetilo; i-PrMgCl: cloruro de isopropilmagnesio; TBSCl: tert-Butilo(cloro)dimetilosilano; (i-PrO)₄Ti: tetraisopropóxido de titanio; BHT: 2,6-di-t-butilo-4-metilfenóxido; Me: metilo; Ph: fenilo; Et: etilo; Bz: benzoilo; DCC: diciclohexilcarbodiimida; DCM: diclorometano; DMAP: 4-

dimetilaminopiridina; DMP: peryodinano Dess-Martin; EtOAc: acetato de etilo; TEA: trietiloamina; AlaOH: alanina; Boc: t-butoxicarbonilo. Py: pídridina; TBAF: fluoruro de tetra-n-butiloammonio; THF: tetrahidrofurano; TMS: trimetilsililo.

5 MAD: bis(2,6-di-t-butilo-4- metilfenóxido) de aluminio de metilo; Na₂SO₄: sulfato de sodio; Na₂S₂O₃: tiosulfato de sodio; PE: éter de petróleo; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; Py: piridina, Boc: t- butoxycarbonilo; MTBE: metil tert-butil éter.

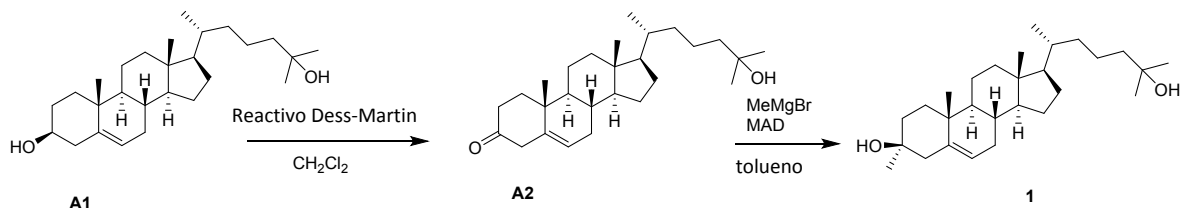
10 **Ejemplos**

A fin de que la invención descrita en la presente pueda entenderse más completamente, los siguientes ejemplos se establecen. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos,

15 composiciones farmacéuticas, y métodos proporcionados en la presente y su alcance no se debe considerar de ninguna manera limitante.

La estereoquímica asignada en la presente (por ejemplo, la asignación de "R" o "S" a la posición C25 o C27 del

20 esteroide) puede tentativamente (por ejemplo, aleatoriamente) asignarse. Por ejemplo, una posición C25 puede dibujarse en la configuración "R" cuando la configuración absoluta es "S." Una posición C25 puede también dibujarse en la configuración "S" cuando la configuración absoluta es "R."

Ejemplo 1. Síntesis del Compuesto 1.

5

Etapa 1. A una solución del reactivo A1 (700 mg, 1.73 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) se agregó reactivo Dess-Martin (1.09 g, 2.59 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 3 h. La mezcla se apagó con NaHCO₃/Na₂S₂O₃ saturado acuoso (1:3, 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica luego se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para otorgar A2 como un residuo crudo (700 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

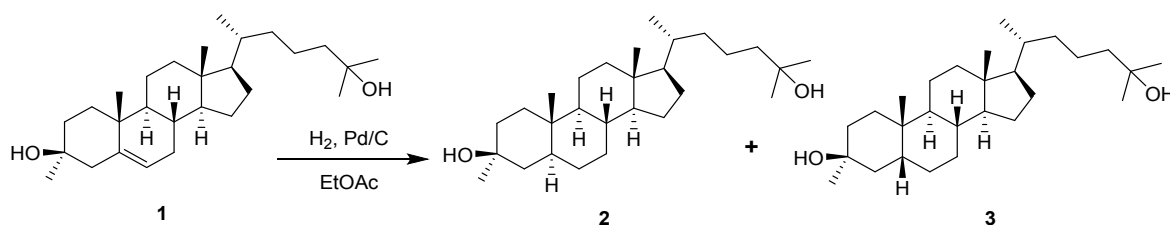
15

Etapa 2. A una solución de BHT (2.29 g, 10.4 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó una solución de AlMe₃ (2.61 mL, 5.22 mmol) en 2 M en tolueno a 25°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C por 1 h, después de lo cual una solución de A2 (700 mg, 1.74 mmol) en tolueno (5 mL) se agregó a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó por 30 min adicionales, después de lo cual MeMgBr (3.0 M en Et₂O, 1.74 mL, 5.22 mmol) se agregó gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 3 h, luego se apagó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL) a -78°C. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (2 x 50

20

mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y purificaron por gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1 a 8/1) para otorgar el Compuesto 1 (120 mg, 17%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 1.99–1.98 (m, 3H), 1.70–1.57 (m, 4H), 1.46–1.17 (m, 28H), 1.11–0.92 (m, 8H), 0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1.503 min en cromatografía de 2 min, 10–80AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417, encontrado $\text{C}_{28}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 381.

10 Ejemplo 2. Síntesis de los Compuestos 2 y 3.



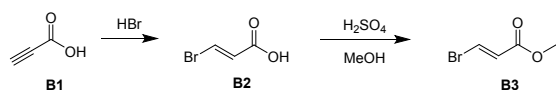
15 *Etapa 1.* A una solución del Compuesto 1 (55 mg, 0.131 mmol) en EtOAc (10 mL) se agregó Pd/C (50 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (3.515 kg/cm² (50 psi)) a 50°C por 12 h, después de lo cual se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para otorgar el Compuesto 2 (5 mg, 9 %) y Compuesto 3 (47.8 mg, 87 %), cada uno como un sólido blanquecino. Compuesto 2: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.80–1.62 (m, 1H), 1.60–1.57 (m, 3H), 1.46–

20

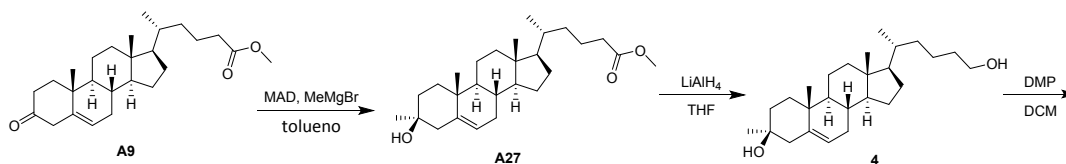
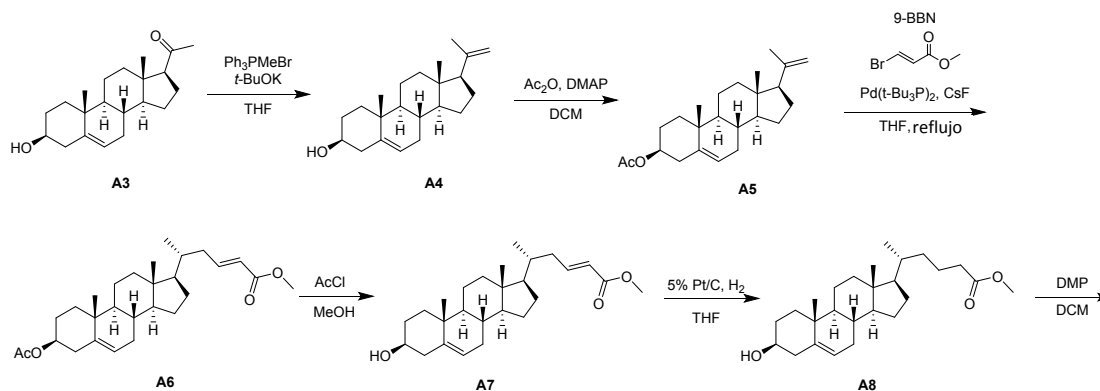
1.24 (m, 28H), 1.21-0.92 (m, 10H), 0.90 (s, 3H), 0.70-0.64 (m, 4H). LCMS Rt = 1.568 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{51}O_2$ $[M+H]^+$ 419, encontrado $C_{28}H_{47}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 383 Compuesto 3: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.98-1.79 (m, 5H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.55-0.98 (m, 34H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). LCMS Rt = 1.590 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{51}O_2$ $[M+H]^+$ 419, encontrado $C_{28}H_{47}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 383.

Ejemplo 3. Síntesis de los Compuestos 4, 5, y 6.

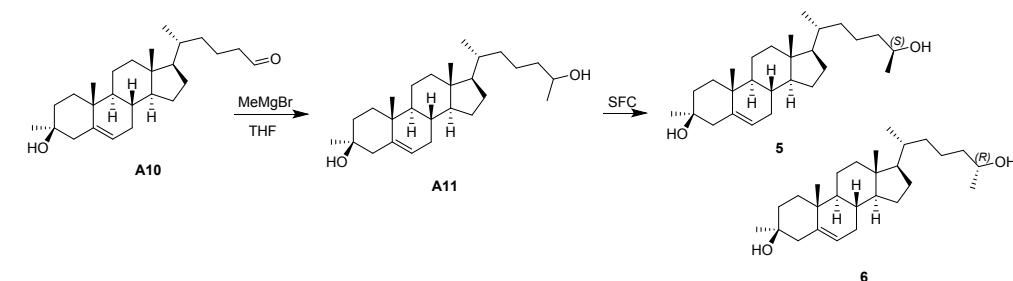
10



15



20



Etapla 1. Una mezcla de ácido propiólico B1 (20 g, 285 mmol) en 40% HBr (150 mL) se agitó a 110°C por 2 hrs. La mezcla se enfrió en agua helada. El sólido precipitado se filtró y se lavó con exceso de agua para dar B2 (25 g, 58%)
5 como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (br. s., 1H), 7.76 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H).

Etapla 2. A una suspensión de B2 (8.5 g, 56.3 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó H_2SO_4 al 98% (2.80 g, 28.1 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 24 hrs. La mezcla de reacción se
10 evaporó al vacío. La destilación se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 para dar B3 (7 g, 75%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

15 *Etapla 3.* A una suspensión de PH_3PMeBr (67.5 g, 189 mmol) en THF anhidro (300 mL) bajo N_2 se agregó $t\text{-BuOK}$ (21.2 g, 189 mmol). Después de agitarse a 60°C por 30 min, A3 (20 g, 63.1 mmol) se agregó. La mezcla resultante se agitó a 60°C por 4 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (500 mL),
20 se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 15/1) para dar A4 (18 g, 91%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.39–5.32 (m, 1H), 4.85

(s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 2.36-2.17 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.89-1.65 (m, 9H), 1.60-1.39 (m, 6H), 1.26-0.92 (m, 8H), 0.59 (s, 3H).

Etapas 4. A una solución de A4 (18 g, 57.2 mmol) en DCM anhidro (150 mL) se agregó AC₂O (8.75 g, 85.8 mmol) y DMAP (13.9 g, 114 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 2 hrs. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con DCM (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (150 mL) y salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar A5 (20 g, 99%) como un sólido blanquecino.

Etapas 5. A la solución de A5 (30 g, 84.1 mmol) en THF anhidro (150 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 30°C se agregó 9-BBN (0.5 M en THF, 185 mL, 92.5 mmol). La mezcla se agitó a 75°C por 3 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C, y 3-bromoacrilato de (E)-metilo (15.2 g, 92.5 mmol), CsF (25.5 g, 168 mmol) y Pd(t-Bu₃P)₂ (4.55 g, 8.40 mmol) se agregaron. La mezcla resultante se agitó a 75 °C por 16 hrs. La reacción se enfrió, se apagó con agua (300 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró. El residuo se trituró de MeOH para dar A6 (20 g, 54%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00-6.90 (m, 1H), 5.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.37 (d, J =

4.5 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.79 (m, 6H), 1.65-1.38 (m, 8H), 1.34-1.05 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H).

5 *Etapla 6.* A la suspensión de A6 (20 g, 45.1 mmol) en MeOH anhidro (250 mL) se agregó AcCl (2.82 g, 36.0 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 16 hrs. La mezcla de reacción se concentró para remover la mayor parte de MeOH, se diluyó con EtOAc (500 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (500 mL),
10 salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc/DCM = 8/1/1) para dar A7 (12 g, 67%) como un sólido blanquecino.

15 *Etapla 7.* A una solución de A7 (12 g, 29.9 mmol) en THF (150 mL) se agregó 5% Pt/C (2 g). La mezcla se degasificó y se purgó con H₂ varias veces, se agitó bajo un globo de H₂ a 25°C por 4 hrs. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró para dar A8 (12 g, 100%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400
20 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 4H), 2.05-1.65 (m, 7H), 1.48-1.32 (m, 6H), 1.31-0.88 (m, 17H), 0.67 (s, 3H).

Etapla 8. A una solución de A8 (27 g, 67.0 mmol) en DCM (300 mL) se agregó DMP (85.2 g, 201 mmol) a 25°C. La reacción

se agitó a 25°C por 1 h. La reacción se agitó a 25°C por 1 h. La mezcla se vertió en Na₂S₂O₃ saturado (400 mL) a 0°C y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (2 x 250 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar A9 (27 g, crudo) como un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 9. A una solución de BHT (88.8 g, 403 mmol) en tolueno (250 mL) se agregó AlMe₃ (100 mL, 201 mmol, 2 M en tolueno) gota a gota debajo de 25°C. La solución se agitó a 25°C por 1 h. una solución de A9 (27 g, 67.3 mmol) en tolueno (250 mL) se agregó gota a gota a -78°C. Después de agitar a -78°C por 1 h, MeMgBr (67.0 mL, 201 mmol, 3M en éter de etilo) se agregó gota a gota a -78°C. La solución resultante se agitó entre -78°C y -50°C por 3 hrs. La reacción se apagó por solución de ácido cítrico saturado (400 mL) a -78°C. Después de agitar a 25°C por 0.5 h, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar el producto (18.5 g, 66%) y 70 mg del producto se recrystalizó (PE/EtOAc = 10mL/2mL) para dar A27 (67 mg) como un sólido

blanquecino. A27: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30-5.28 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.40-0.91 (m, 37H), 0.66 (s, 3H). LCMS Rt = 1.562 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 399, encontrado 399.

5 *Etapa 10.* A una solución de LiAlH_4 (6.11 g, 161 mmol) en THF (135 mL) se agregó gota a gota una solución de A27 (27 g, 64.8 mmol) en THF (135 mL) a 0°C . La mezcla se agitó a 25°C por 1 h. H_2O (100 mL) se agregó a 0°C . La mezcla de reacción se filtró, se lavó con THF (2 x 100 mL). El filtrado se
10 concentró bajo vacío para dar producto crudo, que se lavó con EtOAc (100 mL) para dar el Compuesto 4 (25 g, 100%) y 30 mg del producto se recrystalizó (EtOAc, 3 mL) para dar el Compuesto 4 (27 mg) como un sólido blanquecino.

 Compuesto 4: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31-5.29 (m, 1H),
15 3.70-3.60 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.20-0.90 (m, 37H), 0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1.402 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]$ + 389, encontrado 371 $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$.

Etapa 11. A una solución del Compuesto 4 (18 g, 46.3
20 mmol) en DCM (180 mL) se agregó DMP (58.5 g, 138 mmol) a 0°C . La reacción se agitó a 25°C por 1 h. La mezcla se vertió en $\text{Na}_2\text{S}_{203}$ saturado (100 mL) a 0°C . La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (2 x 150 mL), salmuera (100 mL), se secó

sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar producto crudo, que se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar A10 (13 g, 73%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 3H), 2.10-0.72 (m, 34H), 0.67 (s, 3H).

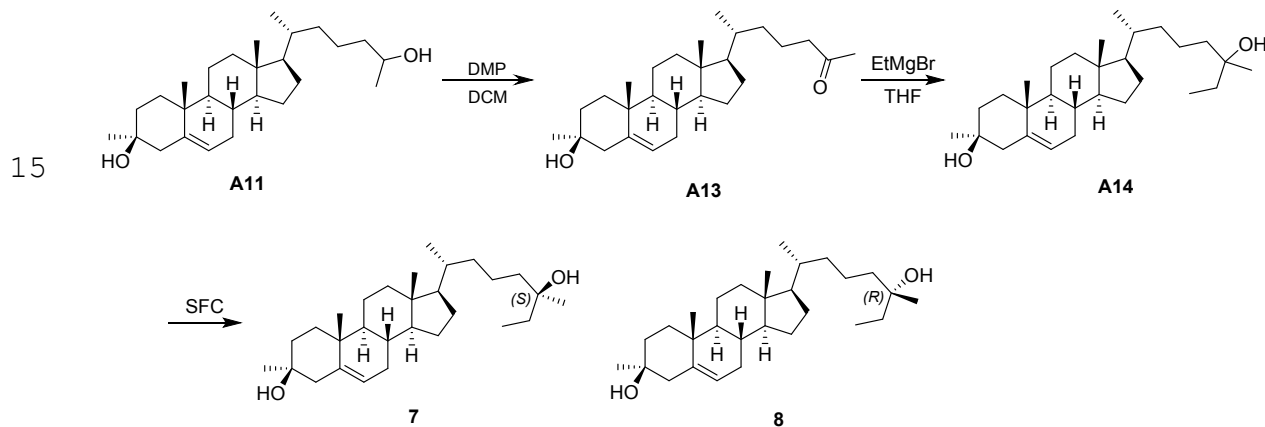
Etapa 12. A una solución de A10 (10 g, 25.8 mmol) en THF (100 mL) se agregó MeMgBr (51 mL, 154 mmol) a 0°C bajo N_2 . La reacción se agitó a 25°C por 1 h. La reacción se apagó por NH_4Cl saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar producto crudo, que se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar A11 (4.1 g, 40%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.99-0.76 (m, 40H), 0.67 (s, 3H).

Etapa 13. Una mezcla de A11 (400 mg, 0.993 mmol) se purificó por separación SFC (Columna: Chiralpak AD 250x30mm I.D., 5 μm ; Fase móvil: CO_2 supercrítico/MeOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ = 55/45; Velocidad de flujo: 60ml/min; Longitud de onda: 220nm) para dar el Compuesto 5 (Pico 1, 120 mg, 30%) como un sólido blanquecino y Compuesto 6 (Pico 2, 150 mg, 38%) como un sólido blanquecino.

Compuesto 5: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32–5.27 (m, 1H), 3.85–3.72 (m, 1H), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.06–1.91 (m, 3H), 1.88–1.65 (m, 3H), 1.54–1.33 (m, 12H), 1.32–0.87 (m, 22H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.267 min en cromatografía de 2 min, 30–90AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403, encontrado $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 385.

Compuesto 6: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33–5.27 (m, 1H), 3.84–3.75 (m, 1H), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 3H), 1.89–1.64 (m, 3H), 1.56–0.79 (m, 34H), 0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1.262 min en cromatografía de 2 min, 30–90AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403, encontrado $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 385.

Ejemplo 4. Síntesis de los Compuestos 7 y 8.



Etapa 1. A una solución de A11 (3.6 g, 8.94 mmol) en DCM (40 mL) se agregó DMP (11.3 g, 26.8 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 25°C por 1 h. La mezcla se vertió en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (60 mL) a 0°C y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 ,

20

se filtró y se concentró al vacío para dar producto crudo, que se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 15/1) para dar A13 (1.4 g, 39%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.31 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.02-0.94 (m, 34H), 0.69 (s, 3H).

Etapa 2. A una solución de A13 (288 mg, 0.718 mmol) en THF anhidro (10 mL) a -10°C bajo N₂ se agregó EtMgBr (3 M en dietil éter, 1.43 mL, 4.30 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C por 3 hrs. La mezcla se apagó con NH₄Cl saturado (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice, eluyéndose con DCM para dar A14 (105 mg, 34%) como un sólido blanquecino.

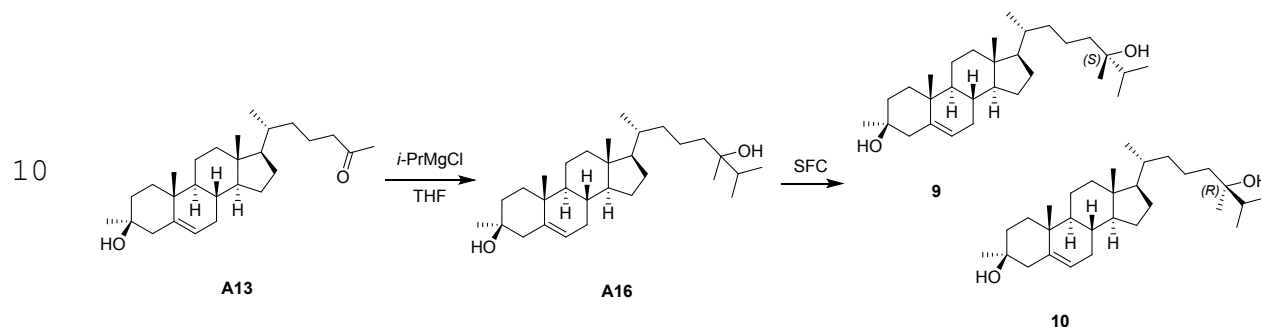
Etapa 3. A14 (105 mg, 0.244 mmol) se separó por SFC (Columna: Chiralpak AD 250×30mm I.D., 5 μm; Fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH+NH₃H₂O = 70/30; Velocidad de flujo: 60ml/min; Longitud de onda: 220nm) para dar el Compuesto 7 (Pico 1, 21.4 mg, 28%) como un sólido blanquecino y Compuesto 8 (Pico 2, 12.4 mg, 16%) como un sólido blanquecino.

Compuesto 7: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.52-0.79 (m, 39H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.378 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. para C₂₉H₅₁O₂

$[M+H]^+$ 431, encontrado $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395.

Compuesto 8: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.88-1.63 (m, 4H), 1.52-0.83 (m, 38H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.374 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. para $C_{29}H_{51}O_2$ $[M+H]^+$ 431, encontrado $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395.

Ejemplo 5. Síntesis de los Compuestos 9 y 10.



Etapa 1. A una solución de A13 (500 mg, 1.24 mmol) en THF anhidro (5 mL) a 0°C bajo N_2 se agregó $i-PrMgCl$ (2 M en THF, 6.2 mL, 12.3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 16 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se apagó con NH_4Cl saturado (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (DCM/Acetona = 500/1) para dar A16 (160 mg, 29%) como un sólido blanquecino.

Etapa 2. A16 (100 mg, 0.224 mmol) se separó por SFC (Columna: Chiralpak AD 250×30mm I.D., 5 μ m; Fase móvil: CO_2 supercrítico/ $EtOH+NH_3H_2O$ = 65/35; Velocidad de flujo:

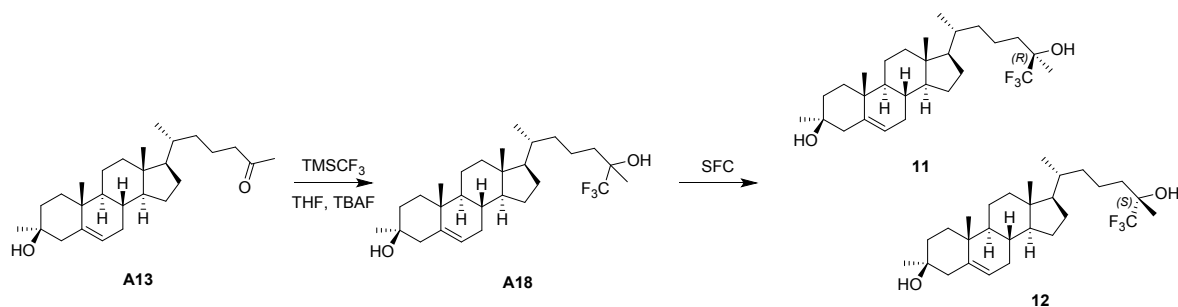
60ml/min; Longitud de onda: 220nm) para dar el Compuesto 9 (Pico 1, 26.2 mg, 26%) como un sólido blanquecino y Compuesto 10 (Pico 2, 18.8 mg, 19%) como un sólido blanquecino.

Compuesto 9: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33-5.27 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.88-1.64 (m, 5H), 1.52-0.78 (m, 39H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.444 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445, encontrado $\text{C}_{30}\text{H}_{49}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409.

Compuesto 10: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 5H), 0.84-1.52 (m, 39H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.442 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445, encontrado $\text{C}_{30}\text{H}_{49}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409.

Ejemplo 6. Síntesis de los Compuestos 11 y 12.

15



20

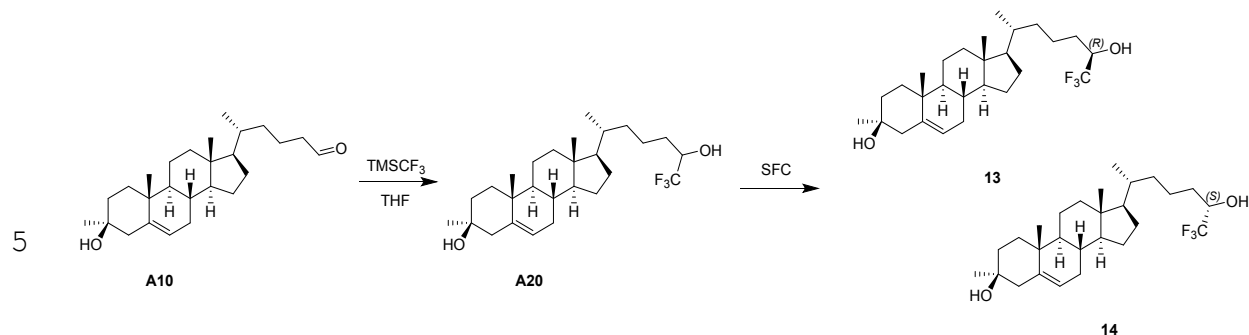
Etapa 1. A una solución de A13 (300 mg, 0.748 mmol) en THF (5 mL) se agregó TMSCF_3 (106 mg, 0.748 mmol) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C por 1 h. TBAF (271 mg, 1.04 mmol) se agregó a 25°C. La reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con NaHCO_3 saturado (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar A18 (100 mg) como un sólido blanquecino.

Etapas 2. A18 (100 mg, 212 μmol) se purificó por separación SFC (Columna: Chiralpak AD 250x30mm I.D., 5 μm ; Fase móvil: CO_2 supercrítico/ $\text{MeOH}+\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ = 70/30; Velocidad de flujo: 60ml/min; Longitud de onda: 220nm) para dar el Compuesto 11 (Pico 1, 25.6 mg, 26%) y Compuesto 12 (Pico 2, 30 mg, 30%) como sólidos blanquecinos.

10 Compuesto 11: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.90-1.61 (m, 6H), 1.56-1.38 (m, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.32-0.82 (m, 19H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.327 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 453, encontrado 453.

15 Compuesto 12: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 - 5.28 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.66 (m, 5H), 1.56 - 1.33 (m, 13H), 1.31 - 0.87 (m, 19H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.320 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 453, encontrado 453.

Ejemplo 7. Síntesis de los Compuestos 13 y 14.

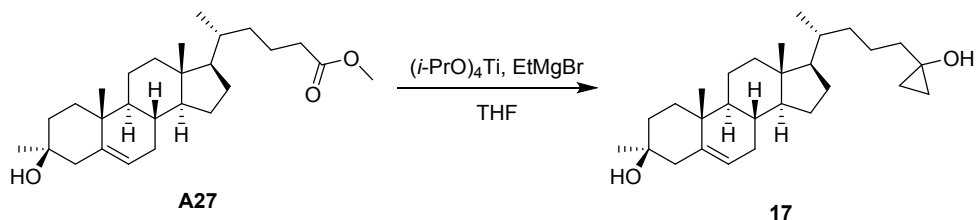
Etapa 1. A una solución A10 (400 mg, 1.03 mmol) en THF (5 mL) se agregó TMSCF₃ (365 mg, 2.57 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 1 h. TBAF (806 mg, 3.09 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a 25°C por 1 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL), se lavó con salmuera saturada (2 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar A20 (190 mg, 40%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 8H), 1.31-1.05 (m, 11H), 1.01 (s, 9H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.301 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para C₂₇H₄₂F₃O [M -H₂O+H]⁺ 439, encontrado 439.

Etapa 2. A20 (190 mg, 0.416 mmol) se purificó por SFC (Columna: Chiralpak AD 250×30mm I.D., 5μm; Fase móvil: CO₂ supercrítico/MeOH+NH₃H₂O = 65/35; Velocidad de flujo: 60ml/min; Longitud de onda: 220nm) a 25°C para dar el Compuesto 13 (Pico 1, 38.4 mg, 20%) y Compuesto 14 (Pico 2, 47.6 mg, 25%) como sólidos blanquecinos.

Compuesto 13: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34 - 5.27 (m, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.64 (m, 6H), 1.53 - 1.36 (m, 7H), 1.33 - 1.21 (m, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 7H), 1.07 - 0.90 (m, 10H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.302 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457, encontrado $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 439. Compuesto 14: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34-5.28 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.89-1.59 (m, 7H), 1.54-1.34 (m, 8H), 1.32-1.21 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 8H), 1.04-0.90 (m, 8H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.299 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457, encontrado $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 439.

Ejemplo 8. Síntesis del Compuesto 17.

15

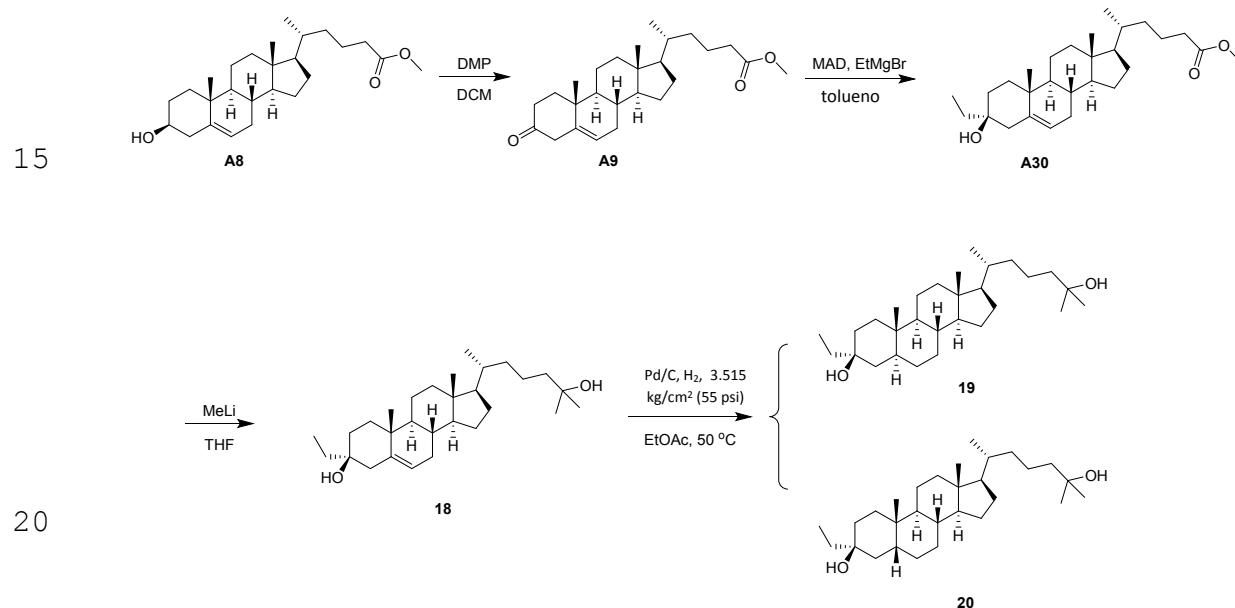


20

Etapa 1. A una solución de A27 (500 mg, 1.20 mmol) y $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ (341 mg, 1.20 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo N_2 a 25°C se agregó EtMgBr (3 M en éter dietílico, 1.39 mL, 4.19 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C por 16 hrs. La mezcla de reacción se apagó con salmuera (15 mL), se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de una almohadilla de

Celite y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para dar el Compuesto 17 (220 mg, 44%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.27 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.88-1.63 (m, 5H), 1.54-1.34 (m, 10H), 1.29-0.90 (m, 19H), 0.76-0.65 (m, 5H), 0.47-0.40 (m, 2H). LCMS Rt = 1.294 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₇O₂ [M+H]⁺ 415, encontrado C₂₈H₄₅O [M+H-H₂O]⁺ 397.

Ejemplo 9. Síntesis de los Compuestos 18, 19, y 20.



Etapa 1. A una solución de A8 (1.4 g, 3.47 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DMP (2.94 g, 6.94 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 2 hrs. La mezcla se vertió en Na₂S₂O₃

saturado (100 ml) a 0°C y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (2 x 80 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar A9 (1.5 g, crudo) como un sólido
5 blanquecino.

Etapa 2. A una solución de BHT (4.93 g, 22.4 mmol) en tolueno (20 mL) se agregó AlMe₃ (5.60 mL, 2 M en tolueno, 11.2 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 1.5 hrs. una solución de A9 (1.5 g, 3.74 mmol) en
10 tolueno (20 mL) se agregó a -70°C. La mezcla resultante se agitó a -70°C por 1 hora. EtMgBr (3.73 mL, 3.0 M en éter dietílico, 11.2 mmol) a -70°C se agregó. La mezcla de reacción se agitó a -70°C por otra 1 hora. La reacción se apagó con NH₄Cl (100 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL).
15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo, que se purificó por cromatografía de gel de sílice eluída con PE/EtOAc = 10/1 para dar A30 (600 mg, 35%) como un sólido
20 blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31-5.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41-2.19 (m, 3H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.88-1.61 (m, 5H), 1.55-1.33 (m, 11H), 1.31-1.01 (m, 10H), 1.00-0.80 (m, 7H), 0.67 (s, 3H).

Etapa 3. A una solución de A30 (550 mg, 1.27 mmol) en

THF (5 mL) se agregó MeLi (3.17 mL, 5.08 mmol) a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C por 10 mins. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado (20 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL),
5 se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. Esta mezcla se combinó con otro lote sintetizado de 50 mg del material de partida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar el
10 Compuesto 18 (270 mg, 49% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.51-1.32 (m, 8H), 1.30-1.17 (m, 11H), 1.15-1.01 (m, 8H), 0.99-0.81 (m, 9H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.372 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS
15 ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{51}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431, encontrado $\text{C}_{29}\text{H}_{47}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 395.

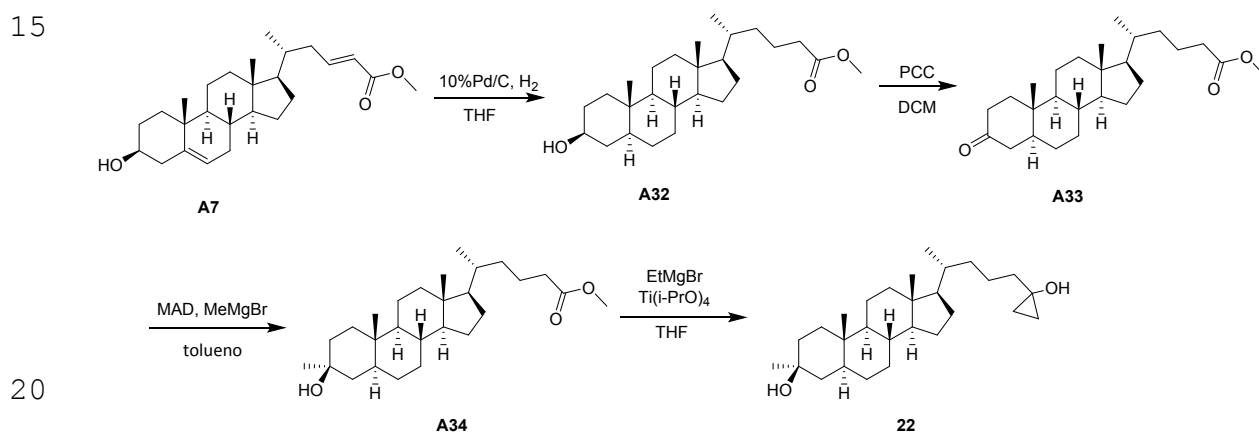
Etapa 4. A una solución del Compuesto 18 (200 mg, 0.464 mmol) en EtOAc (10 mL) se agregó Pd/C (100 mg) a 25°C . La mezcla se agitó bajo H_2 a 55°C por 12 hrs. La mezcla de
20 reacción se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (2 x 40 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar producto crudo, que se purificó por cromatografía de gel de sílice eluida con PE/EtOAc = 10/1 para dar el Compuesto 19 (6.6 mg) y Compuesto 20 (10.2 mg) como sólidos

blanquecinos.

Compuesto 19: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.02-1.95 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 4H), 1.52-1.31 (m, 14H), 1.27-1.16 (m, 14H), 1.14-0.99 (m, 7H), 0.97 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 6H), 0.65 (s, 3H). LCMS Rt = 1.432 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433, encontrado $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 397.

Compuesto 20: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 5H), 1.49-1.29 (m, 10H), 1.21 (s, 13H), 1.13-0.95 (m, 8H), 0.94-0.84 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.64 (s, 4H). LCMS Rt = 1.431 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433, encontrado $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 397.

Ejemplo 10. Síntesis del Compuesto 22.



Etapa 1. A una solución de A7 (3 g, 7.48 mmol) en THF (30 mL) se agregó Pd/C (10%, 600 mg). La mezcla se degasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla resultante se agitó a 25°C bajo H_2 por 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró a

través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró para dar A32 (3 g, 99%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 5H),
5 1.56-1.43 (m, 3H), 1.42-1.18 (m, 10H), 1.14-0.77 (m, 15H), 0.68-0.57 (m, 4H).

Etapas 2. A una solución de A32 (3 g, 7.41 mmol) en DCM (30 mL) se agregó PCC (3.19 g, 14.8 mmol) y gel de sílice (4 g, 66.6 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 1.5 hrs.
10 La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío, se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1 a 10/1) para dar A33 (2.4 g) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (s, 3H), 2.44-2.19 (m, 5H), 2.13-1.94 (m, 3H), 1.89-1.64 (m, 3H), 1.53-0.82 (m,
15 24H), 0.76-0.66 (m, 4H).

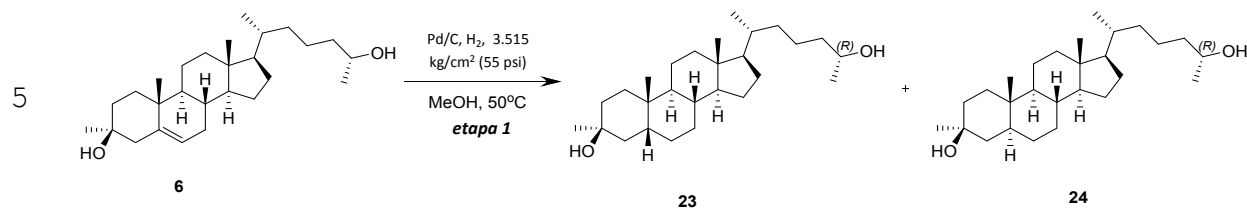
Etapas 3. A una solución de BHT (7.88 g, 35.7 mmol) en tolueno (25 mL) se agregó AlMe_3 (8.9 mL, 17.8 mmol, 2 M en tolueno) a 0°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 25°C por 1 h. una solución de A33 (2.4 g, 5.96 mmol) en tolueno (5 mL) a -
20 70°C se agregó. La mezcla se agitó a -78°C por 1 h. MeMgBr (5.93 mL, 17.8 mmol, 3M en éter dietílico) se agregó a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C por 1 h. La mezcla de reacción se apagó con ácido cítrico saturado (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL), se lavó con salmuera (3 x 300

mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 30/1 to 10/1) para dar A34 (2 g) como un sólido amarillo. A34: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.40-1.21 (m, 13H), 1.18-0.99 (m, 7H), 0.95-0.86 (m, 5H), 0.81 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H). LCMS Rt = 1.372 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.3, encontrado 401 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Etapa 4. A una solución de A34 (300 mg, 0.716 mmol) y $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (203 mg, 0.716 mmol) en THF (10 ml) se agregó EtMgBr (3 M en éter dietílico, 713 μL , 2.14 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 16 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado (5 mL). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1~10/1) para dar el Compuesto 22 (77 mg, 26%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.00-1.92 (m, 1H), 1.84-1.61 (m, 6H), 1.53-0.83 (m, 30H), 0.80 (s, 3H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 4H), 0.47-0.40 (m, 2H). LCMS Rt = 1.317 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI

calcd. para $C_{28}H_{49}O_2$ $[M+H]^+ + 417$, encontrado $C_{28}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+ + 399$.

Ejemplo 11. Síntesis de los Compuestos 23 y 24.



10

Etapa 1. A una solución del Compuesto 6 (50 mg, 0.124 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó Pd/C (10% en peso, 26.6 mg, 24.8 mmol). Después de degasificar tres veces con H_2 , la mezcla de reacción se agitó por 72 hrs a $50^\circ C$ bajo H_2 (3.515 kg/cm² (55 Psi)). La reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar producto crudo, que se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 15/1) para dar el

15

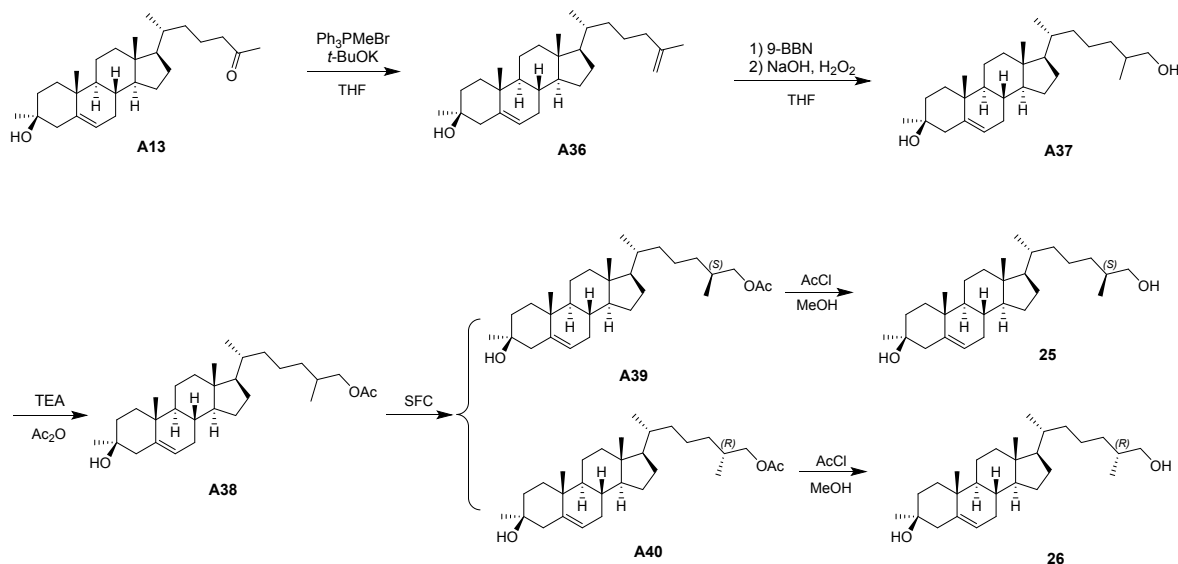
Compuesto 23 (10 mg, 20%) como un sólido blanco y Compuesto 24 (10 mg, 20%) como un sólido blanco. Compuesto 23: ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81-3.75 (m, 1H), 1.96-0.90 (m, 38H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.64 (s, 3H). LCMS Rt = 1.293 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $C_{27}H_{49}O_2$ $[M+H]^+ 405$, encontrado $C_{27}H_{45}$ $[M-2H_2O+H]^+ 369$.

20

Compuesto 24: ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80-3.75 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.75-0.70 (m, 38H), 0.80 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H). LCMS Rt = 1.282 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $C_{27}H_{49}O_2$

$[M+H]^+$ 405, encontrado $C_{27}H_{45}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 369.

Ejemplo 12. Síntesis de los Compuestos 25 y 26.



Etapa 1. A una solución de t-BuOK (838 mg, 7.47 mmol) en THF (10 mL) se agregó PH_3PMeBr (2.66 g, 7.47 mmol) a 60°C. La mezcla se agitó a 60°C por 1 hora. A13 (1 g, 2.49 mmol) se agregó a 60°C. La mezcla se agitó a 60°C por 2 hrs. La reacción se vertió en agua (30 mL) a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar A36 (0.9 g, 90%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.33–5.28 (m, 1H), 4.70–4.65 (m, 2H), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.06–1.91 (m, 5H), 1.89–1.74 (m, 2H), 1.74–1.67 (m, 4H), 1.56–1.20 (m, 11H), 1.19–1.06 (m, 6H), 1.06–0.99 (m, 5H), 0.99–0.78 (m, 6H), 0.68 (s, 3H).

Etapa 2. A una solución de A36 (800 mg, 2 mmol) en THF

(5 mL) se agregó 9-BBN (40 mL, 20.0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C por 1 hora. NaOH (13.3 mL, 40 mmol, 3M) y H₂O₂ (1.2 mL, 40 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C por 2hrs. La reacción se vertió en agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ saturado (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar A37 (400 mg) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.27 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.88-1.66 (m, 5H), 1.53-1.21 (m, 10H), 1.20-0.87 (m, 23H), 0.68 (s, 3H). Etapa 3. A una solución de A37 (500 mg, 1.19 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TEA (240 mg, 2.38 mmol) y AC₂O (181 mg, 1.78 mmol) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C por 2 hrs. La reacción se apagó por NaHCO₃ saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 mL) se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar A38 (450 mg, 82%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.65-1.53 (m, 5H), 1.49-1.32 (m, 8H), 1.32-1.09 (m, 10H), 1.09-0.97 (m, 7H), 0.97-0.87 (m, 7H), 0.68 (s, 3H).

Etapa 4. A38 (450 mg) se purificó por SFC (Columna: Chiralpak AD 250×30mm I.D., 5 μm; Fase móvil: CO₂

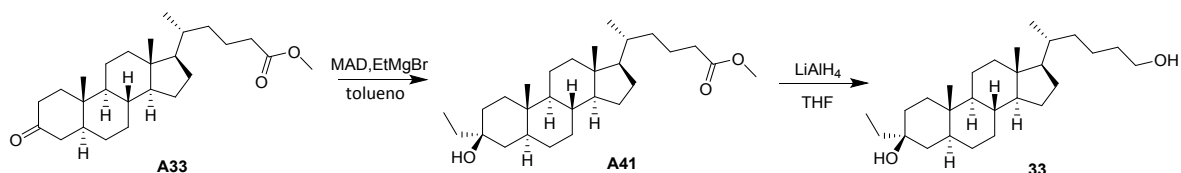
supercrítico/MeOH+NH₃H₂O = 60/40; Velocidad de flujo: 60ml/min; Longitud de onda: 220nm) para dar A39 (200 mg) y A40 (150 mg) como sólidos blanquecinos.

Etapa 5. A una solución de A39 (200 mg, 0.435 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó AcCl (17.0 mg, 0.217 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 2 hrs. La reacción se vertió en agua (10 mL), se extrajo con THF (2 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el Compuesto 25 (100 mg, 55%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 3.57-3.36 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.87-1.57 (m, 6H), 1.52-1.34 (m, 7H), 1.28-1.20 (m, 3H), 1.18-0.89 (m, 22H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.328 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB_E, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₉O₂ [M+H]⁺ 417, encontrado C₂₈H₄₇O [M+H-H₂O]⁺ 399.

Etapa 6. A una solución de A40 (150 mg, 0.326 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó AcCl (12.7 mg, 0.163 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 2 hrs. La reacción se vertió en agua (10 mL), se extrajo con THF (2 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 8/1) para dar el Compuesto 26 (90 mg, 66%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H),

3.55-3.38 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.87-1.58 (m, 5H), 1.51-0.89 (m, 33H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.320 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB_E, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{49}O_2$ $[M+H]^+$ 417, encontrado $C_{28}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 399.

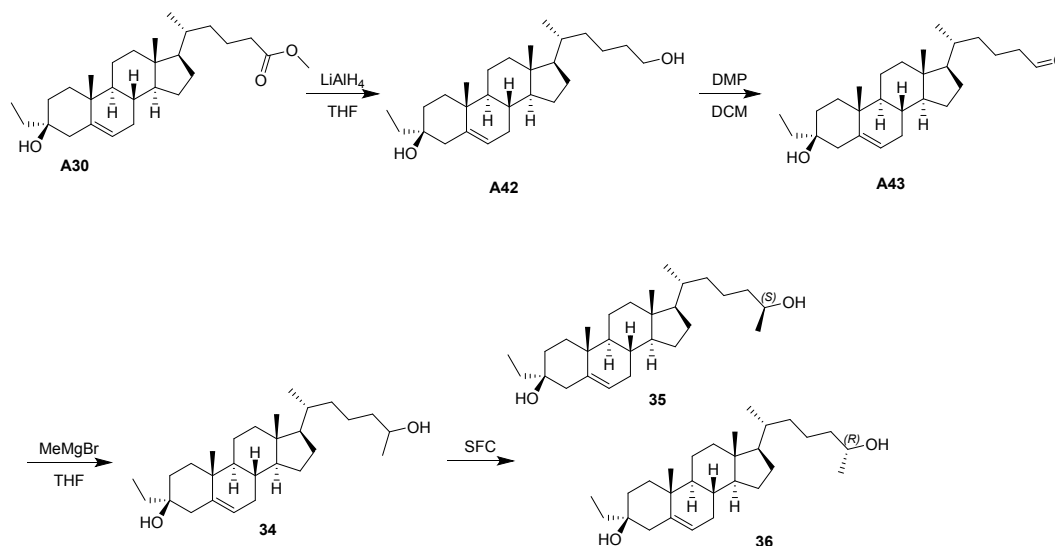
Ejemplo 13. Síntesis del Compuesto 33.



Etapa 1. A una solución de BHT (32.6 g, 148 mmol) en tolueno (100 mL) se agregó trimetilaluminio (37.2 mL, 2 M en tolueno, 74.4 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 15°C por 1.5 hrs. A33 (10 g, 24.8 mL) en tolueno (100 mL) se agregó gota a gota a -70°C. La mezcla resultante se agitó a -70°C por 1 h. EtMgBr (28.4 mL, 3.0 M en éter dietílico, 74.4 mmol) se agregó gota a gota a -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -70°C por otra 1 h. La mezcla de reacción se vertió en ácido cítrico acuoso saturado (2 L). La acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1.5 L). La orgánica combinada se lavó con salmuera (2 L), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío para dar producto crudo, que se purificó por cromatografía de gel de sílice eluída con PE:EtOAc = 10:1 para dar A41 (8 g, 75%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 2.30-2.15

(m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 15H), 1.14-0.80 (m, 18H), 0.69-0.55 (m, 4H). LCMS Rt = 1.376 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, pureza 100%, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{47}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 415, encontrado 415.

5 *Etapas 2.* A una solución de A41 (2 g, 4.62 mmol) en THF (50 mL) bajo N_2 a $0^\circ C$ se agregó $LiAlH_4$ (263 mg, 6.93 mmol) en porciones. La reacción se agitó a $0^\circ C$ por 30 mins. La reacción se apagó con HCl 1 M (30 mL) a $0^\circ C$, se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con
10 salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el Compuesto 33 crudo (1.3 g, 70%) como un sólido blanquecino. 100 mg del Compuesto 33 crudo se recrystalizó de MeCN/DCM (10 mL/10 mL) para otorgar el Compuesto 33 (30 mg) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400
15 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68-3.60 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 7H), 1.14-0.95 (m, 7H), 0.93-0.81 (m, 9H), 0.93-0.79 (m, 1H), 0.68-0.58 (m, 4H). LCMS Rt = 1.279 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $C_{27}H_{47}O$
20 $[M+H-H_2O]^+$ 387, encontrado 387.

Ejemplo 14. Síntesis de los Compuestos 34, 35, y 36.

Etapa 1. A una solución de A30 (2 g, 4.64 mmol) en THF (30 mL) se agregó LiAlH_4 (260 mg, 6.85 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a 20°C por 10 mins. Se agregó agua/THF (20 mL, 1/1). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL), se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío para dar un producto crudo A42 (1.7 g) como un sólido blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35–5.25 (m, 1H), 3.70–3.60 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.05–1.60 (m, 7H), 1.60–1.35 (m, 10H), 1.25–1.15 (m, 5H), 1.10–0.80 (m, 17H), 0.67 (s, 3H).

Etapa 2. A una solución de A42 (1.7 g, 4.22 mmol) en DCM (150 mL) se agregó DMP (3.2 g, 7.6 mmol) a 30°C . La mezcla se agitó a 30°C por 30 mins. Se agregó agua (100 mL), siguiendo por agregar NaHCO_3 (4 g, sólido). La fase orgánica se separó

y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (2 x 200 mL), salmuera (2 x 200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un producto crudo A43 (2.1 g) como un sólido amarillo.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.85-0.90 (m, 28H), 0.85-0.75 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).

Etapa 3. A una solución de A43 (1 g, crudo) en THF (20 mL) se agregó bromuro de metilmagnesio (2.5 mL, 7.5 mmol, 3M en éter) a -70°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 20°C por 1 h. A la mezcla se 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 Sat. NaCl (2 x 60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar producto crudo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE: EtOAc = 100:1 a 12:1) para dar el Compuesto 34 (520 mg, impuro) como un sólido blanquecino. Compuesto 34 (520 mg, impuro) se trituroó con CH_3CN (50 mL) a 80°C para dar 27 mg del Compuesto 34 puro como un sólido blanquecino y 400 mg del Compuesto 34 impuro se usó para SFC.

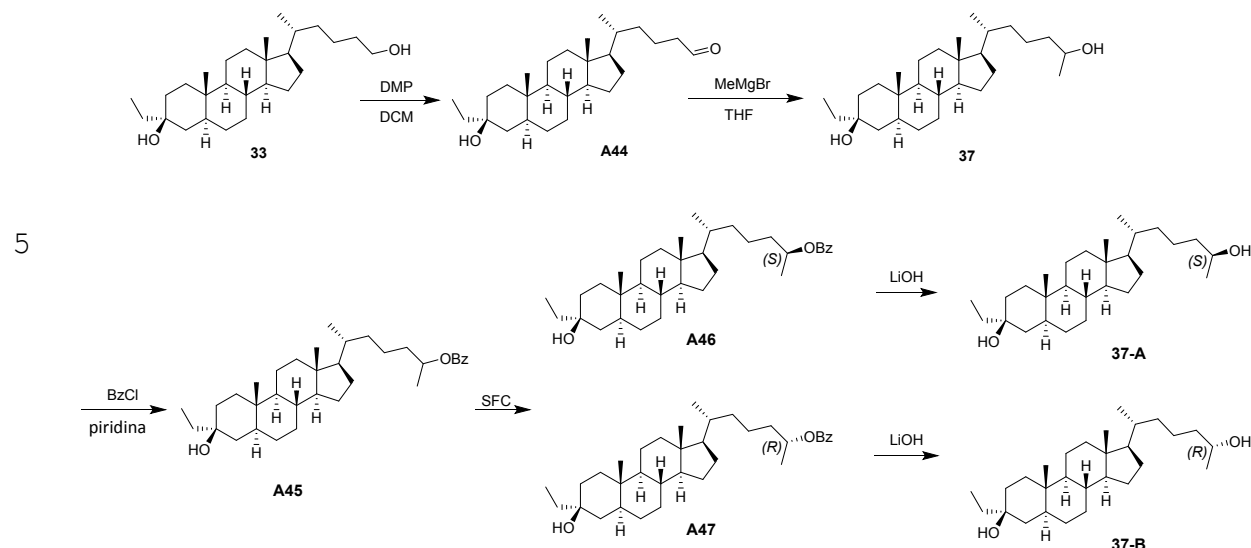
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.85-1.55 (m, 6H), 1.55-1.30 (m, 10H), 1.25-0.90 (m, 20H), 0.85-0.75 (m, 3H), 0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1.295 min en cromatografía de 2

min, 30-90AB_E, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{47}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 399, encontrado 399.

Etapa 3. El Compuesto 35 (400 mg, impuro) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um); Condición: 0.1% NH_3H_2O MeOH, 40% B; Velocidad de Flujo (ml/min): 60) para dar el Compuesto 35 (79 mg) y Compuesto 36 (59 mg) como un sólido blanquecino.

Compuesto 35: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30-5.25 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 11H), 1.25-0.90 (m, 17H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1.295 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calcd. para $[M-H_2O+H]^+$ 399, encontrado 399.

Compuesto 36: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30-5.25 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.50-1.17 (m, 11H), 1.14-0.90 (m, 17H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1.295 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{47}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 399, encontrado 399.

Ejemplo 16. Síntesis de los Compuestos 37, 37-A, y 37-B.

Etapa 1. A una solución del Compuesto 33 (500 mg, 1.23 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DMP (1.04 g, 2.46 mmol) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó a 20°C por 1.5 hrs. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ saturado (10 mL) a 20°C. La mezcla se filtró y se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar A44 (500 mg, crudo) como sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 9H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.30-1.18 (m, 6H), 1.12-0.97 (m, 7H), 0.94-0.85 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.66-0.62 (m, 4H).

Etapa 2. A una solución de A44 (500 mg, 1.24 mmol) en THF (20 mL) bajo N₂ se agregó MeMgBr (2.06 mL, 3.0 M, 6.19 mmol) a 0°C en una porción. Después de agitar a 20°C por 30

min, la mezcla se apagó por 50 mL de NH_4Cl saturado y se extrajo con 50 mL de EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con 100 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Combi-flash (EtOAc en PE, 0%~40%) para otorgar el Compuesto 37 (350 mg, 67%) como un sólido blanquecino. 27 mg se entregaron. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.85-3.72 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.50-1.27 (m, 11H), 1.26-1.16 (m, 8H), 1.14-0.95 (m, 7H), 0.93-0.79 (m, 11H), 0.67-0.59 (m, 4H). LCMS Rt = 1.297 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 383, encontrado 383.

Etapas 3. A una solución del Compuesto 37 (300 mg, 0.716 mmol) en piridina (10 mL) se agregó cloruro de benzoilo (501 mg, 3.57 mmol). La reacción se agitó a 20°C por 2 h. La reacción se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1N (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Combi-flash (0%~15% de EtOAc en PE) para otorgar A45 (270 mg, 72%) como un aceite claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.70-5.55 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.15 (m, 23H), 1.10-0.75 (m, 20H), 0.70-0.50 (m, 4H).

*Etap*a 4. A45 (270 mg, 0.516 mmol) se purificó por SFC (Columna: AD(250mm*30mm,5um); Condición: 0.1%NH₃.H₂O EtOH; Gradiente 35%B; Tiempo de Gradiente (min):30; Velocidad de Flujo (ml/min): 60) para otorgar A46 (pico 1, 90 mg) como un sólido blanco y A47 (pico 2, 100 mg) como un sólido blanco.

A46: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.50-7.40 (m,2H), 5.70-5.55 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.55-1.25 (m, 14H), 1.20-1.10 (m, 7H), 1.10-0.75 (m, 17H), 0.70-0.50 (m, 4H).

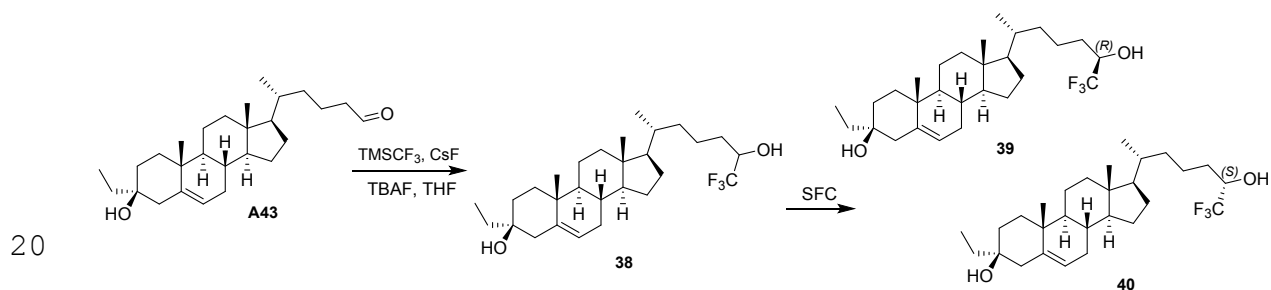
A47: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.50-7.40 (m,2H), 5.70-5.55 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 7H), 1.55-1.20 (m, 20H), 1.20-0.80 (m, 17H), 0.70-0.50 (m, 4H).

*Etap*a 5. A una solución de A46 (90 mg, 0.17 mmol) en THF (5 mL) se agregó MeOH (2 mL) y una solución de LiOH.H₂O (72 mg, 1.72 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 17 horas. Se agregó agua (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 8 mL), se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío para dar un producto crudo, que se purificó por columna flash (0-30% de EtOAc en PE, 50 mins) para dar el Compuesto 37-A (28 mg, 39%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90-3.70 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.35-1.20 (m, 17H), 1.20-0.80 (m, 18H), 0.70-0.50 (m, 4H). HPLC Rt = 6.82 min en

cromatografía de 8 min, 30-90_AB_1.2ml_E, MS MS ESI calcd. para $C_{28}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+383$, encontrado 383.

Etapa 6. A una solución de A47 (100 mg, 0.19 mmol) en THF (5 mL) se agregó MeOH (2 mL) y una solución de LiOH.H₂O (80 mg, 1.91 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 17 horas. Se agregó agua (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 8 mL), se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío para dar un producto crudo, que se purificó por columna flash (0-30% de EtOAc en PE, 50 mins) para dar el Compuesto 37-B (57 mg, 71%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90-3.70 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 7H), 1.55-1.30 (m, 11H), 1.25-1.15 (m, 9H), 1.10-0.75 (m, 18H), 0.70-0.50 (m, 4H). HPLC Rt = 6.78 min en cromatografía de 8 min, 30-90_AB_1.2ml_E, MS MS ESI calcd. para $C_{28}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+383$, encontrado 383.

Ejemplo 17. Síntesis de los Compuestos 38, 39 y 40.



Etapa 1. A una solución de A43 (1 g, crudo) y CsF (200 mg, 1.31 mmol) en THF (15 mL) se agregó TMSCF₃ (1.76 g, 12.4 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 20°C por 1

h. TBAF (15 mL, 1M en THF) se agregó. La mezcla se agitó a 20°C por otras 16 horas. La mezcla se concentró a 10 mL de la mezcla al vacío y DCM (30 mL) se agregó. La mezcla se lavó con agua (3 x 50 mL), salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre 5 Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto crudo, que se purificó por columna flash (0-25% de EtOAc en PE, 80 mins) para dar el Compuesto 38 (400 mg, crudo) como un sólido blanquecino.

Compuesto 38 (400 mg, crudo) se trituroó con CH₃CN (30 10 mL) a 80°C para dar el Compuesto 38 (310 mg) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.25 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.30 (m, 9H), 1.25-0.90 (m, 17H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.67 (s, 15 3H). LCMS Rt = 1.308 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₄F₃O [M-H₂O+H]⁺ 453, encontrado 453.

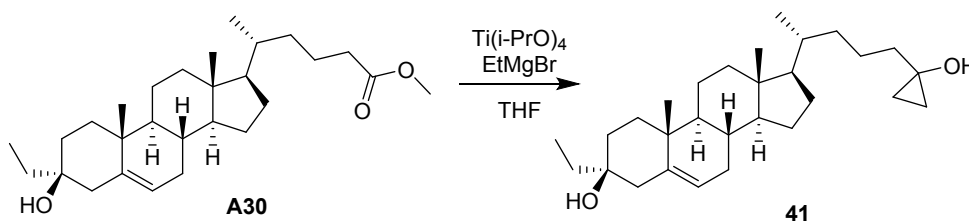
Etapa 2. Compuesto 38 (300 mg) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm,5um; Condición:0.1% NH₃H₂O IPA, 35% 20 B; Velocidad de Flujo (ml/min): 60;) para dar el Compuesto 39 (68 mg, 23%) y Compuesto 40 (39 mg, 13%) como un sólido blanquecino.

Compuesto 39: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.25 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.60 (m,

10H), 1.55-1.30 (m, 10H), 1.25-0.90 (m, 16H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.307 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₄F₃O [M-H₂O+H]⁺ 453, encontrado 453.

5 Compuesto 40: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.25 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.25 (m, 13H), 1.20-0.90 (m, 13H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H). LCMS Rt = 1.302 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₄F₃O
10 [M-H₂O+H]⁺ 453, encontrado 453.

Ejemplo 18. Síntesis del Compuesto 41.



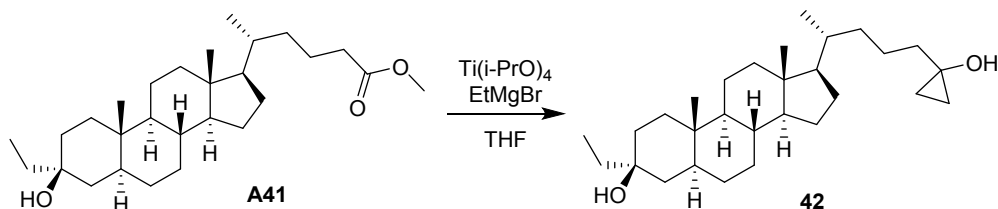
15

20

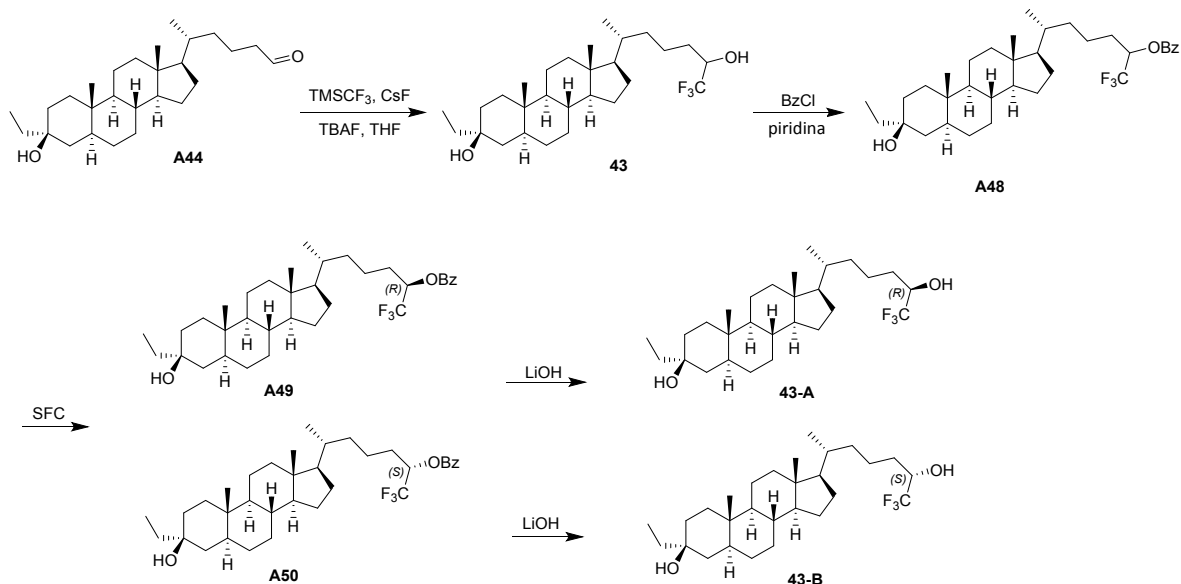
A una suspensión de A30 (100 mg, 0.232 mmol) y Ti(i-PrO)₄ (65.9 mg, 0.232 mmol) en THF (10 mL) bajo N₂ se agregó EtMgBr (0.27 mL, 0.812 mmol) a 20°C gota a gota. Después de agitar a 20°C por 1 h, la mezcla se apagó por 0.4 mL de NH₄Cl saturado. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por Combi-flash (EtOAc en PE, 0%~30%) para otorgar el Compuesto 41 (42 mg, 42%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.23 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.88-1.67 (m, 3H),

1.66-1.57 (m, 3H), 1.53-1.35 (m, 11H), 1.33-1.00 (m, 11H), 0.99-0.81 (m, 8H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.67 (s, 3H), 0.47-0.41 (m, 2H). LCMS Rt = 1.309 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $C_{29}H_{47}O$ $[M+H-H_2O]^+$ 411, encontrado 411.

Ejemplo 19. Síntesis del Compuesto 42.



A una suspensión de A41 (150 mg, 0.346 mmol) y $Ti(i-PrO)_4$ (98.3 mg, 0.346 mmol) en THF (10 mL) bajo N_2 se agregó $EtMgBr$ (0.4 mL, 1.21 mmol) a $20^\circ C$ gota a gota. Después de agitar a $20^\circ C$ por 1 h, la mezcla se apagó por 0.4 mL de NH_4Cl saturado. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por Combi-flash (EtOAc en PE, 0%~30%) para otorgar el Compuesto 42 (78 mg, 52%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.00-1.92 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 6H), 1.53-1.33 (m, 10H), 1.29-1.16 (m, 5H), 1.14-0.96 (m, 7H), 0.94-0.81 (m, 11H), 0.75-0.71 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 4H), 0.46-0.42 (m, 2H). LCMS Rt = 1.343 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395, encontrado 395.

Ejemplo 20. Síntesis de los Compuestos 43, 43-A, y 43-B.

Etapa 1. A una suspensión de A44 (800 mg, 1.98 mmol) y CsF (150 mg, 0.99 mmol) en THF (20 mL) bajo N_2 se agregó TMSCF_3 (843 mg, 5.93 mmol) a 0°C en una porción. Después de agitar a 20°C por 1h, TBAF (9.89 mL, 9.89 mmol, 1M en THF) se agregó. La mezcla se agitó a 20°C por otras 16 hrs. La mezcla se apagó por 50 mL de NH_4Cl saturado y se extrajo con 50 mL de EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con 100 mL de salmuera dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Combi-flash (EtOAc en PE, 0%~40%) para otorgar el Compuesto 43 (400 mg, 42%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98-3.85 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 7H), 1.53-1.31 (m, 10H), 1.28-1.16 (m, 5H), 1.15-0.95 (m, 7H), 0.94-0.85 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.60 (m, 4H). LCMS R_t =

1.351 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 455, encontrado 455.

Etapa 2. A una solución del Compuesto 43 (350 mg, 0.740 mmol) en piridina (10 mL) se agregó cloruro de benzoilo (416 mg, 2.96 mmol). La reacción se agitó a 50°C por 48h. La reacción se diluyó con H_2O (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con 1N HCl (100 mL), salmuera (100 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 otorgar A48 (200 mg, 47%) como un aceite claro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.05 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.60-5.50 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 12H), 1.35-1.15 (m, 9H), 1.10-0.90 (m, 8H), 0.90-0.75 (m, 9H), 0.70-0.50 (m, 4H).

Etapa 3. A48 (200 mg) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5 μ m); Condición: 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ MeOH, 40% B; Velocidad de Flujo (ml/min): 60) para dar A49 (40 mg, 20%) como un aceite y A50 (70 mg, 35%) como un sólido blanquecino.

Etapa 4. A una solución de A49 (40 mg) en THF (2 mL) se agregó MeOH (1 mL) y una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (16.6 mg, 0.69 mmol) en H_2O (1 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 17 horas. La mezcla como se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL), se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se purificó por columna flash (0-30% de EtOAc en PE)

para dar 43-A (20 mg, impuro) como un sólido blanquecino, que se trituro con CH₃CN (2 mL) a 25°C luego la torta de filtrado se disolvió en CH₃CN (20 mL) a 80°C. La solución se concentró al vacío para dar 43-A (6 mg, 31%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.00-3.85 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.55-1.20 (m, 16H), 1.15-0.75 (m, 18H), 0.70-0.55 (m, 4H). LCMS Rt = 1.319 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₆F₃O [M+H-H₂O]⁺ 455, encontrado 455.

Etapa 5. A una solución de A50 (70 mg) en THF (3 mL) se agregó MeOH (2 mL) y una solución de LiOH.H₂O (50.7 mg, 1.2 mmol) en H₂O (2 mL) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C por 17 horas. La mezcla como se extrajo con EA (2 x 6 mL), se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se purificó por columna flash (0-30% de EtOAc en PE, 1 h) para dar 43-B (40 mg, impuro) como aceite, que se recristalizó de 4 mL de CH₃CN a 80°C para dar 43-B (23 mg, 58%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.00-3.85 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.55-1.20 (m, 16H), 1.15-0.75 (m, 18H), 0.70-0.55 (m, 4H). LCMS Rt = 1.315 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₆F₃O [M+H-H₂O]⁺ 455, encontrado 455.

Métodos y Materiales

Los compuestos proporcionados en la presente pueden

prepararse de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes procedimientos y métodos generales. Se apreciará que donde se dan las condiciones del proceso preferidas o típicas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), otras condiciones del proceso pueden también usarse a menos que se establezca lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica por optimización de la rutina.

Adicionalmente, como será evidente para aquellos expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para prevenir que ciertos grupos funcionales se sometan a reacciones no deseables. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, como se describe en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, New York, 1991, y las referencias citadas en la presente.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden

aislarse y purificarse de procedimientos estándar conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero no se limitan a) recristalización, cromatografía de columna, HPLC, o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los siguientes
5 esquemas se presentan con detalle en cuanto a la preparación de esteroides neuroactivos representativos que se han enlistado en la presente. Los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse de materiales y reactivos de partida conocidos o comercialmente disponibles por un experto
10 en la técnica de síntesis orgánica. Las columnas quirales ejemplares disponibles para su 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®
15 OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

El ^1H -RMN reportado en la presente (por ejemplo, para la región entre δ (ppm) de alrededor 0.5 hasta alrededor de 4 ppm) se entenderá que es una interpretación ejemplar del
20 espectro RMN (por ejemplo, integraciones del pico ejemplar) de un compuesto. El método general ejemplar para la HPLC preparativa: Columna: Waters RBridge prep 10 μm C₁₈, 19*250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH_4HCO_3) (30 L agua, 24 g NH_4HCO_3 , 30 mL $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$). Velocidad de flujo: 25 mL/min

Método general ejemplar para la HPLC analítica: Fase móvil: A: agua (10 mM NH_4HCO_3), B: acetonitrilo, Gradiente: 5%-95% B en 1.6 o 2 min, Velocidad de flujo: 1.8 o 2 mL/min; Columna: XBridge C_{18} , 4.6*50mm, 3.5 μm a 45 C.

5 **Potenciación de NMDA**

La potenciación de NMDA se evaluó usando cualquier pinzamiento zonal de células completas de células mamíferas que expresan receptores de NMDA.

Pinzamiento zonal de Células Completas de Células Mamíferas

10 **(Ionworks Barracuda (IWB))**

La técnica de pinzamiento zonal de células completas se usó para investigar los efectos de los compuestos en receptores de glutamato GluN1/GluN2A expresados en células mamíferas. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

15 Las células HEK293 se transformaron con adenovirus 5 ADN y se transfectaron con cADN codificando los genes humanos GRIN1/GRIN2A. Los transfectantes estables se seleccionaron usando los genes G418 y de resistencia a la Zeocina incorporados en el plásmido de expresión y presión de
20 selección mantenida con G418 y Zeocina en el medio. Las células se cultivaron en una Mezcla de Nutrientes/Medio Eagle Modificado de Dulbecco (D-MEM/F-12) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ penicilina G sodio, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sulfato de estreptomicina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Zeocina, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de

blasticidina y 500µg/ml G418.

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

Procedimientos Electrofisiológicos:

- a) Solución intracelular (mM): 50 mM CsCl, 90 mM CsF, 2 mM MgCl₂, 5 mM EGTA, 10 mM HEPES. 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 su uso).
- c) Potencial de retención: -70 mV, potencial durante el agonista/aplicación PAM: -40 mV.

Registro del Procedimiento:

- a) La solución amortiguadora extracelular se cargará en los pocillos de la placa PPC (11 µL por pocillo). La suspensión celular será pipeteada en los pocillos (9 µL por pocillo) del electrodo plano PPC.

b) La configuración del registro de células completas se establecerá por medio de una perforación de parche con corrientes de membrana registradas por amplificadores de la abrazadera de conexión incorporados.

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

Administración del Artículo de Prueba: La primer pre-aplicación consistirá en la adición de 20 μ L de la solución del artículo de prueba concentrada 2x y, segunda, de 20 μ L del artículo de prueba concentrado y agonista 1x a 10 μ L/s (2
15 segundos de tiempo de aplicación total).

Tabla 1.

20

Estructura	% de Potenciación de GluN2A PCA IWB Ephys a 3 μ M
Compuesto 1	B
Compuesto 2	A
Compuesto 4	A
Compuesto 5	A
Compuesto 6	B
Compuesto 7	A
Compuesto 8	A
Compuesto 9	A

	Estructura	% de Potenciación de GluN2A PCA IWB Ephys a 3 μ M
5	Compuesto 10	B
	Compuesto 11	A
	Compuesto 12	A
	Compuesto 13	A
	Compuesto 14	B
10	Compuesto 15	A
	Compuesto 17	A
	Compuesto 18	B
	Compuesto 19	B
	Compuesto 22	B
	Compuesto 23	A
	Compuesto 24	B
	Compuesto 25	A
	Compuesto 26	A

Para la Tabla 1, "A" indica 10 a 100%, y "B" indica
 15 potenciación de >100%; y "ND" indica no determinable o no
 determinado.

Otras Modalidades

En las reivindicaciones, artículos tal como "un," "una," y
 "el/la" pueden significar uno o más de uno a menos que se
 20 indique lo contrario o que sea de otro modo evidente desde el
 contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen
 "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran
 satisfechas si una, más de una, o todos los miembros del
 grupo están presentes en, empleados en, o de otro modo sean

relevantes para un producto o proceso dado a menos que se indique lo contrario o que de otro modo sea evidente del contexto. La invención incluye modalidades en que exactamente un miembro del grupo está presente en, empleado en, o de otro modo relevante a un producto o proceso dado. La invención incluye modalidades en que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o de otro modo sean relevantes a un producto o proceso dado.

Más aún, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones, y permutaciones en las que 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 sea dependiente de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que sea dependiente de la misma reivindicación base. En donde los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato del grupo Markush, cada subgrupo de elementos también se describe, y cualquier elemento(s) puede removerse del grupo. Debe entenderse que, en general, donde la invención, o aspectos de la invención, se refiere(n) a que comprende elementos y/o características particulares, ciertas modalidades o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente de, dichos elementos y/o

características. Con propósitos de simplicidad, aquellas modalidades no sean establecido específicamente en estas palabras en la presente. También se nota que los términos "que comprende" y "que contiene" se pretende que sean
5 abiertos y permita la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando los intervalos se dan, se incluyen criterios de valoración. Más aún, a menos que se indique lo contrario o que sea de otro modo evidente del contexto y entendimiento de una persona de habilidad ordinaria en la
10 técnica, los valores que se expresan en intervalos pueden asumir cualquier valor o sub-intervalo específico dentro de los intervalos establecidos en diferentes modalidades de la invención, a la décima parte de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto claramente dicte lo
15 contrario.

Esta solicitud se refiere a varias patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas, artículos periodísticos, y otras publicaciones, todas las cuales se incorporan en la presente por referencia. Si existe un conflicto entre
20 cualquiera de las referencias incorporadas y la especificación inmediata, la especificación deberá controlar. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que caiga dentro de la técnica anterior puede excluirse explícitamente de cualquiera una o más de las

reivindicaciones. Debido a que dichas modalidades se consideran conocidas por una persona de habilidad ordinaria en la técnica, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en la presente. Cualquier modalidad particular de la invención puede excluirse de cualquier reivindicación, por cualquier razón, sea o no que esté relacionada a la existencia de la técnica anterior.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán o podrían cerciorarse usando no más que la experimentación rutinaria muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas en la presente. El alcance de las presentes modalidades descritas en la presente no pretende estar limitada a la Descripción anterior, sino que se establece en las reivindicaciones anexas. Aquellas personas de habilidad ordinaria en la técnica apreciarán que varios cambios y modificaciones a esta descripción pueden hacerse sin separarse del espíritu o alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

10

15

20