

ESTEROIDES NEUROACTIVOS SUSTITUIDOS EN EL C21 COMO

MODULADORES DE GABA

Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud
5 Provisional U.S. No. 62/064,961, presentada el 16 de octubre
de 2014, cuyo contenido completo se incorpora aquí por
referencia.

Antecedentes de la Invención

[2] La excitabilidad cerebral se define como el nivel de
10 excitación de un animal, un continuo que va desde el coma
hasta las convulsiones, y está regulado por varios
neurotransmisores. En general, los neurotransmisores son
responsables de la regulación de la conductancia de los
iones a través de las membranas neuronales. En reposo, la
15 membrana neuronal posee un potencial (o voltaje de membrana)
de aproximadamente -70 mV, siendo el interior de la célula
negativo con respecto al exterior de la célula. El potencial
(voltaje) es el resultado del balance de iones (K^+ , Na^+ , Cl^- ,
aniones orgánicos) a través de la membrana neuronal
20 semipermeable. Los neurotransmisores se almacenan en
vesículas presinápticas y se liberan bajo la influencia de
potenciales de acción neuronal. Cuando se libera en la
hendidura sináptica, un transmisor químico excitador tal
como acetilcolina causará la despolarización de la membrana,

por ejemplo, un cambio de potencial de -70 mV a -50 mV. Este efecto está mediado por receptores nicotínicos postsinápticos que son estimulados por la acetilcolina para aumentar la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ . El potencial de membrana reducido estimula la excitabilidad neuronal en forma de un potencial de acción postsináptico.

[3] En el caso del complejo del receptor del ácido gamma aminobutírico, GABA (GRC), el efecto sobre la excitabilidad cerebral está mediado por GABA, un neurotransmisor. GABA tiene una profunda influencia en la excitabilidad cerebral general, porque hasta el 40 % de las neuronas en el cerebro utiliza GABA como un neurotransmisor. GABA regula la excitabilidad de las neuronas individuales a través de la regulación de la conductancia de los iones cloruro a través de la membrana neuronal. GABA interactúa con su sitio de reconocimiento en el GRC para facilitar el flujo de iones cloruro a favor de un gradiente electroquímico del GRC en la célula. Un incremento intracelular de los niveles de este anión provoca la hiperpolarización del potencial transmembrana, haciendo que la neurona sea menos susceptible a las entradas excitatorias, es decir, la excitabilidad de las neuronas es reducida. En otras palabras, cuanto mayor sea la concentración de iones cloruro en la neurona, menor será la excitabilidad cerebral y el nivel de excitación.

[4] Está bien documentado que el GRC es responsable de la mediación de la ansiedad, la actividad convulsiva y la sedación. Por lo tanto, GABA y fármacos que actúan como GABA o facilitan los efectos de GABA (por ejemplo, los barbitúricos y benzodiazepinas (BZs) terapéuticamente útiles, tales como el Valium®) producen sus efectos terapéuticamente útiles a través de la interacción con sitios reguladores específicos en el GRC. La evidencia acumulada ha indicado ahora que además del sitio de unión a las benzodiazepinas y los barbituratos, el GRC contiene un sitio distinto para los esteroides neuroactivos. Ver, por ejemplo, Lan, N. C. et al., *Neurochem. Res.* (1991) 16:347-356.

[5] Los esteroides neuroactivos ocurren endógenamente. Los esteroides neuroactivos endógenos más potentes son la 3 α -hidroxi-5-reducido pregnan-20-ona y la 3 α -21-dihidroxi-5-reducido pregnan-20-ona, metabolitos de los esteroides hormonales progesterona y desoxicorticosterona, respectivamente. La capacidad de estos metabolitos de esteroides para alterar la excitabilidad cerebral se reconoció en 1986 (Majewska, M. D. et al., *Science* 232:1004-1007 (1986); Harrison, N. L. et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987)).

[6] Se ha demostrado que la hormona ovárica progesterona y sus metabolitos tienen efectos profundos sobre la excitabilidad cerebral (Backstrom, T. et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 130:19-24 (1985); Pfaff, D.W y
5 McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983); Gyermek et al., *J Med Chem.* 11: 117 (1968); Lambert, J. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227 (1987)). Los niveles de progesterona y sus metabolitos varían con las fases del ciclo menstrual. Ha sido bien documentado que los niveles de
10 progesterona y sus metabolitos disminuyen antes de la aparición de la menstruación. La recurrencia mensual de ciertos síntomas físicos antes del inicio de la menstruación también ha sido bien documentada. Estos síntomas, que se han asociado con el síndrome premenstrual (SPM), incluyen
15 estrés, ansiedad y jaquecas (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2^{da} edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Los individuos con SPM tienen una recurrencia mensual de los síntomas que están presentes en la premenstruación y ausentes en la postmenstruación.

20 [7] De manera similar, también se ha correlacionado temporalmente una reducción de la progesterona con un aumento de la frecuencia de convulsiones en epilépticos femeninos, es decir, epilepsia catamenial (Laidlaw, J., *Lancet*, 1235-1237 (1956)). Se ha observado una correlación

más directa con una reducción de los metabolitos de la progesterona (Roszczewska et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49:47-51 (1986)). Además, para los individuos con epilepsia primaria generalizada de pequeño mal, la
5 incidencia temporal de las convulsiones se ha correlacionado con la incidencia de los síntomas del síndrome premenstrual (Backstrom, T. et al., *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20 (1983)). Se ha encontrado que el esteroide desoxicorticosterona es efectivo en el tratamiento de
10 individuos con episodios epilépticos correlacionados con sus ciclos menstruales (Aird, R.B. y Gordan, G., *J. Amer. Med. Soc.* 145:715-719 (1951)).

[8] Un síndrome también relacionado con niveles bajos de progesterona es la depresión postnatal (DPP). Inmediatamente
15 después del nacimiento, los niveles de progesterona disminuyen dramáticamente, dando lugar a la aparición de la DPP. Los síntomas de la DPP van desde la depresión leve hasta la psicosis que requiere hospitalización. La DPP también se asocia con ansiedad severa e irritabilidad. La
20 depresión asociada con la DPP no es susceptible de tratamiento con los antidepresivos clásicos, y las mujeres que experimentan una DPP muestran una mayor incidencia de SPM (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2^{da} edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

[9] En conjunto, estas observaciones implican un papel crucial para la progesterona y la desoxicorticosterona y más específicamente sus metabolitos en la regulación homeostática de la excitabilidad cerebral, que se manifiesta como un aumento de la actividad convulsiva o síntomas asociados con la epilepsia catamenial, SPM y DPP. La correlación entre los niveles reducidos de progesterona y los síntomas asociados con el SPM, la DPP y la epilepsia catamenial (Backstrom, T. et al., *J Psychosom.Obstet. Gynaecol.* 2:8-20 (1983)); Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2^{da} edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)) ha inducido el uso de progesterona en su tratamiento (Mattson et al., "Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy," en *Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, Nueva York (1984), pp. 279-282, y Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2^{da} edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Sin embargo, la progesterona no es consistentemente efectiva en el tratamiento de los síndromes antes mencionados. Por ejemplo, no existe una relación dosis-respuesta para la progesterona en el tratamiento del SPM (Maddocks et al., *Obstet. Gynecol.* 154:573-581 (1986); Dennerstein et al., *Brit. Med J* 290:16-17 (1986)).

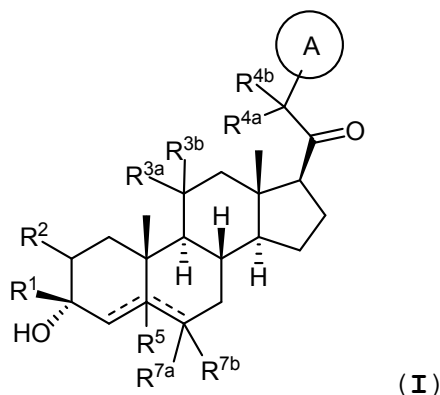
[10] Se necesitan esteroides neuroactivos nuevos y mejorados que actúen como agentes moduladores de la excitabilidad cerebral, así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC. Los
5 compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria descriptiva están dirigidos hacia este fin.

Resumen de la Invención

[11] En la presente memoria descriptiva se proporcionan
10 esteroides neuroactivos sustituidos en el C21 diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA. En ciertas realizaciones, se considera que tales compuestos son útiles como agentes terapéuticos para la inducción de la anestesia y/o la sedación en un individuo. En algunas realizaciones,
15 se prevé que tales compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC (*por ejemplo*, trastorno del sueño, trastorno del estado de ánimo tal como la depresión, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un
20 trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia o tinnitus) en un individuo

necesitado (*por ejemplo*, un individuo con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman).

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) :



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que: el anillo A es carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o -OR^{A2}, en el que R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no

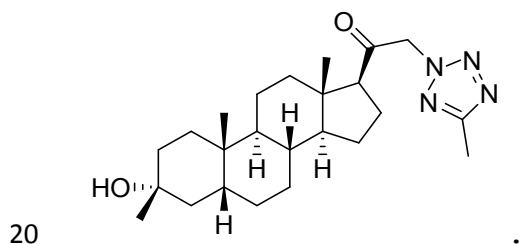
sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O); R^{4a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -

5 OR^{A4}, en el que R^{A4} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y R^{4b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un

10 grupo oxo (=O); o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, anillo carbociclilo o heterociclilo). R^{7a} es hidrógeno o halógeno; R^{7b} es hidrógeno; R⁵ está ausente o es hidrógeno; y representa un enlace

15 simple o doble, en el que cuando uno de es un enlace doble, el otro es un enlace simple; y cuando uno de es un enlace doble, R⁵ está ausente;

donde el compuesto no es el compuesto representado por la fórmula:



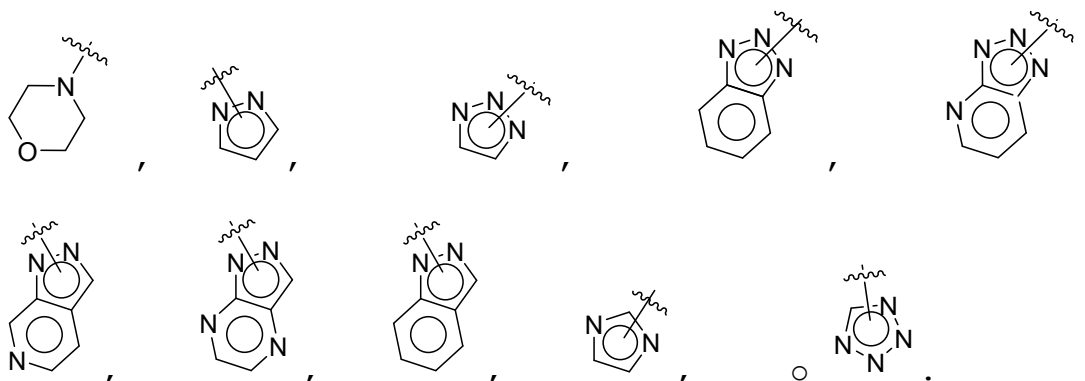
En una realización, A es el Anillo A que es un heterociclilo que contiene nitrógeno, sustituido o no

sustituido, o heteroarilo que contiene nitrógeno. En una realización, A está unido a través de un átomo de nitrógeno. En una realización, A es heteroarilo o heterocíclico monocíclico, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico sustituido. En una realización, A es heteroarilo bicíclico, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico sustituido. Se describen aquí sustituyentes ejemplares.

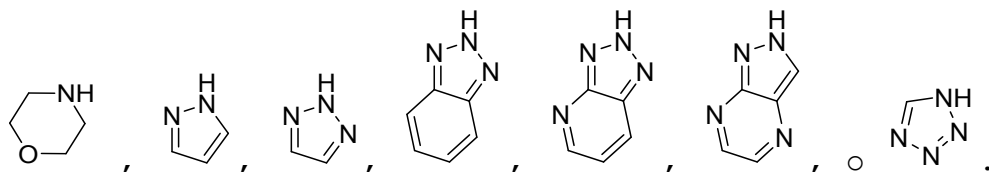
En una realización, el anillo A es carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo sustituido, por ejemplo, un heterociclilo o heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones, el heterociclilo o heteroarilo está unido a través de un átomo de nitrógeno. En una realización, A es un heterociclilo sustituido enlazado a través de un átomo de nitrógeno. En una realización, A es un heterociclilo no sustituido enlazado a través de un átomo de nitrógeno. En una realización, A es un heteroarilo sustituido enlazado a través de un átomo de nitrógeno. En una realización, A es un heteroarilo no sustituido enlazado a través de un átomo de nitrógeno.

En una realización, A es imidazol o bencimidazol sustituido o no sustituido (por ejemplo, un imidazol o bencimidazol sustituido). En algunas realizaciones, el imidazol o bencimidazol está unido a través de un átomo de nitrógeno.

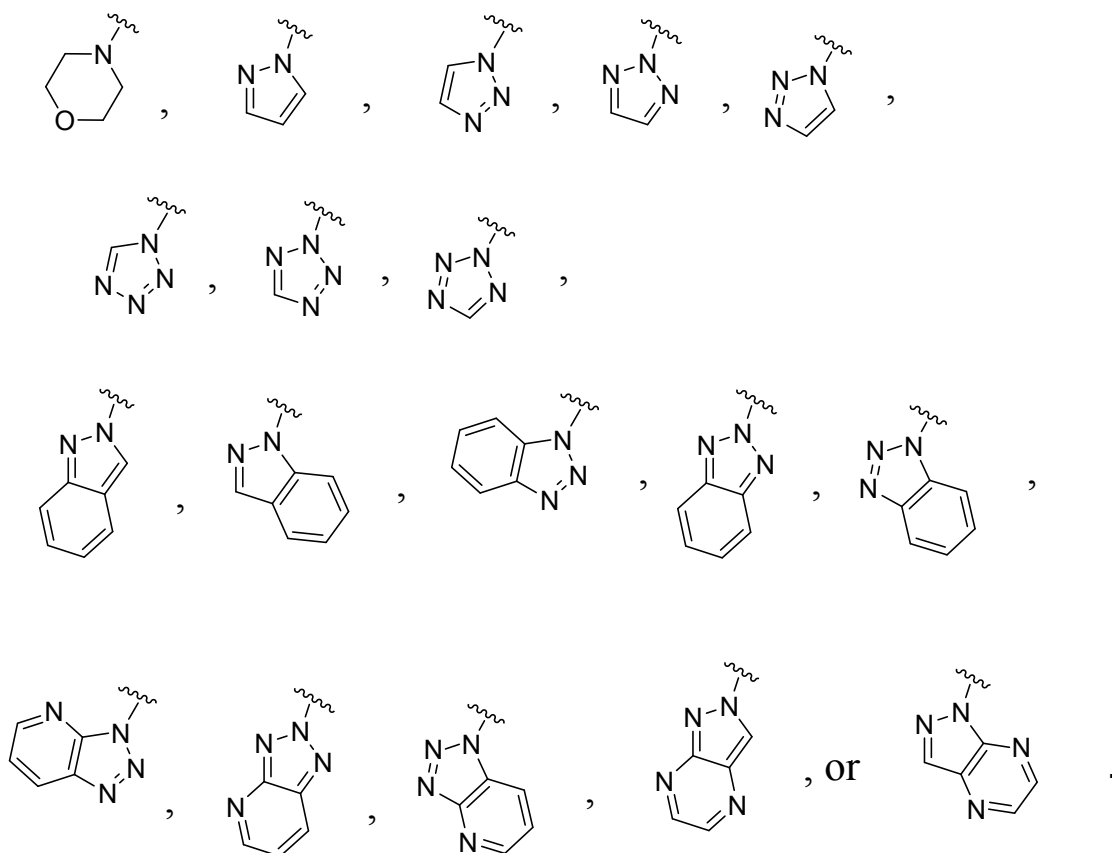
En una realización, A está sustituido o no sustituido y se selecciona a partir de:



5 En una realización, A está sustituido o no sustituido y se selecciona a partir de:



En una realización A está sustituido o no sustituido y
10 se selecciona a partir de:



En una realización, R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo (por ejemplo, metilo). En una realización, R^1 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En una realización, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido (por ejemplo, haloalquilo o alcoxialquilo tal como metoximetilo).

[12] En una realización, por lo menos uno de R^2 , R^{3a} , R^{4a} o R^{4b} no es hidrógeno. Por ejemplo, en una realización, por lo menos 2 de R^2 , R^{3a} , R^{4a} o R^{4b} no son hidrógeno.

En una realización, R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} es

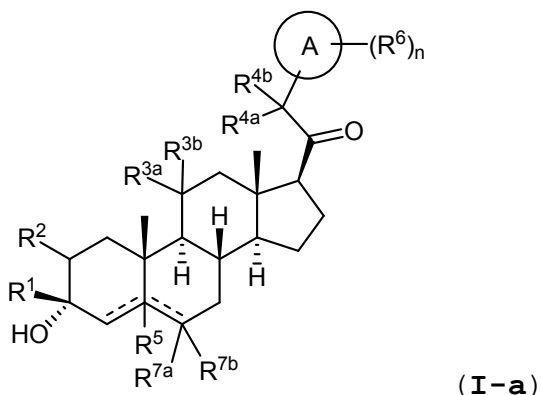
hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido. En una realización, R^2 es $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, por ejemplo, hidroxilo o alcoxi.

En una realización, R^{3a} es $-OR^{A3}$, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo ($=O$). En una realización, R^{3a} es $-OR^{A3}$, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, por ejemplo, hidroxilo o alcoxi

En una realización, R^{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o $-OR^{A4}$, en el que R^{A4} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y R^{4b} es

hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un grupo oxo (=O).

En una realización, el compuesto es de la Fórmula (**I-a**):

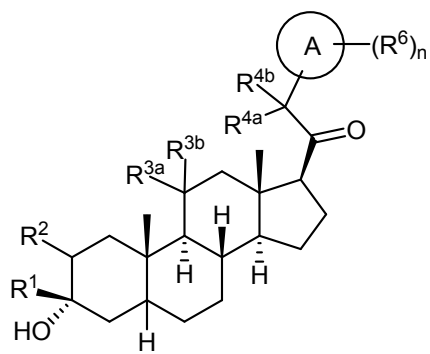


5 en el que: R⁶ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^{A6}, -C(=O)OR^{A6}, -SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en el que R^{A6} es hidrógeno o

10 alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o haloalquilo C₁₋₆, y R^{B6} es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; y n

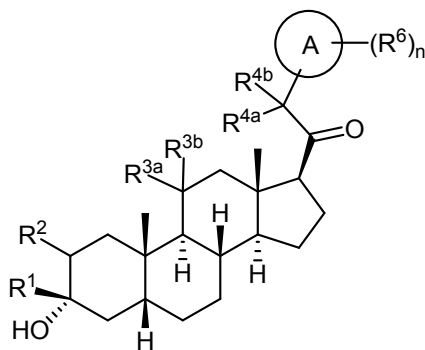
15 es 0, 1, 2, o 3.

En una realización, el compuesto es de la Fórmula (**I-b**):

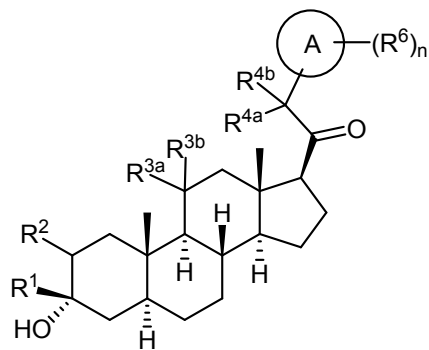


En una realización, el compuesto es de la Fórmula (I-c1)

o (I-c2) :



5

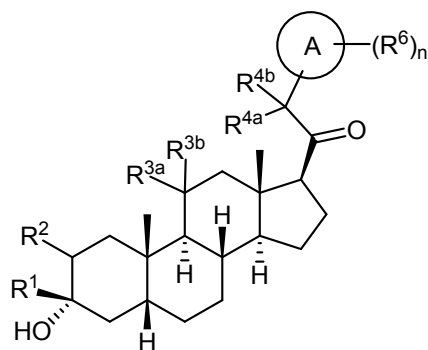


(I-c1)

(I-c2) .

En una realización, el compuesto es de la Fórmula (I-

10 c1) :



(I-c1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que:
 el anillo A es carbociclilo, heterociclilo, arilo, o
 5 heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno,
 alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆
 sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o
 no sustituido; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no
 sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido,
 10 alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆
 sustituido o no sustituido, o -OR^{A2}, en el que R^{A2} es
 hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo
 C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no
 sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R^{3a}
 15 es hidrógeno o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆
 sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no
 sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o
 carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y R^{3b} es
 hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O);
 20 R^{4a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -

OR^{A4}, en el que R^{A4} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y R^{4b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un grupo oxo (=O); o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, anillo carbociclilo o heterociclilo); R⁶ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^{A6}, -C(=O)OR^{A6}, -SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en el que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o haloalquilo C₁₋₆, y R^{B6} es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; y n es 0, 1, 2, o 3.

En una realización, A es un carbono enlazado (por ejemplo, A enlazado a través de un átomo de carbono) a un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, o a un arilo de 6 miembros.

En una realización, A es un anillo A que es un heterociclilo que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido, o heteroarilo que contiene nitrógeno. En una realización, A está unido a través de un nitrógeno. En una
5 realización, A es heteroarilo o heterociclilo monocíclico, por ejemplo, un heteroarilo monocíclico sustituido. En una realización, A es heteroarilo bicíclico, por ejemplo, un heteroarilo bicíclico sustituido. Se describen aquí sustituyentes ejemplares.

10 **[13]** En una realización, R^1 es hidrógeno. En una realización, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, por ejemplo, metilo.

[14] En una realización, por lo menos uno de R^2 , R^{3a} , R^{4a} o R^{4b} no es hidrógeno. Por ejemplo, en una realización, por lo
15 menos 2 de R^2 , R^{3a} , R^{4a} o R^{4b} no son hidrógeno.

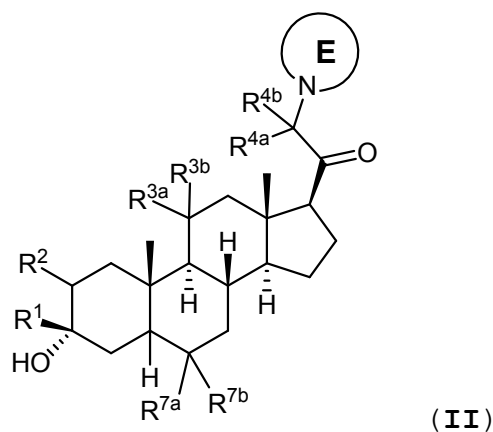
En una realización, R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} es
20 hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido. En una realización, R^2 es $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6}

sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, por ejemplo, hidroxilo o alcoxi.

En una realización, R^{3a} es -OR^{A3}, en el que R^{A3} es
5 hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O). En una realización, R^{3a} es -OR^{A3}, en el que R^{A3} es
10 hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, por ejemplo, hidroxilo o alcoxi.

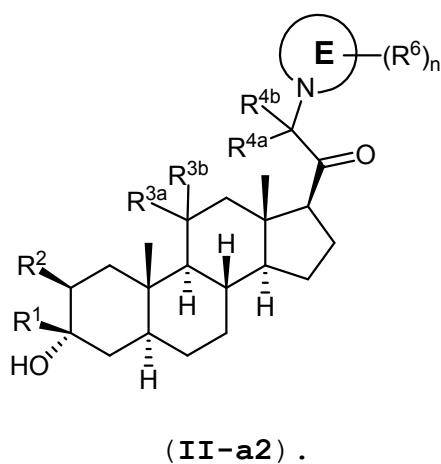
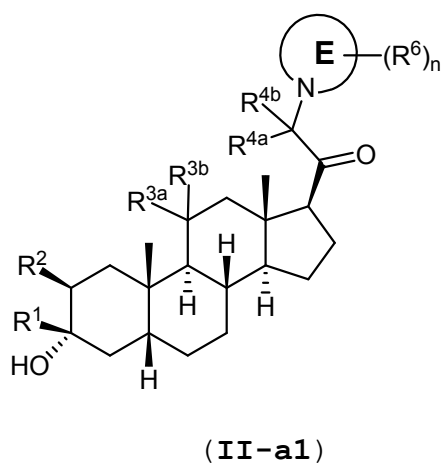
En una realización, R^{4a} es alquilo C₁₋₆ sustituido o no
15 sustituido, o -OR^{A4}, en el que R^{A4} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y R^{4b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido; o R^{4a} y
20 R^{4b} se unen para formar un grupo oxo (=O).

En una realización, el compuesto es de la Fórmula (II):



en el que: el anillo E es heterociclilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En una realización, el compuesto es de la Fórmula (II-
 5 **a1**) o (II-**a2**):

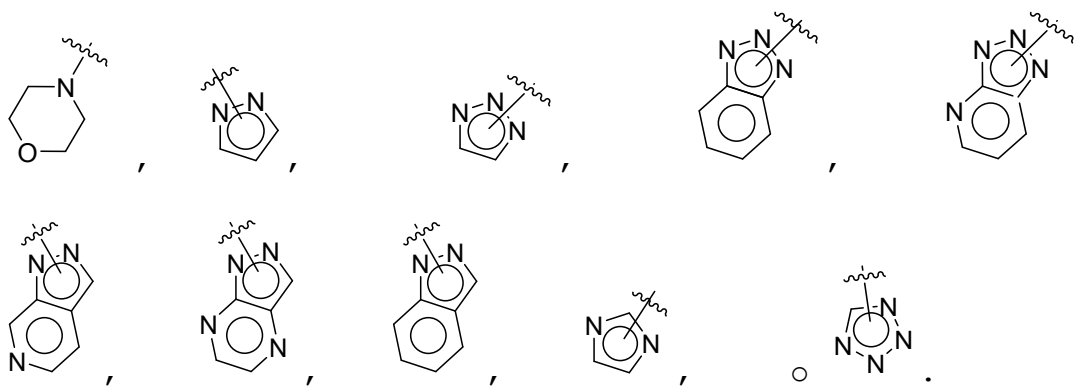


En una realización, E es un anillo que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno.

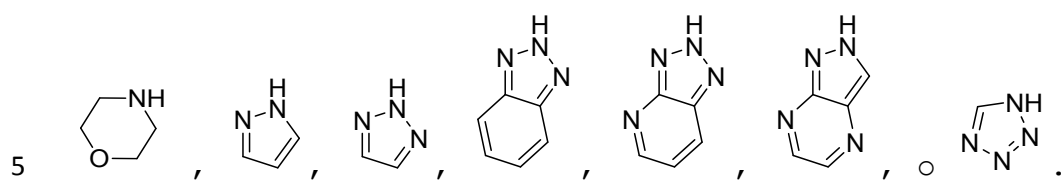
10

En una realización, A es un anillo que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno.

En una realización, E se selecciona a partir de:



En una realización, E se selecciona a partir de:



En una realización, A es:



10

22

En una realización, R^1 es alquilo C_{2-6} sustituido o no sustituido.

En una realización, por lo menos uno de R^2 , R^{3a} , R^{4a} o R^{4b} no es hidrógeno.

5 En una realización, E es un anillo que comprende 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno.

En una realización, E es un anillo seleccionado a partir de pirazol, triazol, tetrazol, indazol, benzotriazol, triazolopiridina, triazolopirazina, pirazolopirazina.

10

En una realización, A es un anillo heterociclilo de 6 miembros (por ejemplo, un anillo heterociclilo de 6 miembros que comprende por lo menos dos heteroátomos).

En una realización, A es un anillo heterociclilo de 5 a
15 6 miembros y n es 1 ó 2.

En una realización, E es morfolina y n es 1 ó 2.

En una realización, R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido. En una realización, R^1 es o metilo. En una realización, R^1 es alquilo C_{2-6} sustituido o no sustituido.

20 En una realización, R^2 es hidrógeno, $-OR^{A2}$, en el que R^{A2} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo).

En una realización, R^{3a} es $-OR^{A3}$, en el que R^{A3} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo).

En una realización, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un
5 grupo oxo ($=O$).

En una realización, R^{4a} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo).

En una realización, R^{4b} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo).

10 En una realización, R^{4a} es hidrógeno, y R^{4b} es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo).

En una realización, R^5 es hidrógeno.

En una realización, n es 0.

En una realización, n es 1 y R^6 es alquilo C_{1-6}
15 sustituido o no sustituido, haloalquilo C_{1-6} , halógeno (por ejemplo, $-F$, $-Br$, $-Cl$), ciano, $-OR^{A6}$, $-C(=O)OR^{A6}$, $-SR^{B6}$, $-S(=O)R^{B6}$, o $S(=O)_2R^{B6}$, en el que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), haloalquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$), y R^{B6} es alquilo C_{1-6}
20 sustituido o no sustituido.

En una realización, n es 1 y R^6 es halógeno (por ejemplo, $-F$, $-Br$, $-Cl$) o ciano. En una realización, n es 1 y R^6 es alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo). En una realización, n es 1 y R^6 es haloalquilo C_{1-6} , $-OR^{A6}$, o $-$

C(=O)OR^{A6}, en el que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CF₃). En una realización, n es 1 y R⁶ es SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en el que R^{B6} es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo).

En una realización, n es 2 y R⁶ es seleccionado de forma independiente a partir de alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, haloalquilo C₁₋₆, halógeno (por ejemplo, -F, -Br, -Cl), ciano, -OR^{A6}, -C(=O)OR^{A6}, -SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en el que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, -CF₃), y R^{B6} es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido.

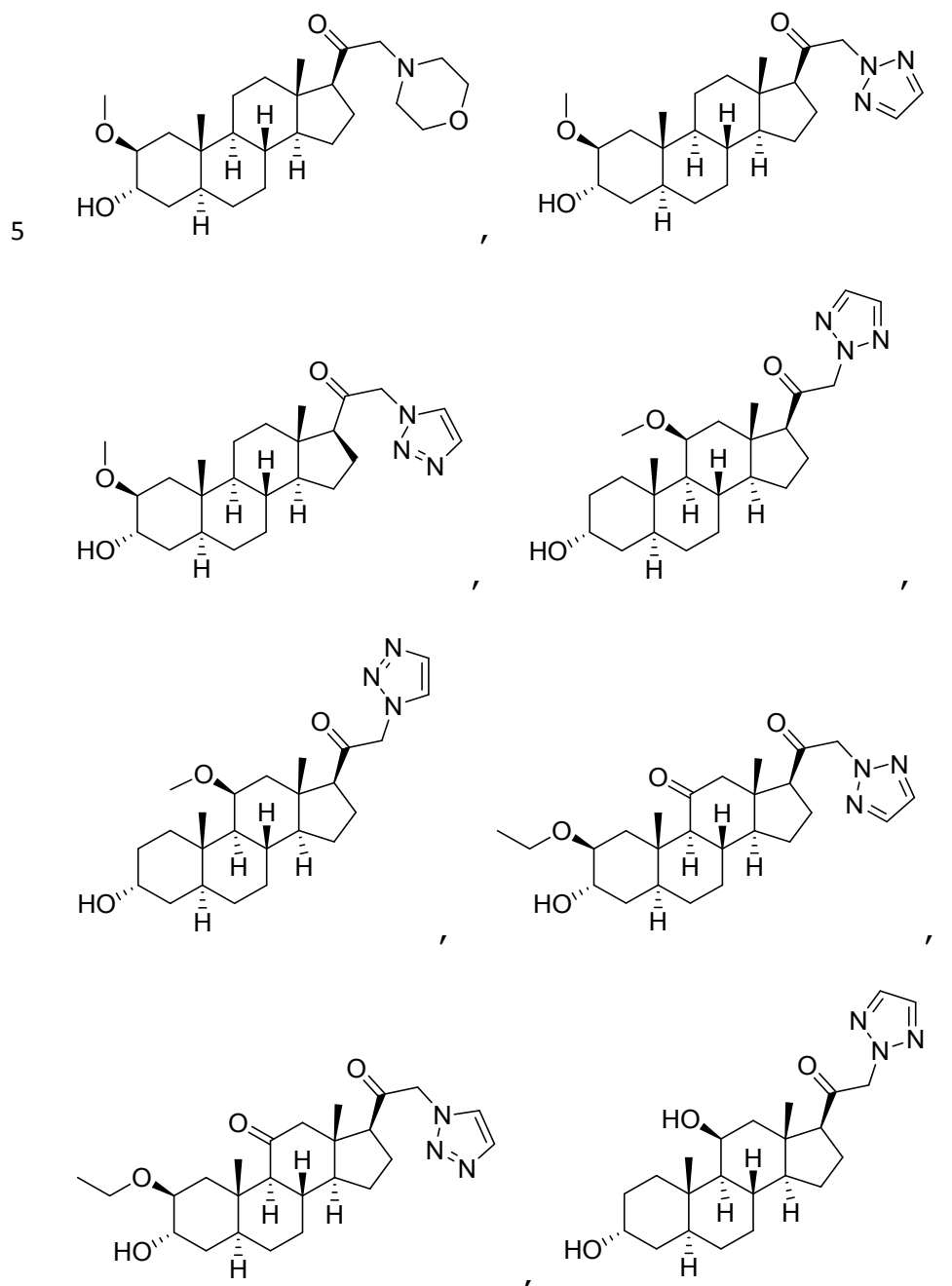
En una realización, n es 2 y R⁶ es seleccionado de forma independiente a partir de halógeno (por ejemplo, -F, -Br, -Cl). En una realización, n es 2 y uno de R⁶ es flúor.

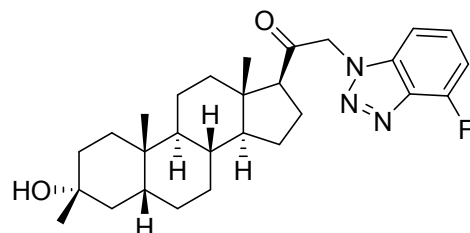
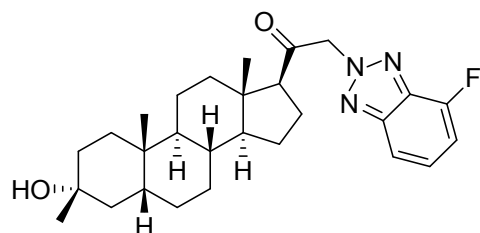
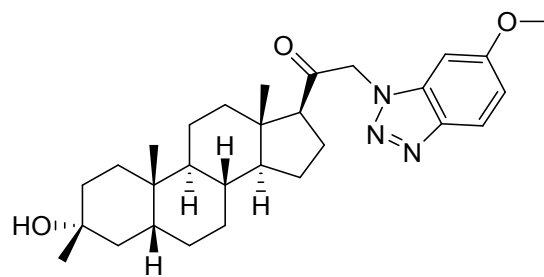
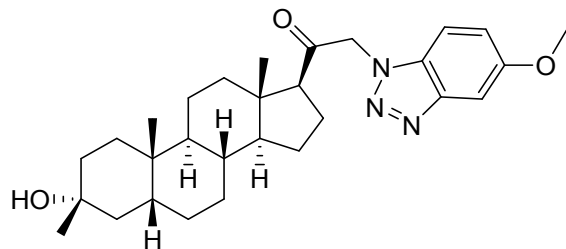
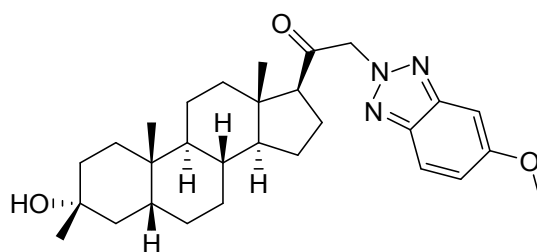
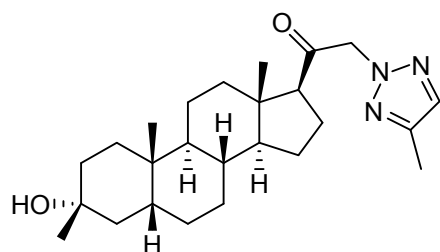
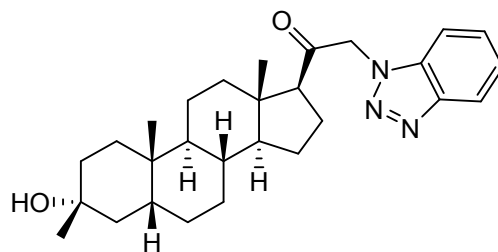
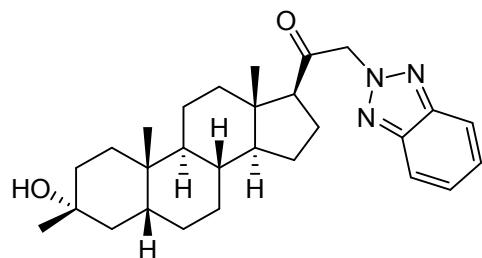
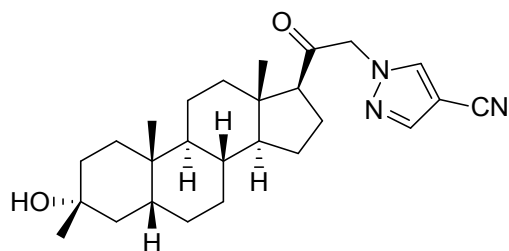
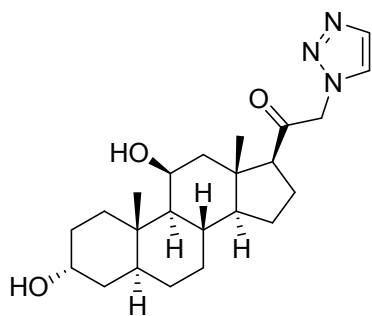
En una realización, n es 0 y R¹ es alquilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido.

En una realización, R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido y por lo menos uno de R², R^{3a}, R^{4a} o R^{4b} no es hidrógeno.

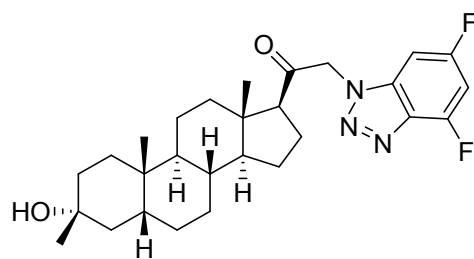
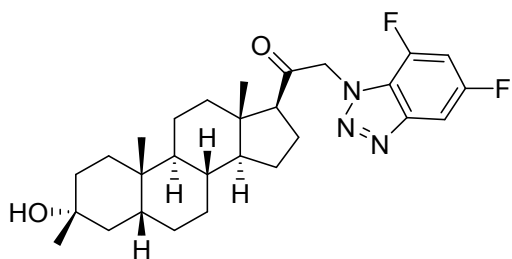
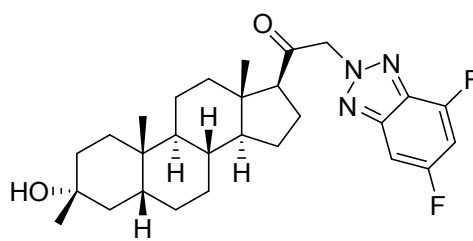
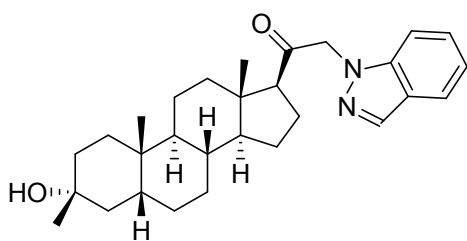
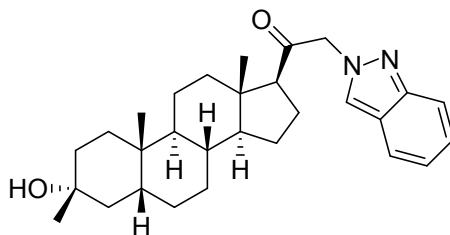
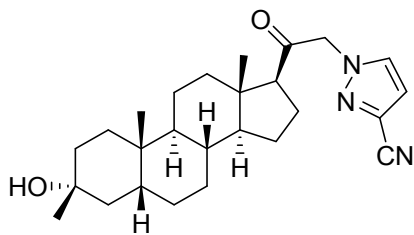
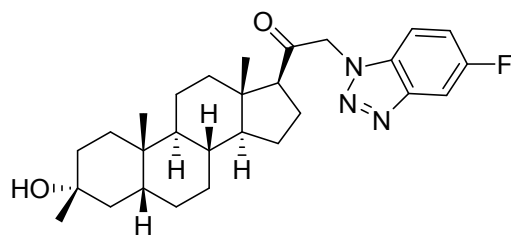
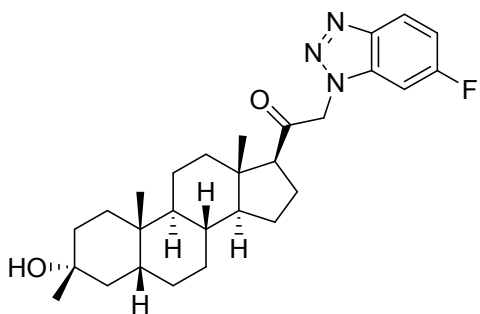
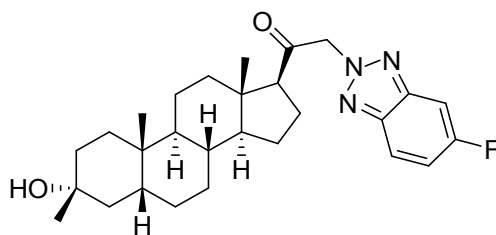
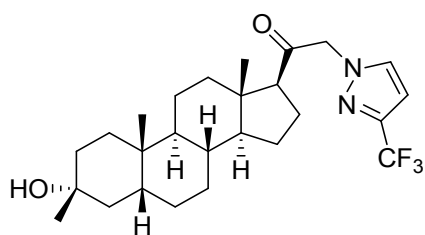
En una realización, el compuesto es de la Fórmula (II-a1) y E es un anillo heteroarilo que comprende por lo menos 3 átomos de nitrógeno.

En una realización, el compuesto es:

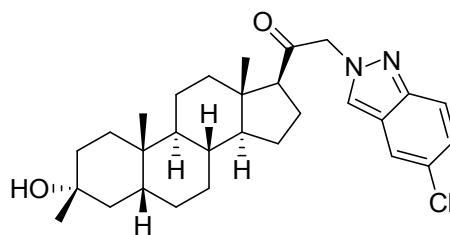
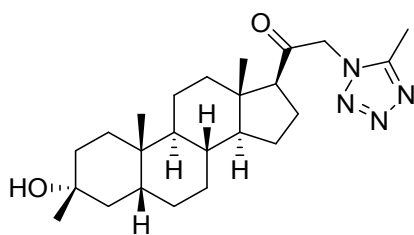


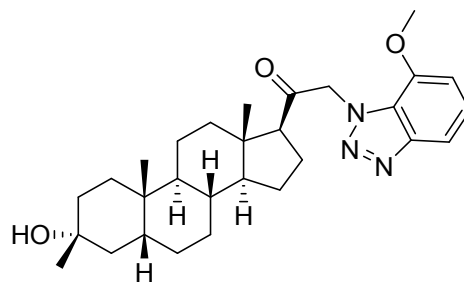
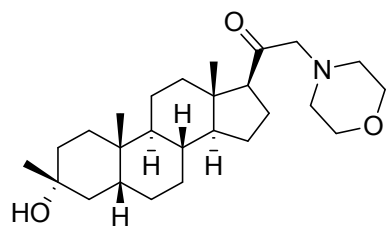
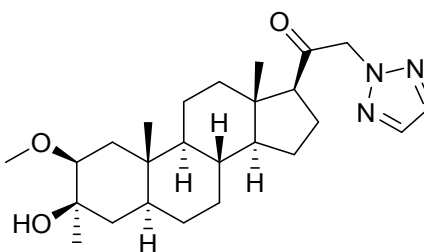
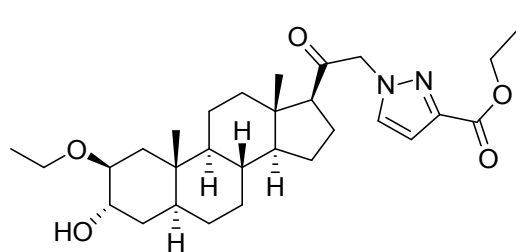
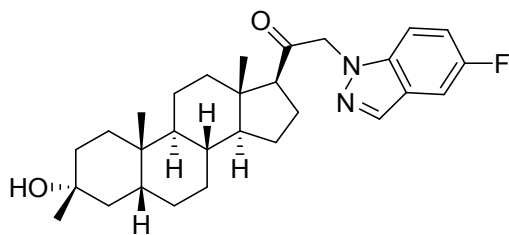
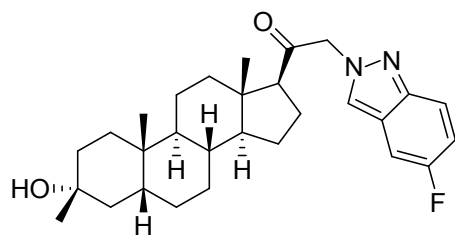
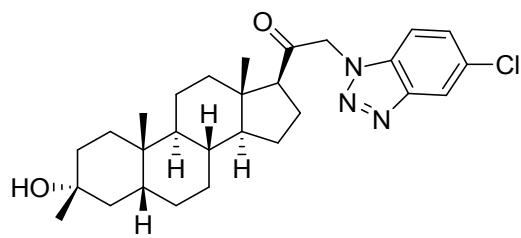
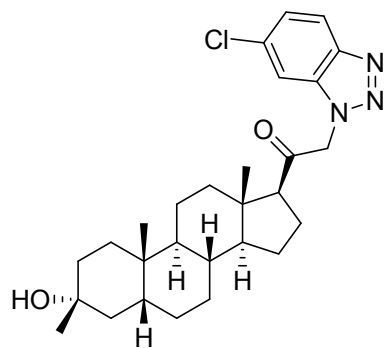
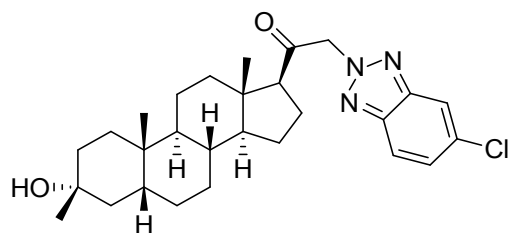
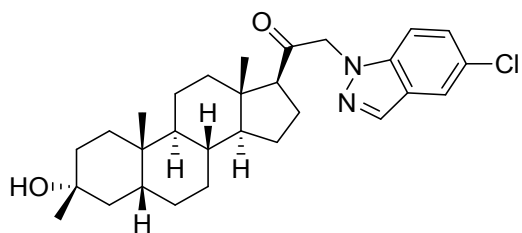


5

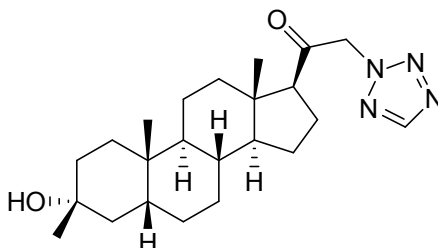
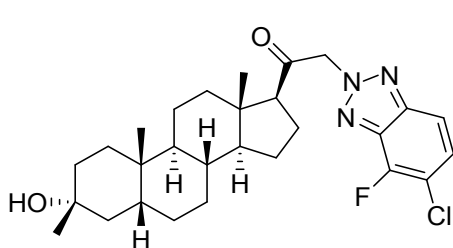
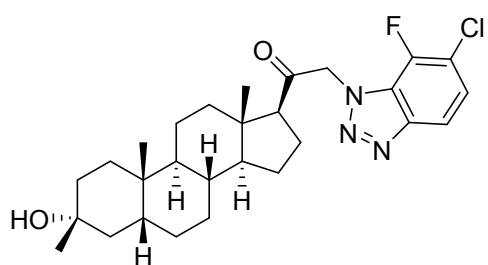
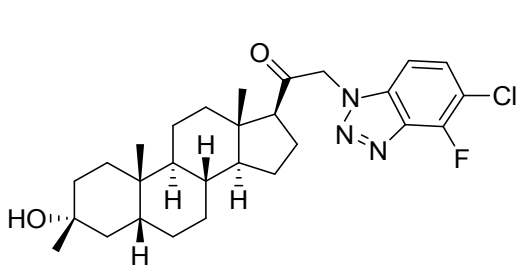
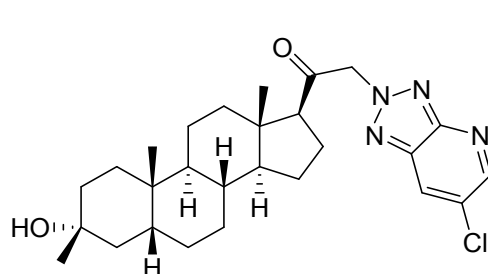
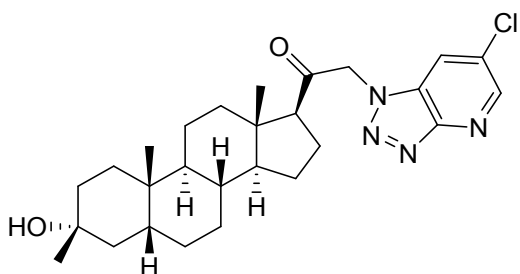
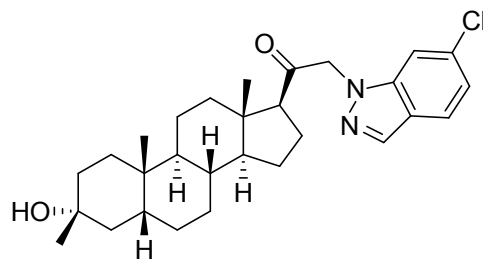
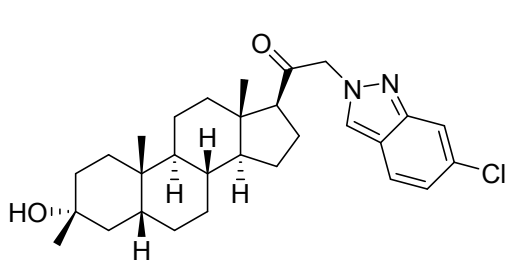
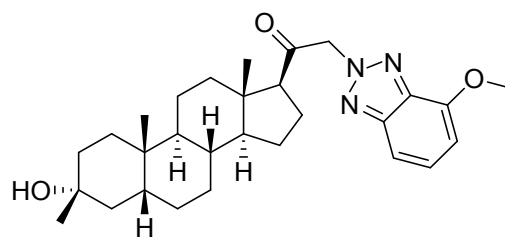
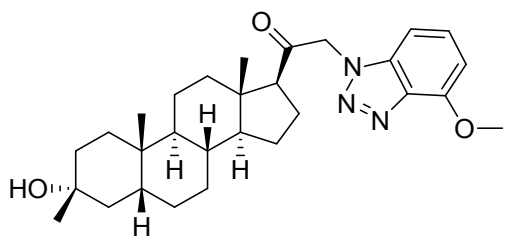


5

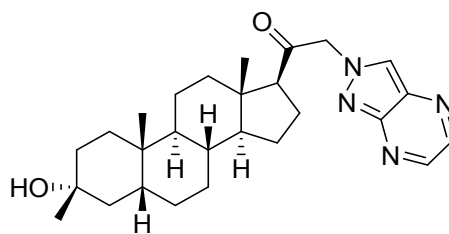
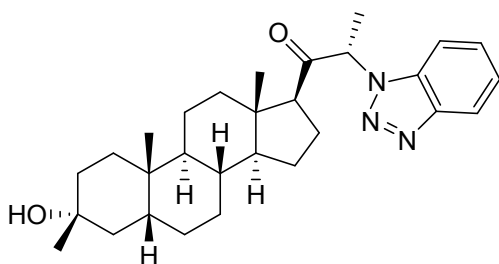
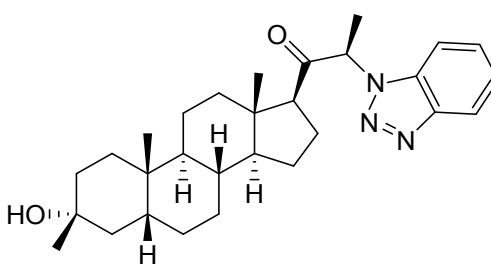
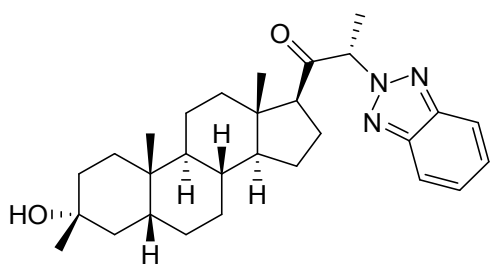
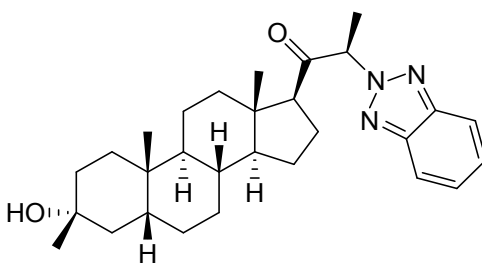
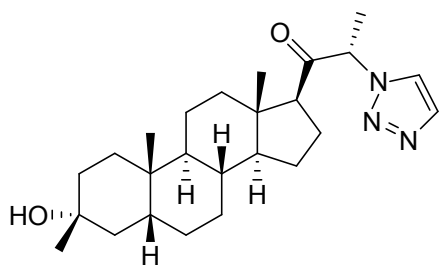
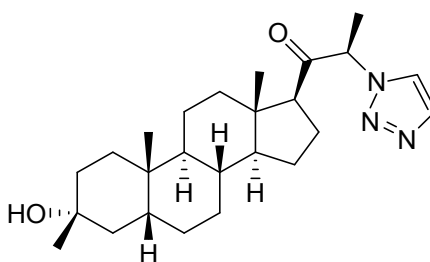
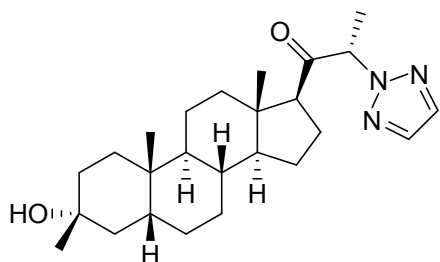
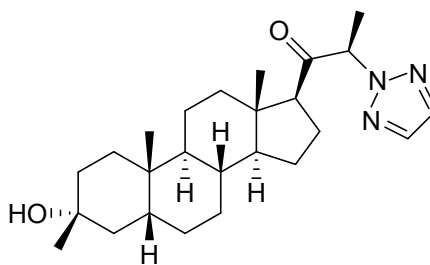
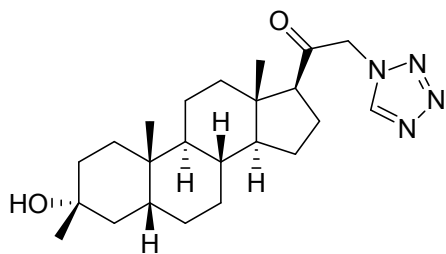




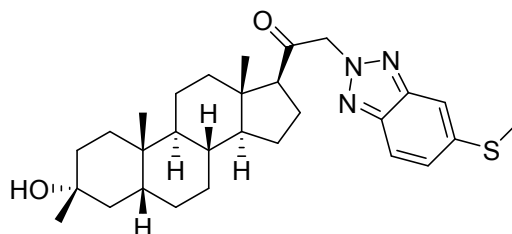
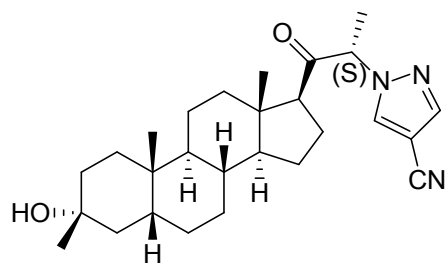
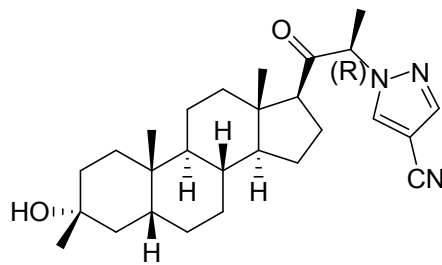
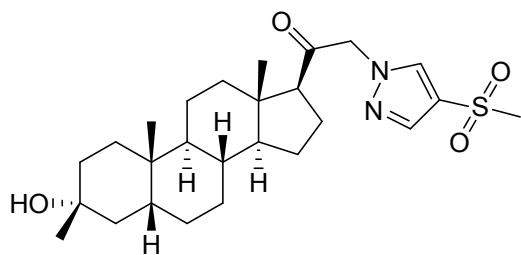
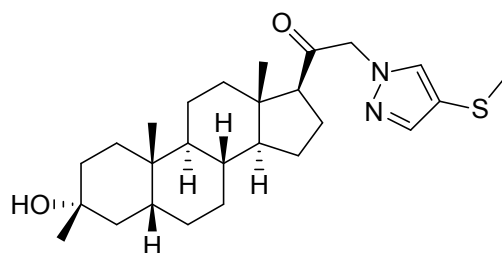
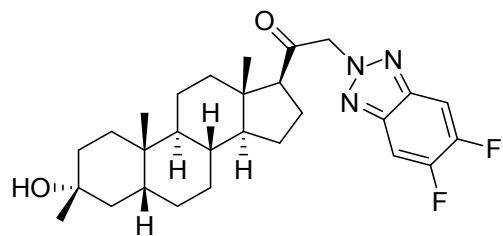
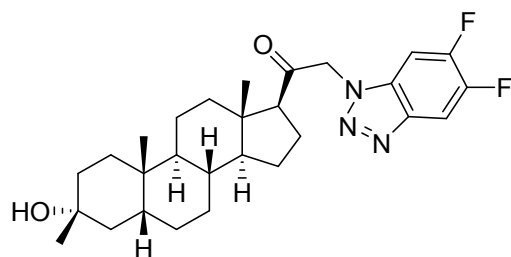
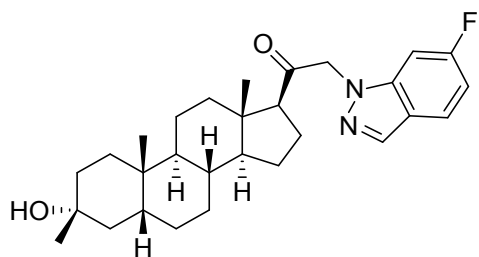
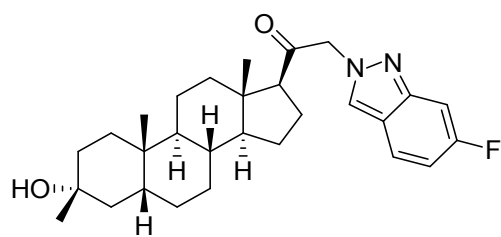
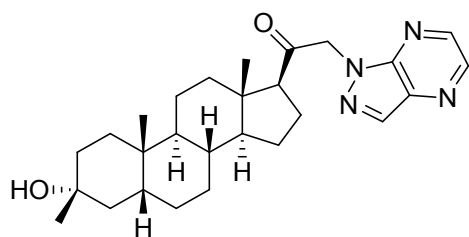
5



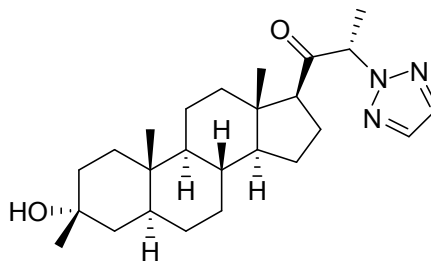
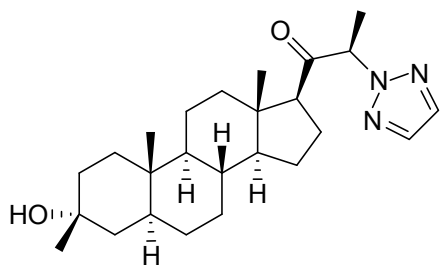
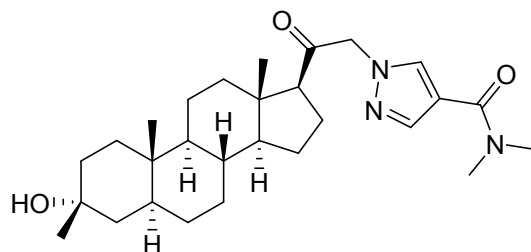
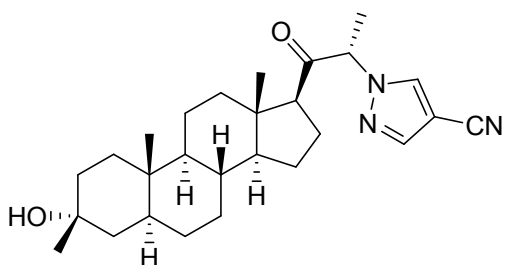
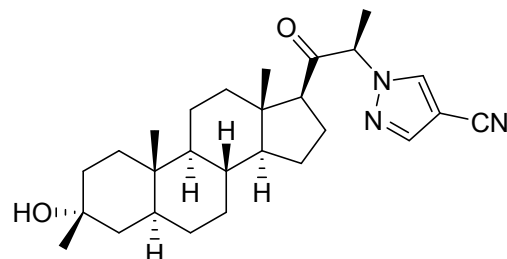
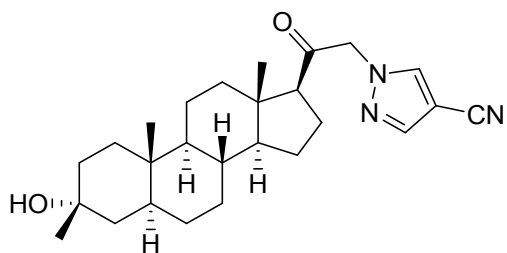
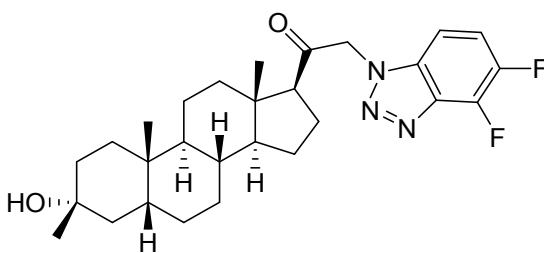
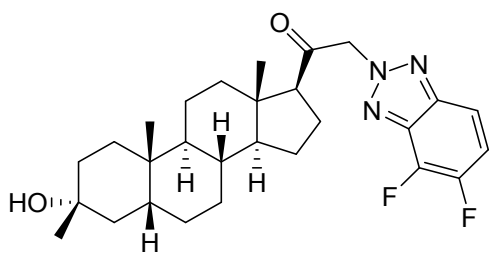
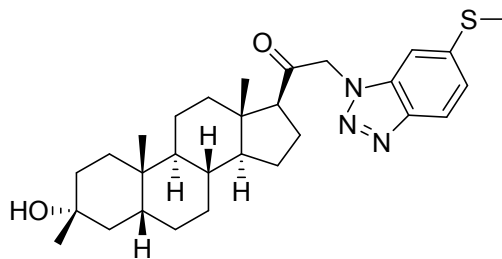
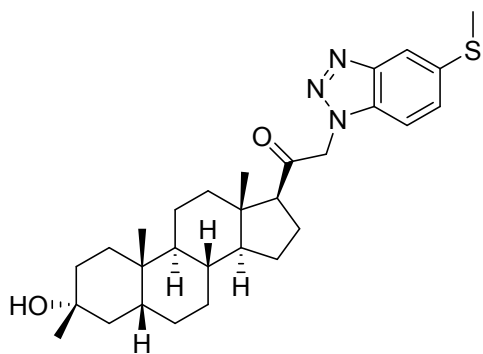
5



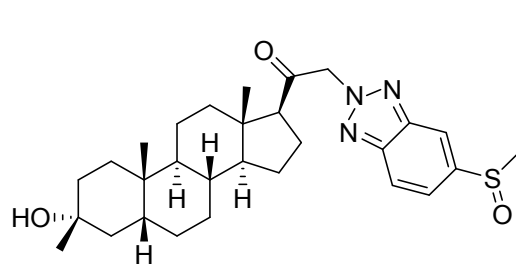
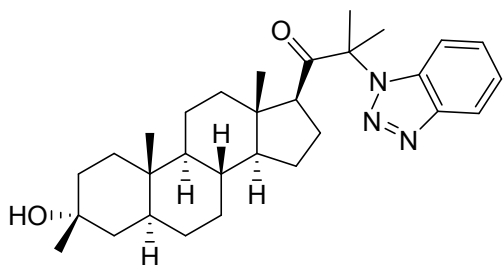
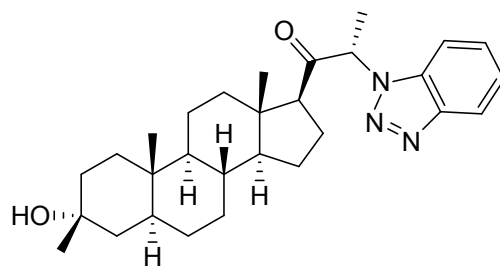
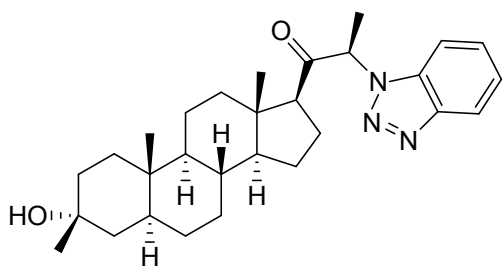
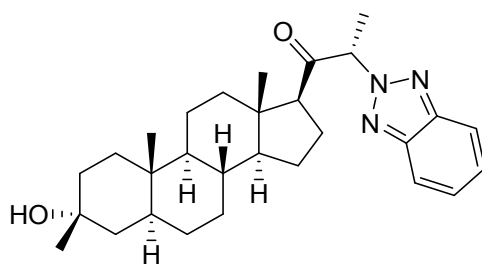
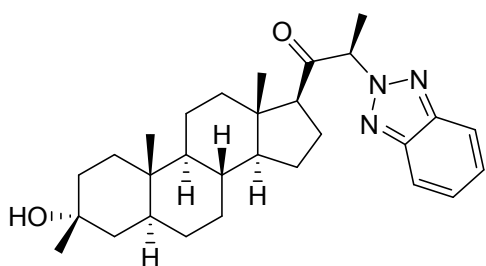
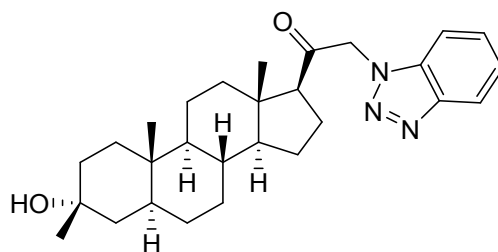
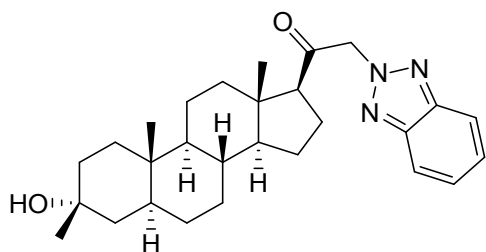
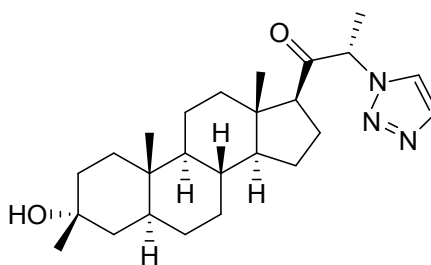
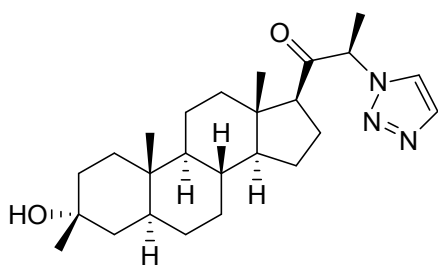
5



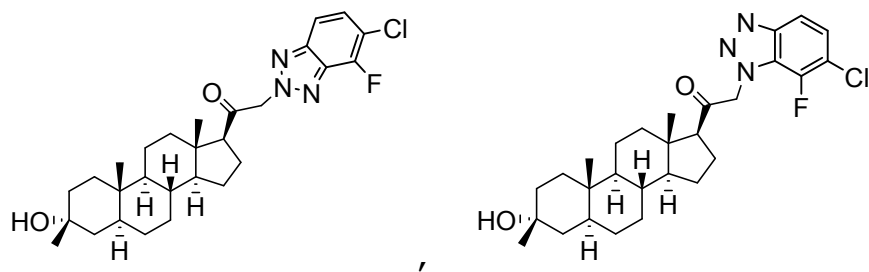
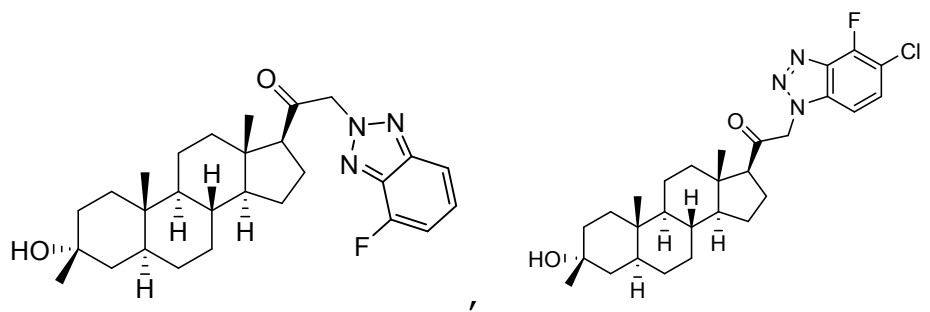
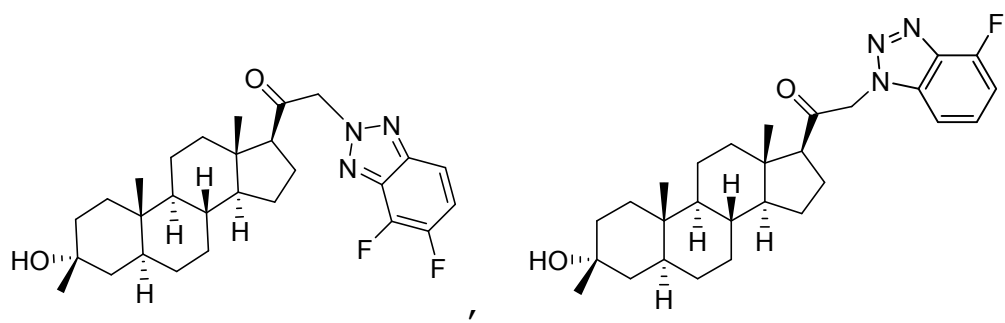
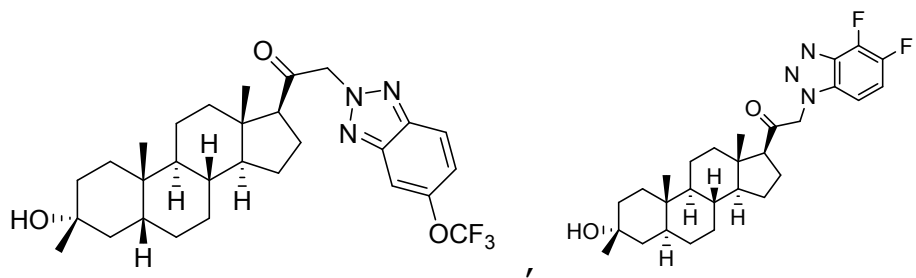
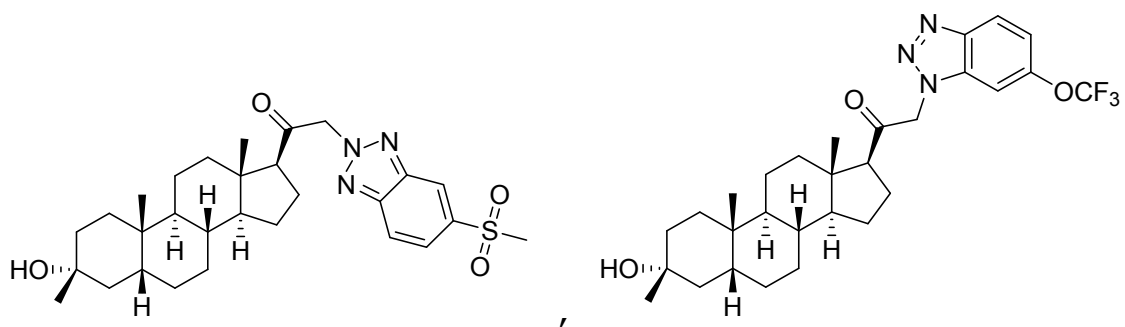
5

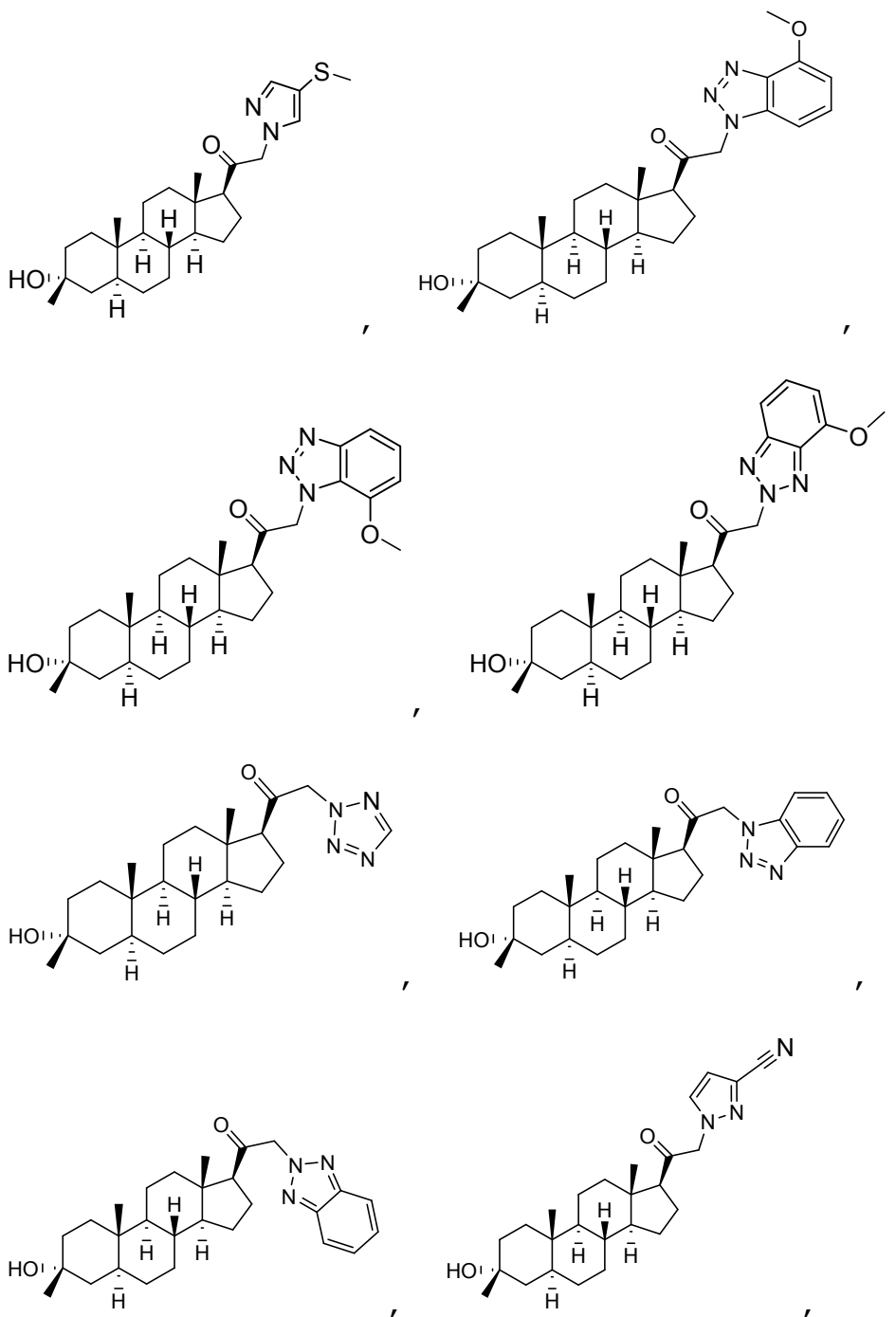


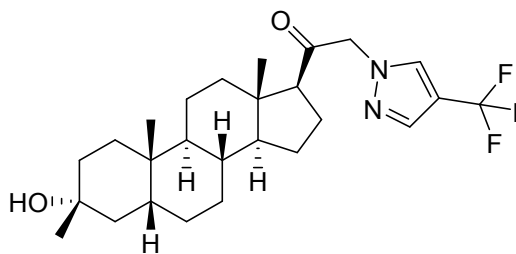
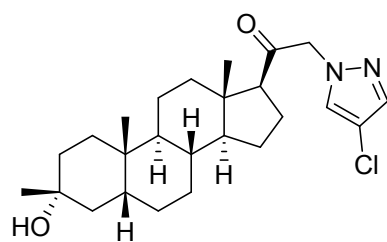
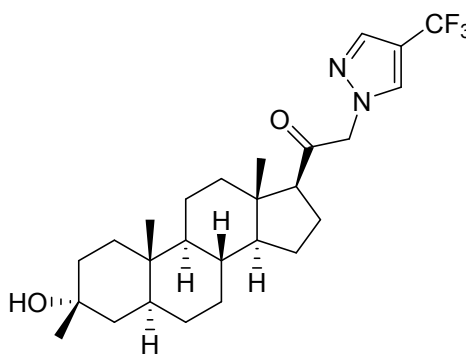
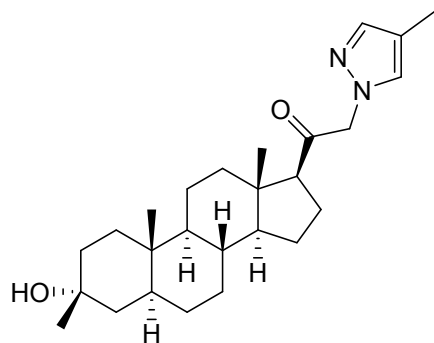
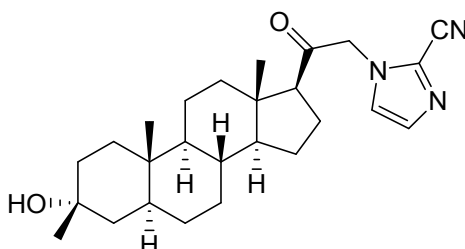
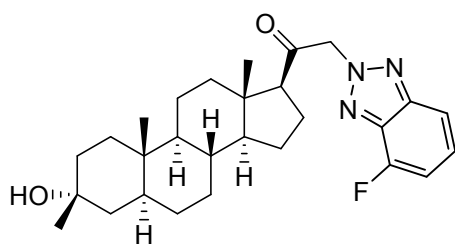
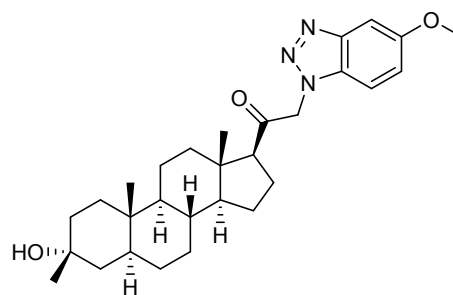
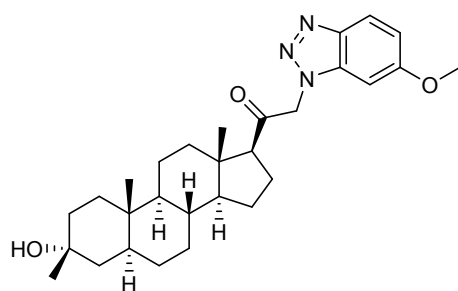
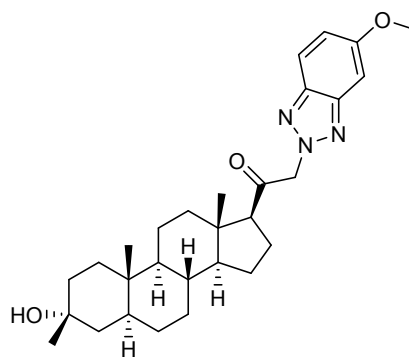
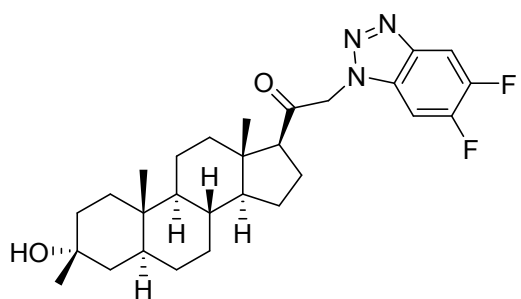
5



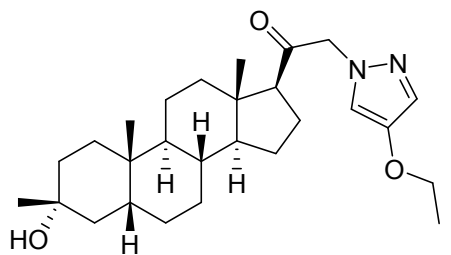
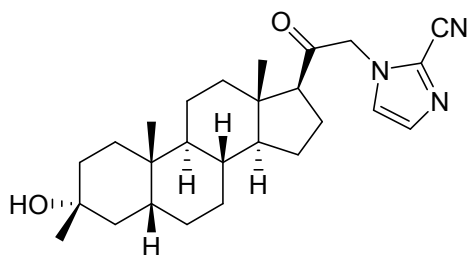
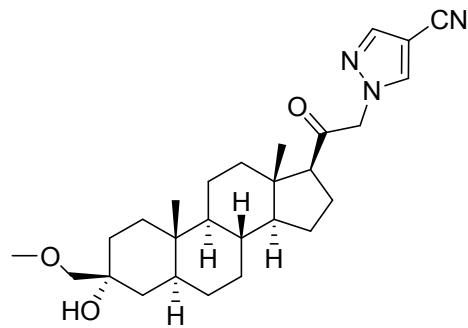
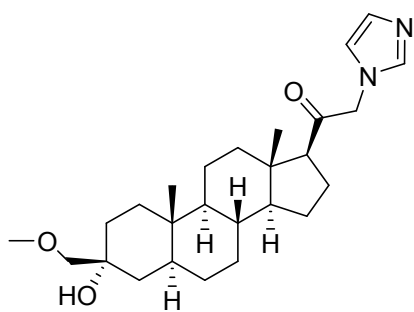
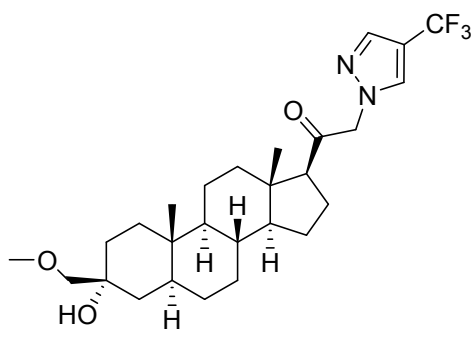
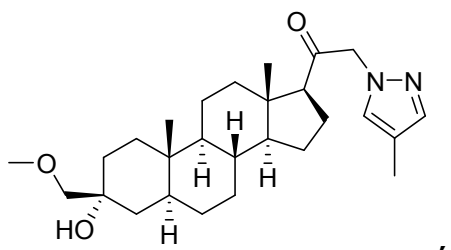
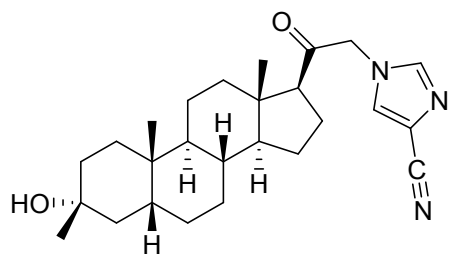
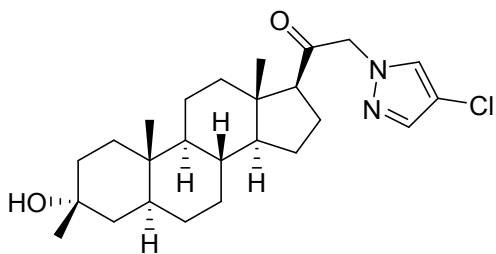
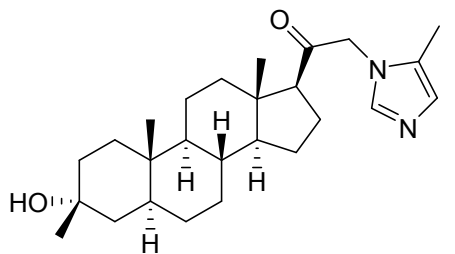
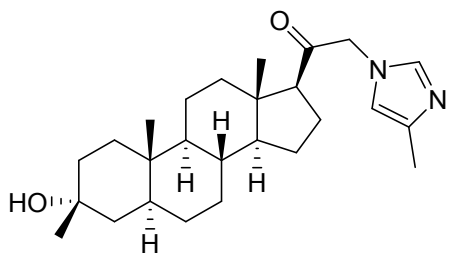
5

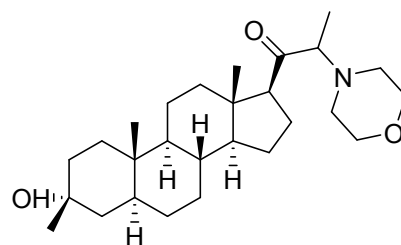
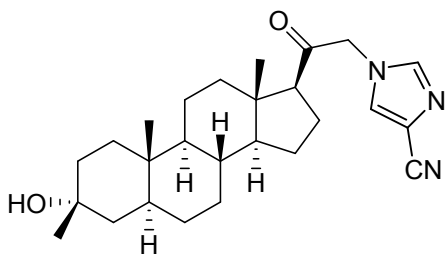
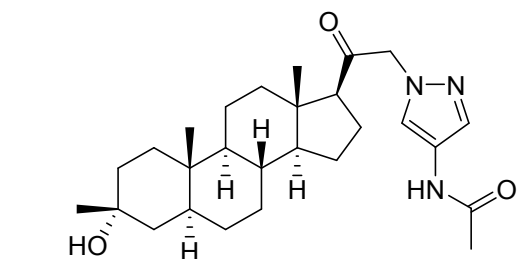
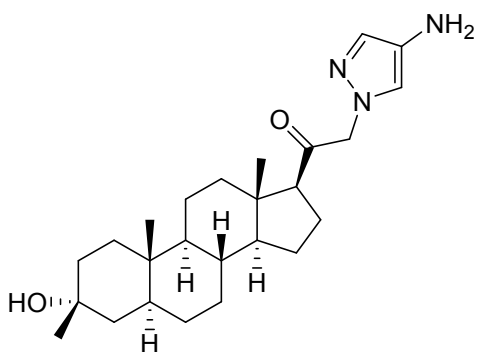
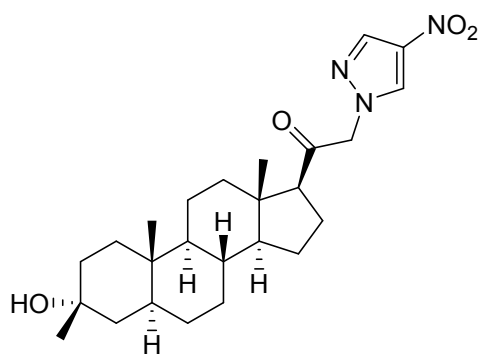
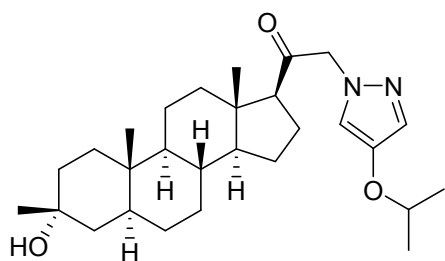
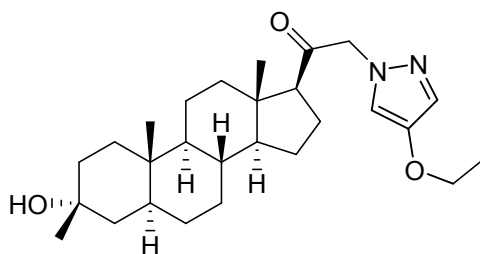
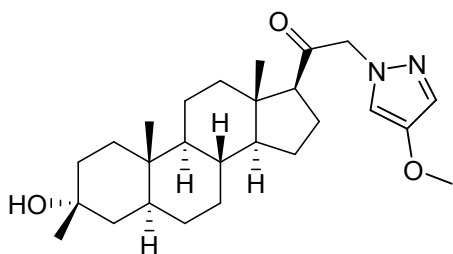
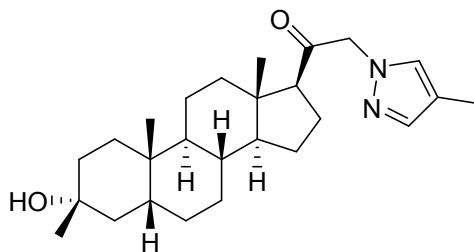
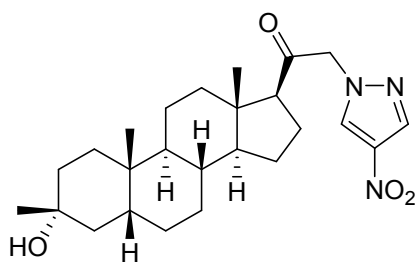




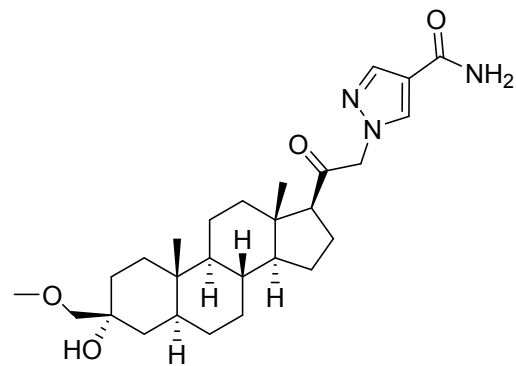
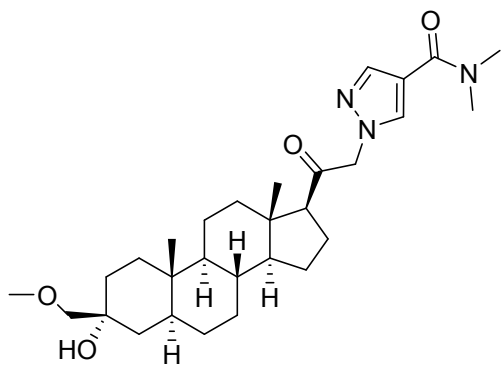
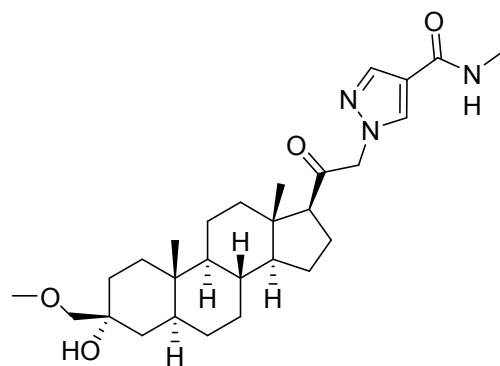
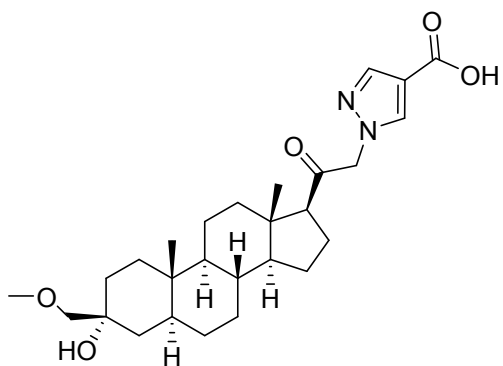
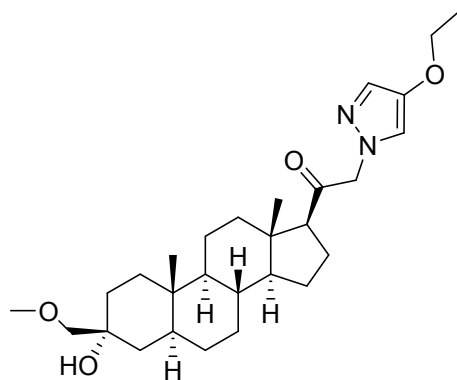
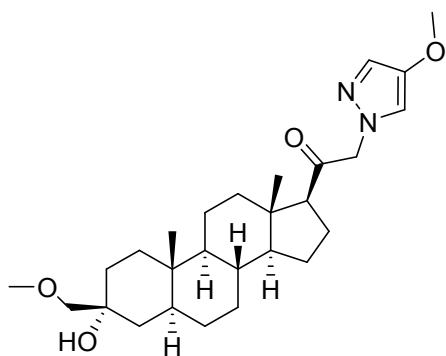
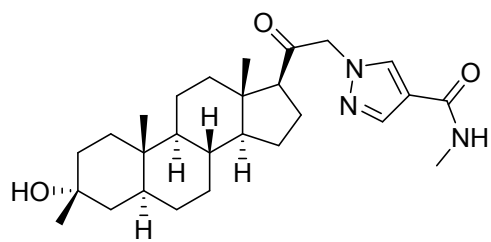
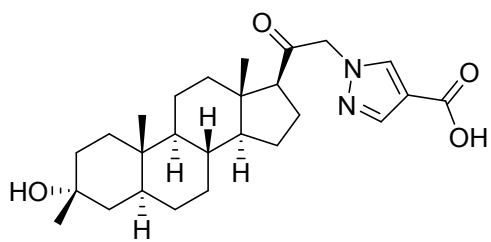


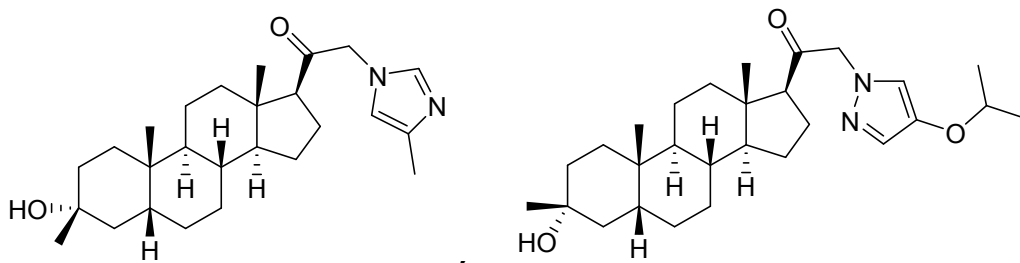
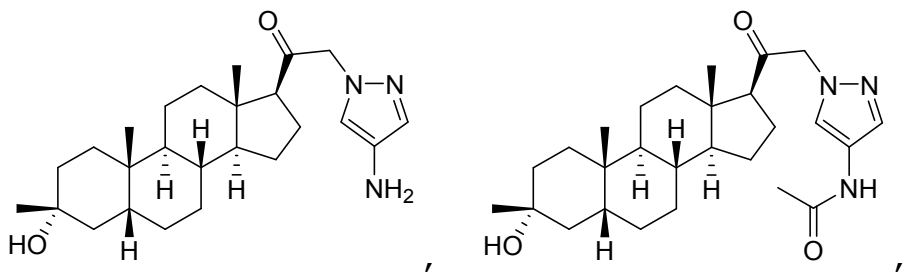
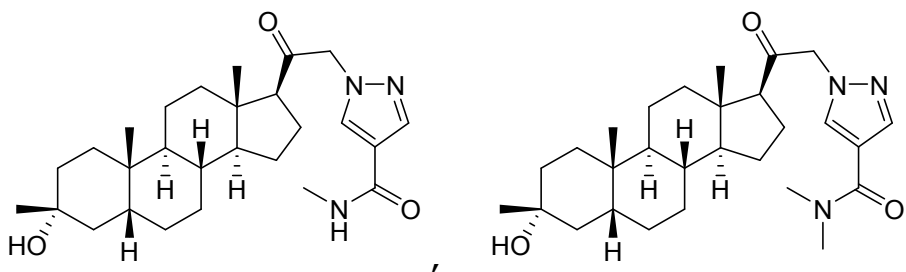
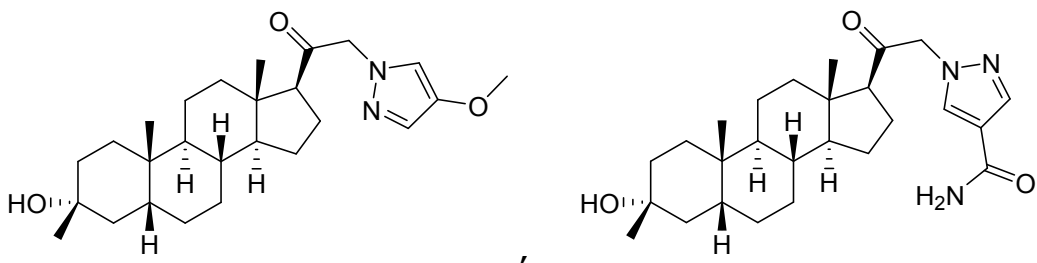
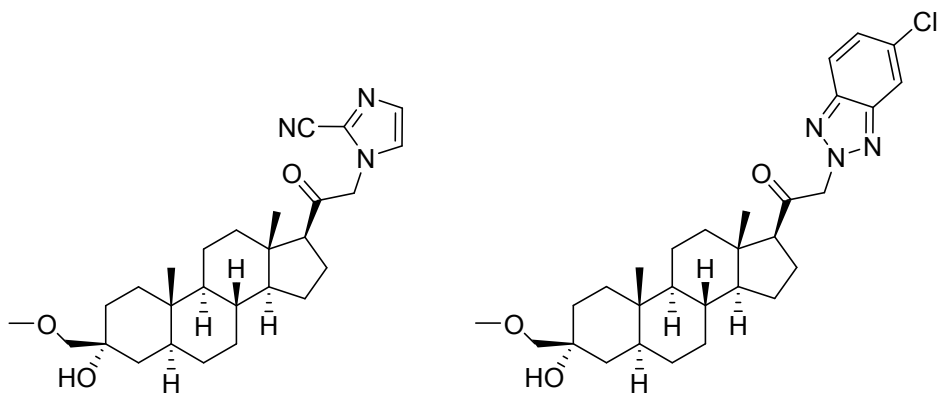
5



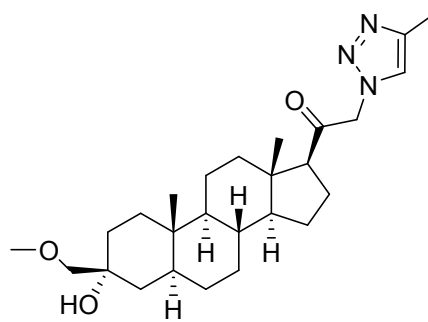
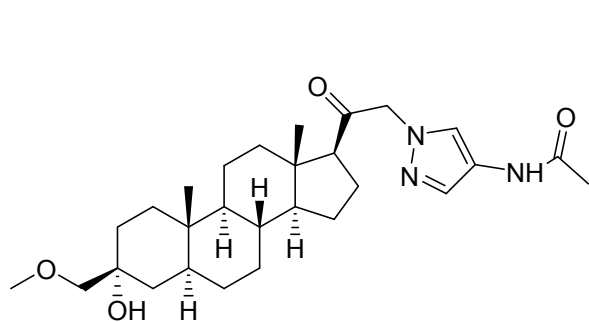
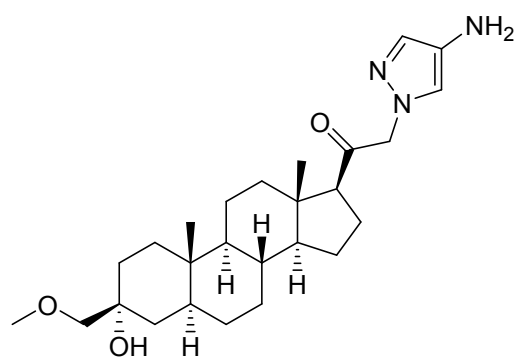
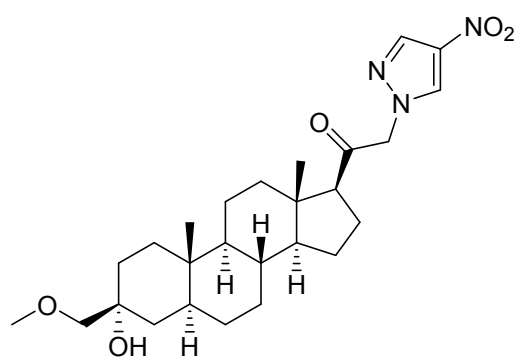
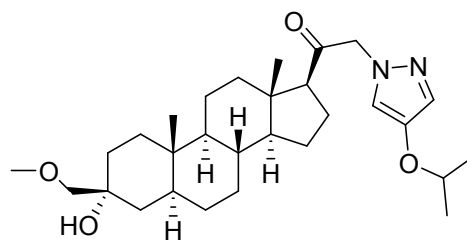
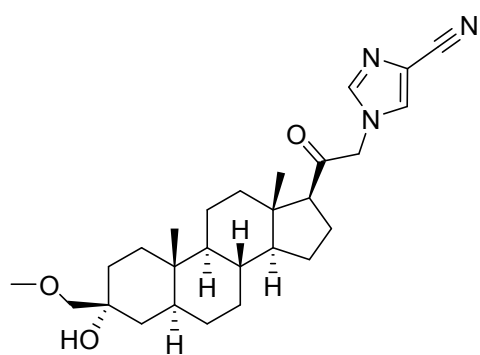
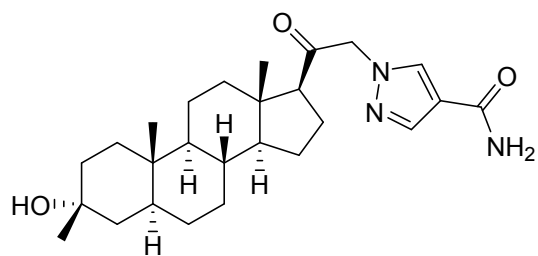
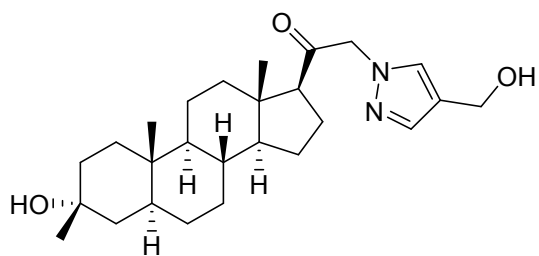
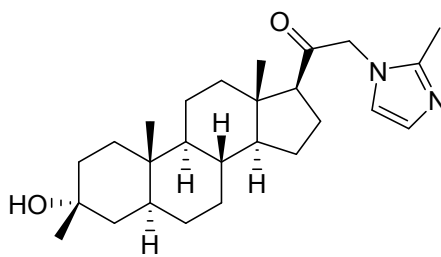
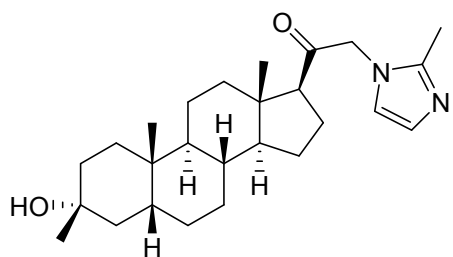


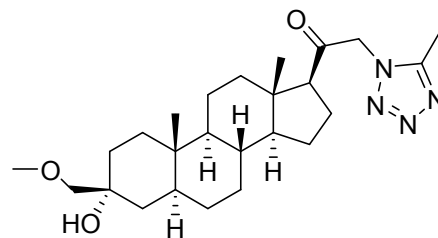
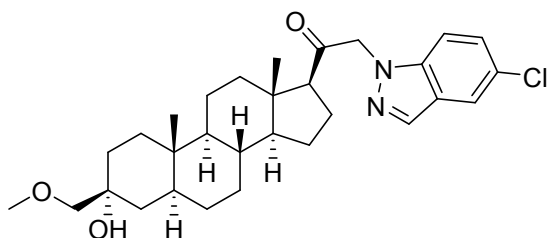
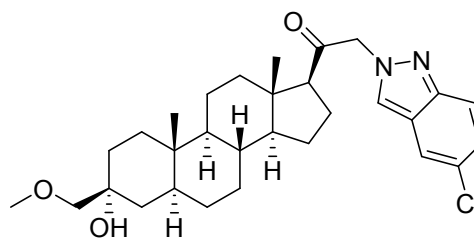
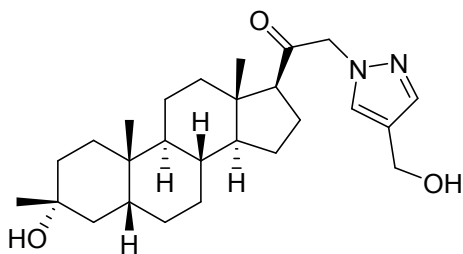
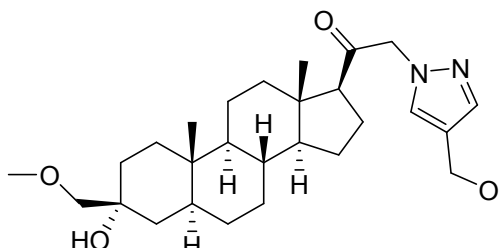
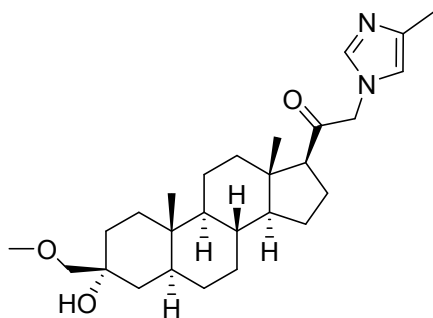
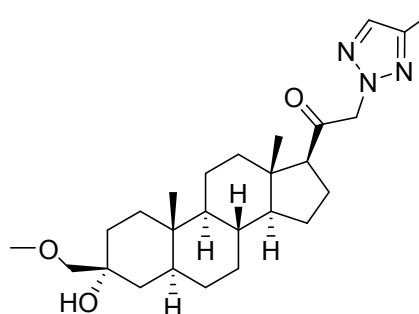
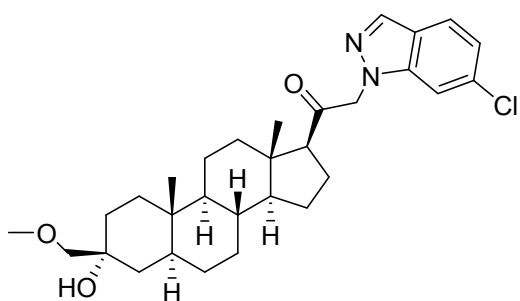
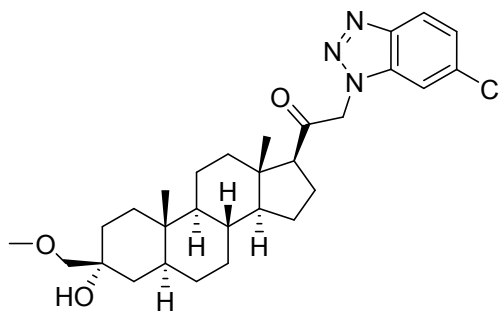
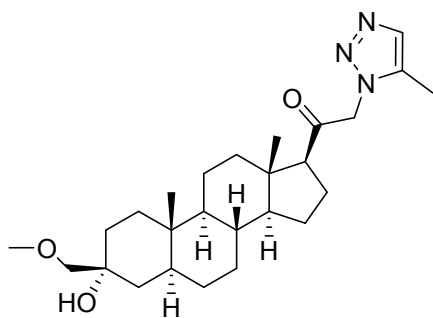
5



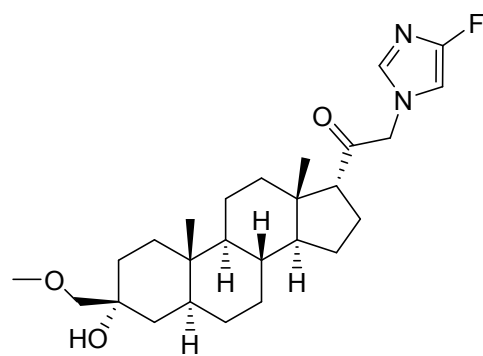
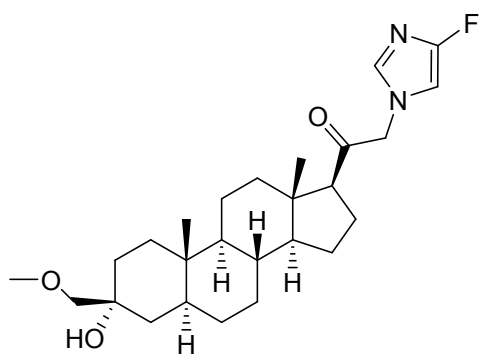
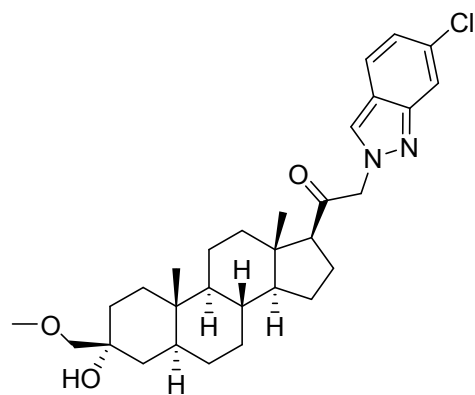
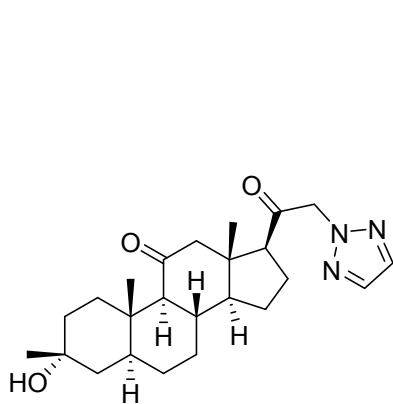
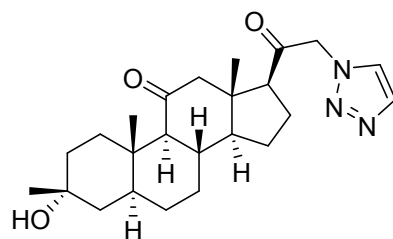
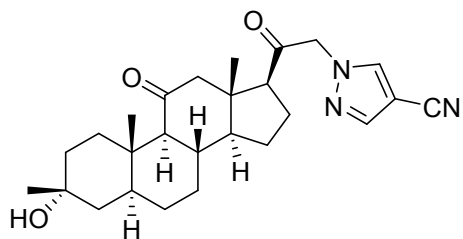
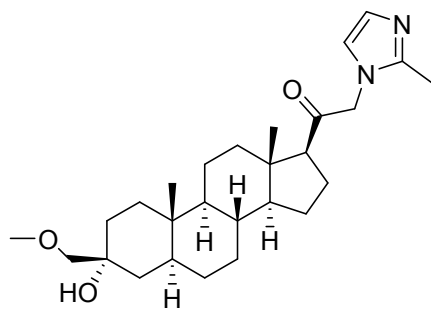
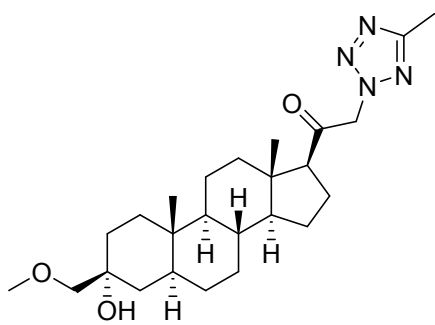


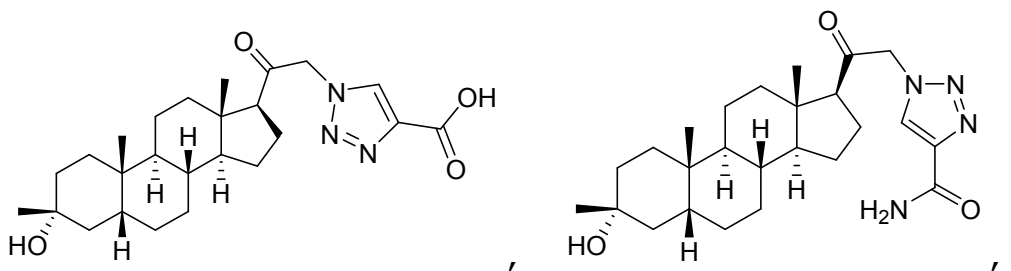
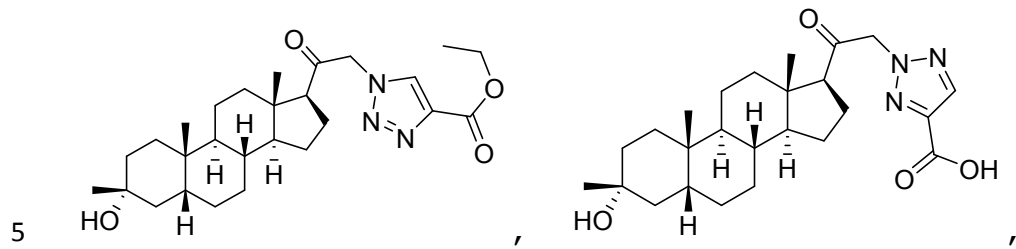
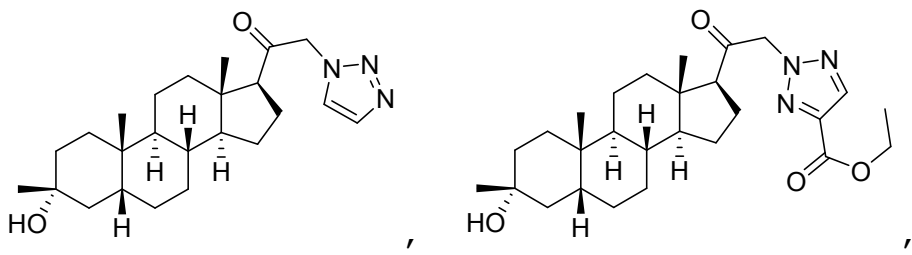
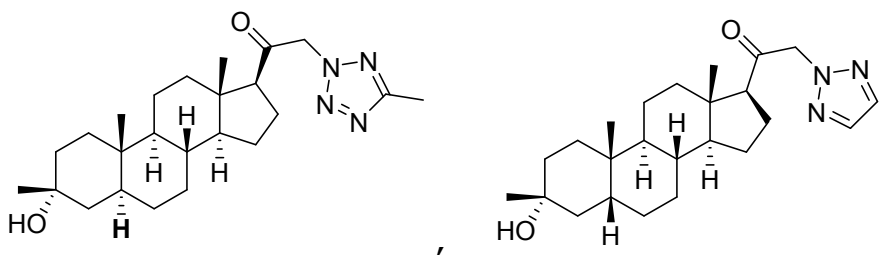
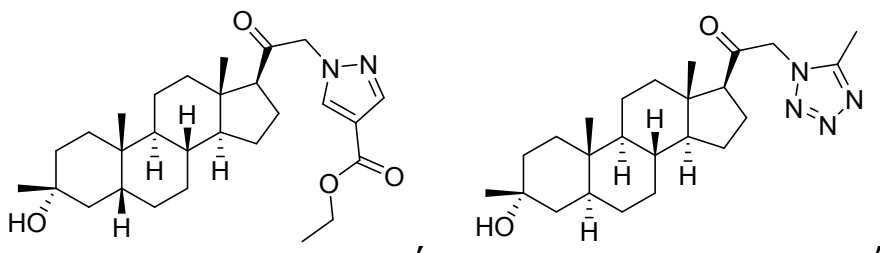
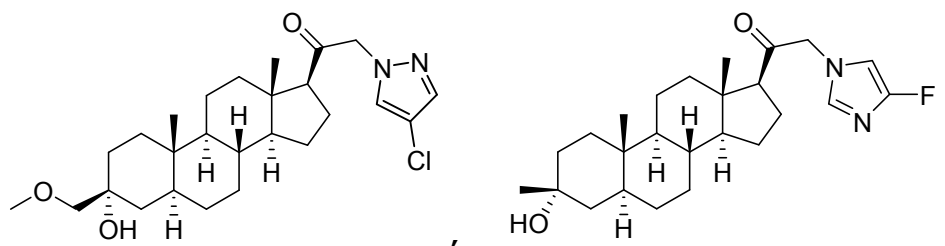
5

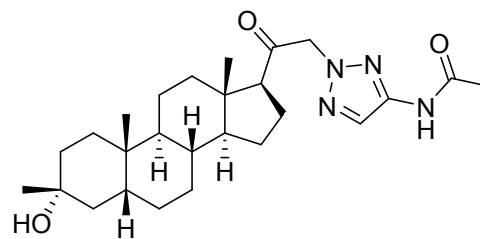
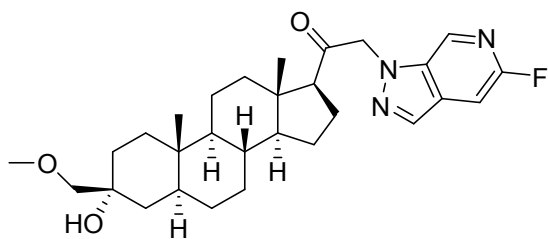
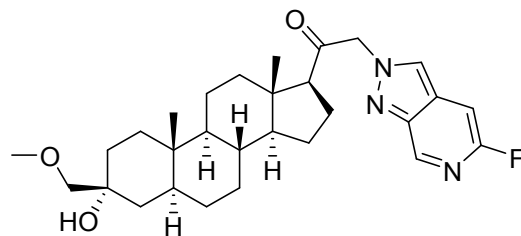
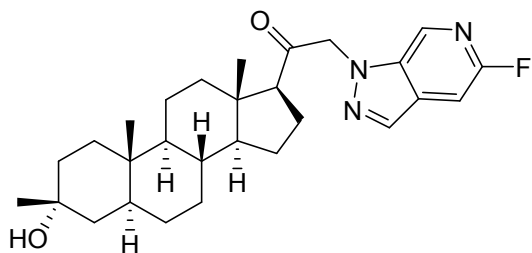
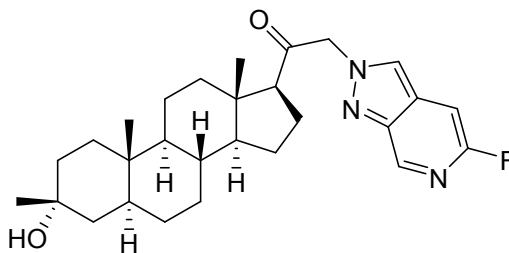
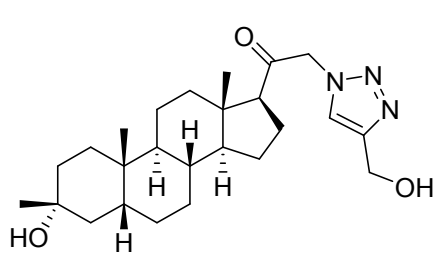
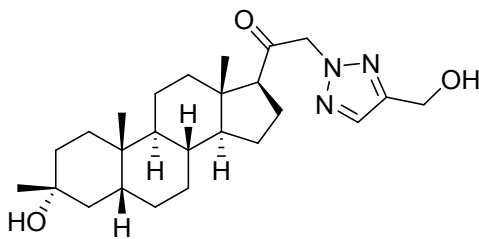
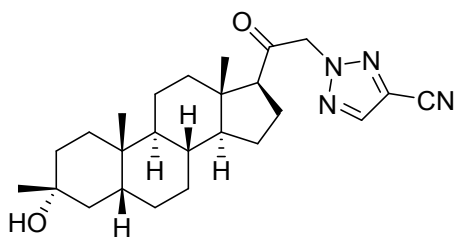
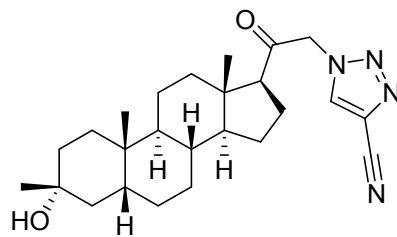
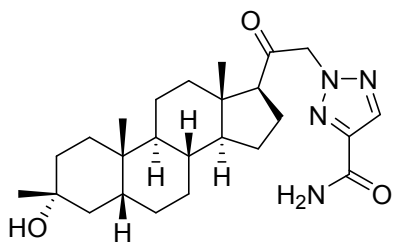




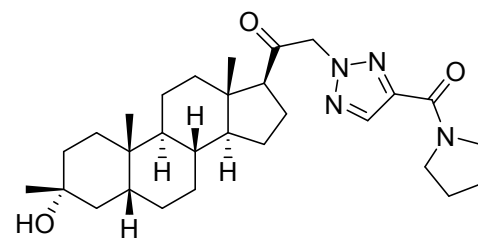
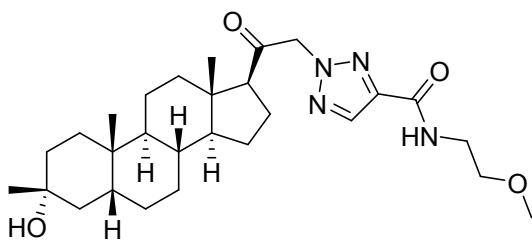
5

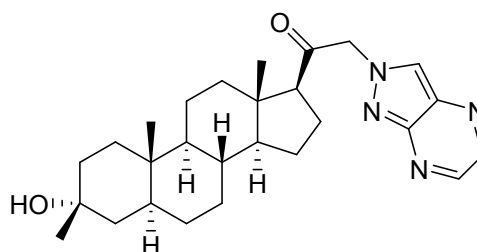
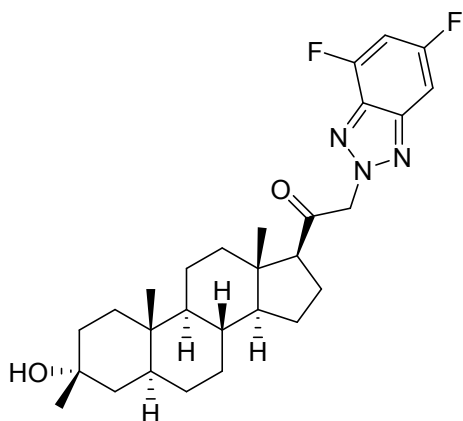
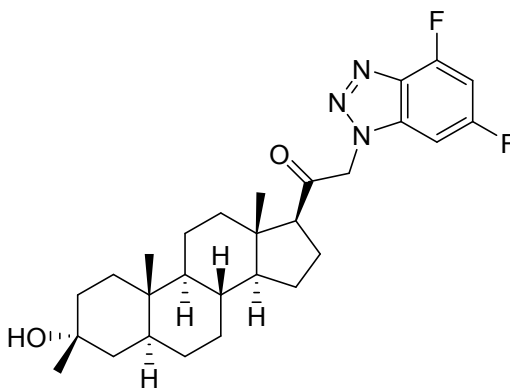
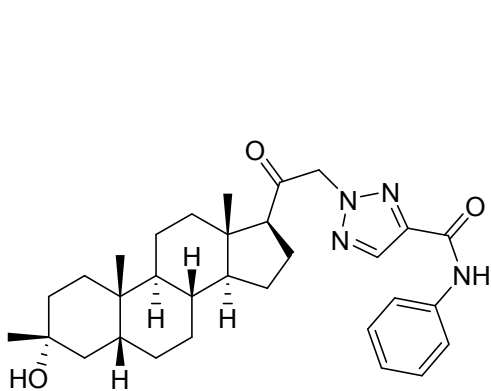
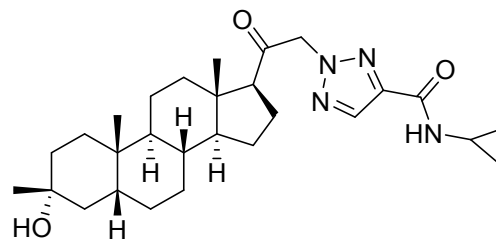
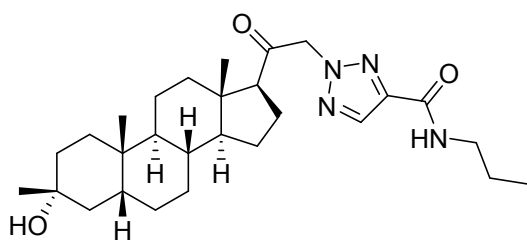
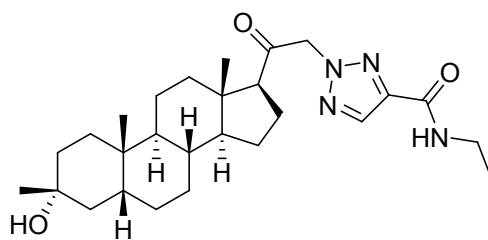
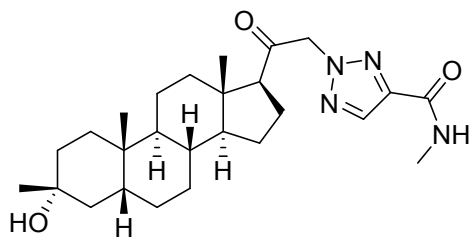
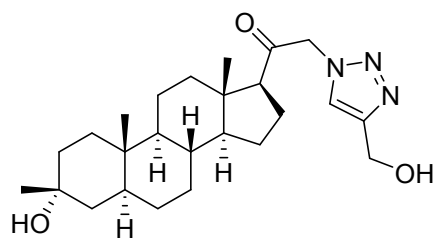
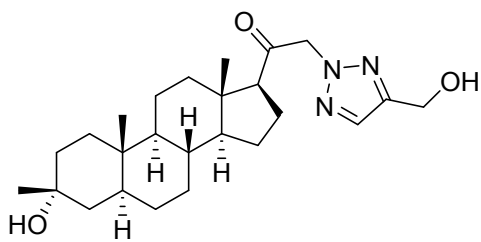


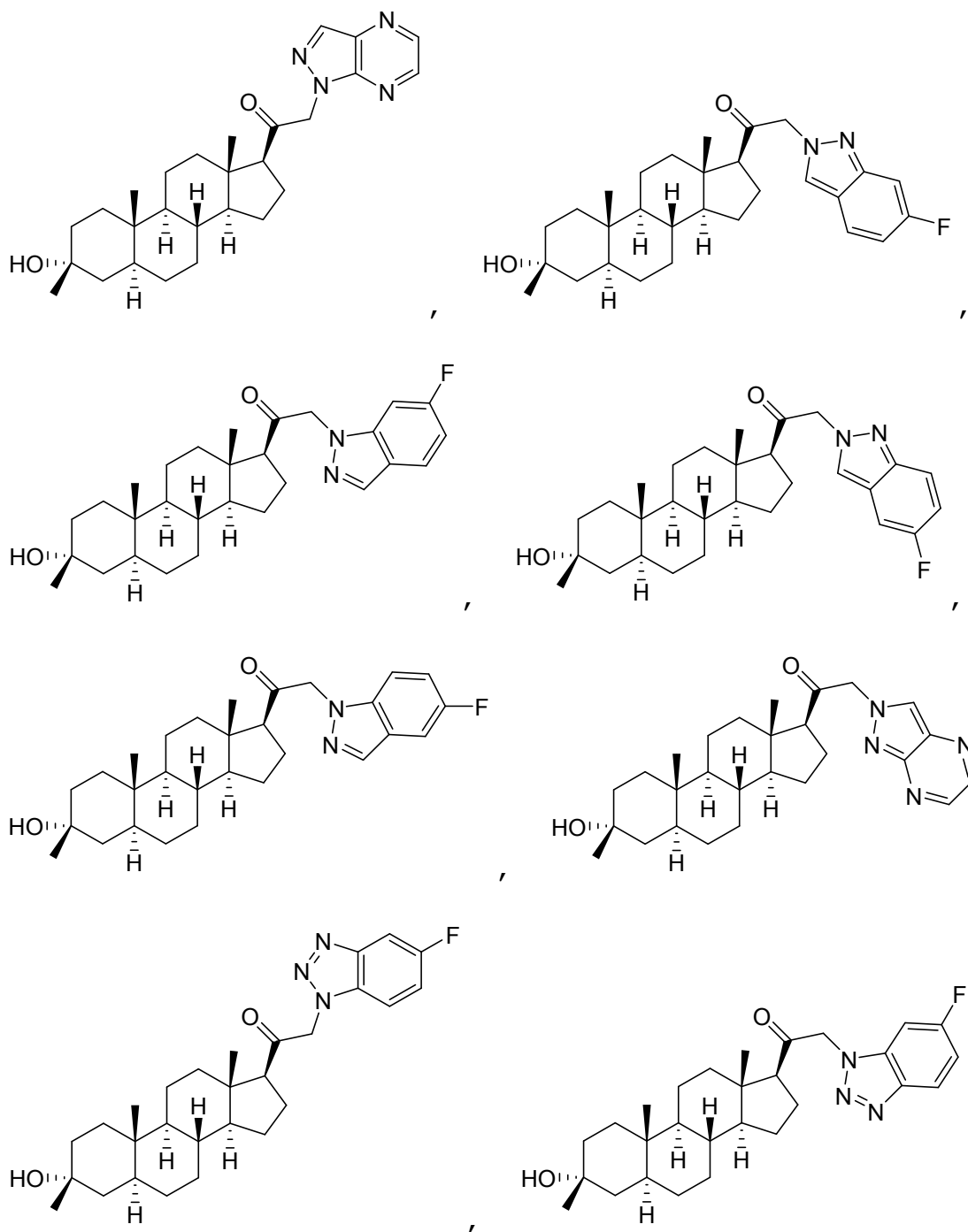


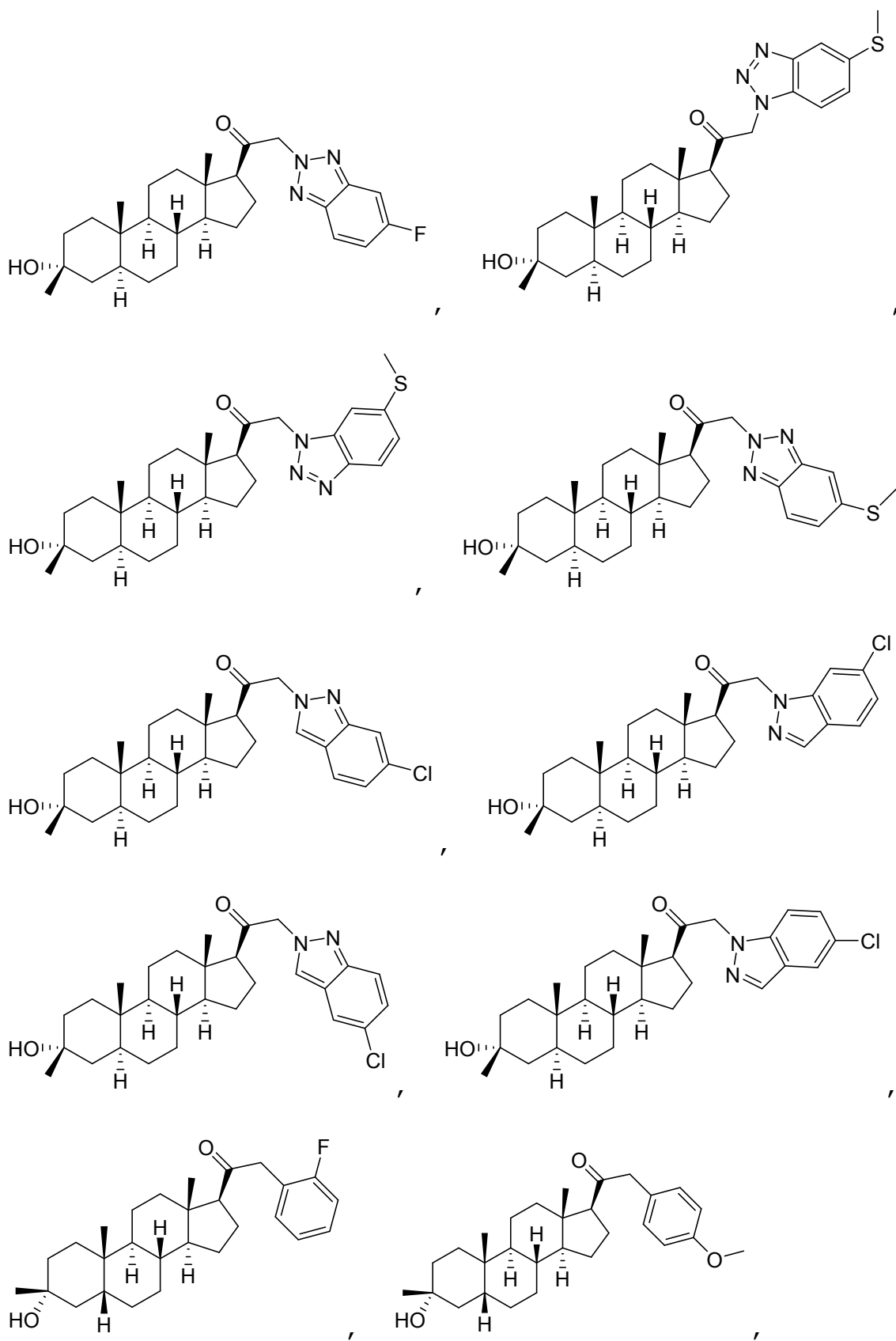


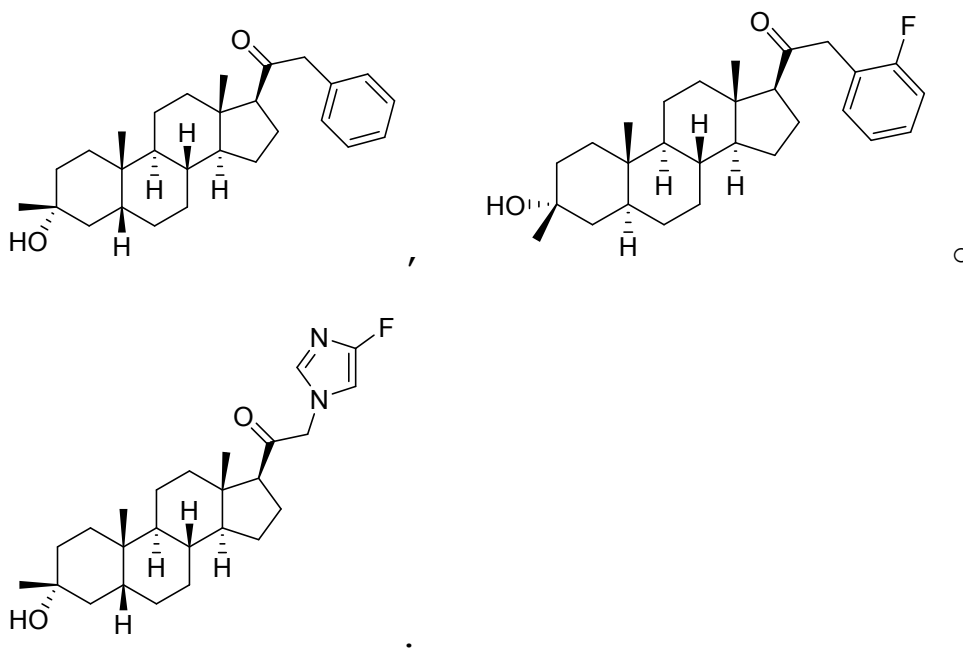
5











En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)** y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, se proporciona un método para la inducción de la sedación y/o la anestesia en un individuo, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona un método para la administración de una cantidad efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula **(I)**, a un individuo que lo necesite, en el que el individuo experimenta la

sedación y/o la anestesia dentro de las dos horas de la administración.

En una realización, el individuo experimenta la sedación y/o la anestesia dentro de la hora de la administración.

En una realización, el individuo experimenta la sedación y/o la anestesia de forma instantánea.

En una realización, el compuesto es administrado a través de una administración intravenosa.

En una realización, el compuesto es administrado de forma crónica.

5 En una realización, el individuo es un mamífero. En una realización, el individuo es un humano.

En una realización, el compuesto es administrado en combinación con otro agente terapéutico.

En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de la convulsión en un individuo, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de la epilepsia o estado o status epilepticus en un individuo, comprendiendo el método la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la

Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el status epilepticus es un status epilepticus convulsivo (*por ejemplo*, status epilepticus temprano, status epilepticus establecido, status epilepticus refractario, status epilepticus súper refractario) o un status epilepticus no convulsivo (*por ejemplo*, status epilepticus generalizado, status epilepticus parcial complejo).

En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de trastornos relacionados con la función de GABA en un individuo que lo necesite, comprendiendo el método la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de uno de los compuestos de la Fórmula **(I)**.

En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC en un individuo que lo necesite, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula **(I)** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo tal como la depresión, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la

memoria y/o la cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus.

En una realización, el individuo es un individuo con síndrome de Rett, síndrome de X frágil, o síndrome de Angelman. En una realización, el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno del sueño, un trastorno alimentario, un trastorno del estado de ánimo como la depresión, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus. En una realización, el trastorno relacionado con el SNC es la depresión (por ejemplo, la depresión posparto). En una realización, el trastorno relacionado con el SNC es el temblor (por ejemplo, temblor esencial). En una realización, el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno alimentario (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de alimentación compulsiva, caquexia).

En una realización, el compuesto se administra por vía oral. En una realización, el compuesto se administra intramuscularmente.

En un aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto de Fórmula **(I)** y un diluyente estéril.

[15] La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y métodos de uso y tratamiento, *por ejemplo*, para la inducción de la sedación y/o la anestesia, para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC.

[16] Los esteroides de Fórmula **(I)**, sus subgéneros y sus sales farmacéuticamente aceptables se denominan colectivamente "compuestos de la presente invención" en la presente memoria descriptiva.

[17] En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad efectiva en la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad terapéuticamente efectiva. En ciertas realizaciones, el

compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad profilácticamente efectiva.

[18] Los compuestos de la presente invención, tal como se describen en la presente memoria descriptiva, actúan, en
5 ciertas realizaciones, como moduladores de GABA, *por ejemplo*, afectando al receptor GABA_A de una manera positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), mediados por su capacidad para modular el receptor de GABA_A, se espera que tales compuestos
10 tengan actividad sobre el SNC.

[19] Por lo tanto, en otro aspecto, se proporcionan métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC en un individuo que lo necesite, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un
15 compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC se selecciona a partir del grupo que consiste en un trastorno del sueño, trastornos del estado de ánimo tales como la depresión, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un
20 trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de

abstinencia, y tinnitus. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, subcutánea, intravenosa, o intramuscular. En ciertas realizaciones, el compuesto es administrado de forma crónica. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra continuamente, *por ejemplo*, mediante infusión intravenosa continua.

[20] Otros objetos y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la **Descripción Detallada, Ejemplos y Reivindicaciones** que siguen.

Definiciones

Definiciones químicas

[21] Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^{ta} Ed., dentro de la cubierta, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como restos funcionales específicos y reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic*

Chemistry, 5^{ta} Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3^{ra} Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[22] Los compuestos descritos aquí pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí pueden estar en la forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC), cromatografía de fluido supercrítico (SFC) y la formación y cristalización de sales quirales; o isómeros preferidos pueden prepararse por síntesis asimétricas. Ver, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel,

Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención comprende adicionalmente compuestos descritos aquí como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.

[23] Como se usa aquí, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y está, por lo tanto, en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" denota que el compuesto comprende más que el 75 % en peso, más que el 80 % en peso, más que el 85 % en peso, más que el 90 % en peso, más que el 91 % en peso, más que el 92 % en peso, más que el 93 % en peso, más que el 94 % en peso, más que el 95 % en peso, más que el 96 % en peso, más que el 97 % en peso, más que el 98 % en peso, más que el 98,5 % en peso, más que el 99% en peso, más que el 99,2 % en peso, más que el 99,5 % en peso, más que el 99,6 % en peso, más que el 99,7 % en peso, más que el 99,8 % en peso, o más que el 99,9 % en peso, del enantiómero. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

[24] En las composiciones proporcionadas en este documento, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto R
5 enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, por lo
10 menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto S, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de
15 excipiente y aproximadamente 10 % de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente 5
20 % en peso de compuesto R, en peso total del compuesto. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede formularse con poco o ningún excipiente o portador.

[25] El compuesto descrito en la presente memoria descriptiva también puede comprender una o más sustituciones

isotópicas. Por ejemplo, H 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.

[26] Los artículos "un(o)" y "una" se pueden usar en la presente memoria descriptiva para referirse a uno o a más de uno (*es decir*, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

[27] Cuando se lista un intervalo de valores, se pretende que abarque cada valor y sub-rango dentro del rango. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " pretende abarcar, alquilos de 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} .

[28] Se pretende que los siguientes términos tengan los significados que se presentan a continuación y sean útiles para comprender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

[29] "Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C_{1-20} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C_{1-12} "). En algunas

realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆", también referido aquí como "alquilo inferior"). En algunas

5 realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas

10 realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Ejemplos de grupos

15 alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅), y n-hexilo (C₆). Ejemplos adicionales de

20 grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno

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

[30] "Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces dobles carbono-carbono y sin enlaces triples ("alquenilo C_{2-20} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-10} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-8} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-6} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-5} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-4} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-3} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C_2 "). El uno o más enlaces dobles carbono-

carbono puede ser interno (tal como en 2-butenilo) o terminal (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alqueno C_{2-4} incluyen etenilo (C_2), 1-propenilo (C_3), 2-propenilo (C_3), 1-butenilo (C_4), 2-butenilo (C_4), butadienilo (C_4), y similares. Ejemplos de grupos alqueno C_{2-6} incluyen los grupos alqueno C_{2-4} antes mencionados, así como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6), y similares. Ejemplos adicionales de alqueno incluyen heptenilo (C_7), octenilo (C_8), octatrienilo (C_8), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alqueno está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "alqueno no sustituido") o sustituido (un "alqueno sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alqueno es alqueno C_{2-10} no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alqueno es alqueno C_{2-10} sustituido.

[31] "Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces triples carbono-carbono y opcionalmente uno o más enlaces dobles ("alquinilo C_{2-20} "). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-10} "). En algunas

realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El uno o más enlaces triples carbono-carbono puede ser interno (tal como en 2-butinilo) o terminal (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, sin límites, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄), y similares. Ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ antes mencionados, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente.

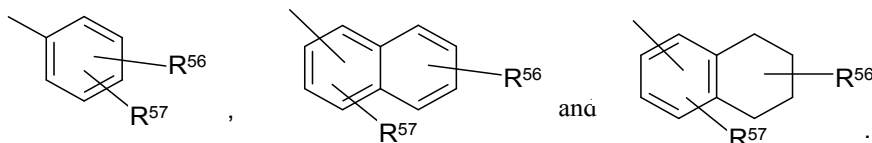
En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

[32] "Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) 4n+2 (por ejemplo, que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C₆"; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₀"; por ejemplo, naftilo tales como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₄"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" incluye también sistemas de anillos en los que el anillo arilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el radical o punto de unión está en el anillo arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo y

tetrahidronaftilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o
 5 más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sustituido.

[33] En ciertas realizaciones, un grupo arilo está sustituido con uno o más de los grupos seleccionados a
 10 partir de halógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, y amino.

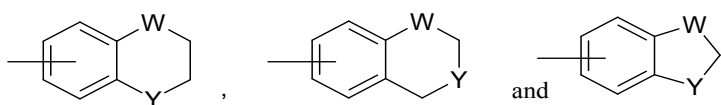
[34] Ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



15 en el que uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y, por lo menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷, es cada uno seleccionado de forma independiente a partir de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, heterociclilo de 4 a 10 miembros, alcanóilo, alcoxi C₁₋₈, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino,
 20 NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalquilo, COOarilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquilo, Soalquilo, SO₂alquilo, Sarilo, Soarilo, SO₂arilo; o R⁵⁶ y R⁵⁷ pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8

átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O, o S. R^{60} y R^{61} son de modo independiente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilo C_6-C_{10} sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heteroarilo sustituido de 5 a 10 miembros.

[35] Otros grupos arilo representativos que tienen un grupo heterociclilo fusionado incluyen los siguientes:



en el que cada W es seleccionado a partir de $C(R^{66})_2$, NR^{66} , O, y S; y cada Y es seleccionado a partir de carbonilo, NR^{66} , O y S; y R^{66} es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[36] "Halo" o "halógeno", independientemente o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). El término "haluro" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un átomo de fluoruro, cloruro, bromuro, o yoduro. En ciertas realizaciones, el grupo halo es flúor o cloro.

[37] "Haloalquilo" y "haloalcoxi" pueden incluir estructuras alquilo y alcoxi que están sustituidas con uno o

más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor.

5 **[38]** "Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico $4n+2$ de 5 a 10 miembros (*por ejemplo*, que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo
10 proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo está seleccionado de forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el
15 punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, como lo permita la valencia. Los sistemas de anillo bicíclico de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como
20 se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros de anillo en el sistema de anillo heteroarilo.

"Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos fusionados (arilo/heteroarilo). En los grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similares), el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, ya sea en el anillo que lleva un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo), o en el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

[39] En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo está seleccionado de forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5 a 10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde

cada heteroátomo está seleccionado de forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que

5 tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos del anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo está seleccionado de forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 6 miembros"). En algunas realizaciones,

10 el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. En

15 algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, *es decir*,

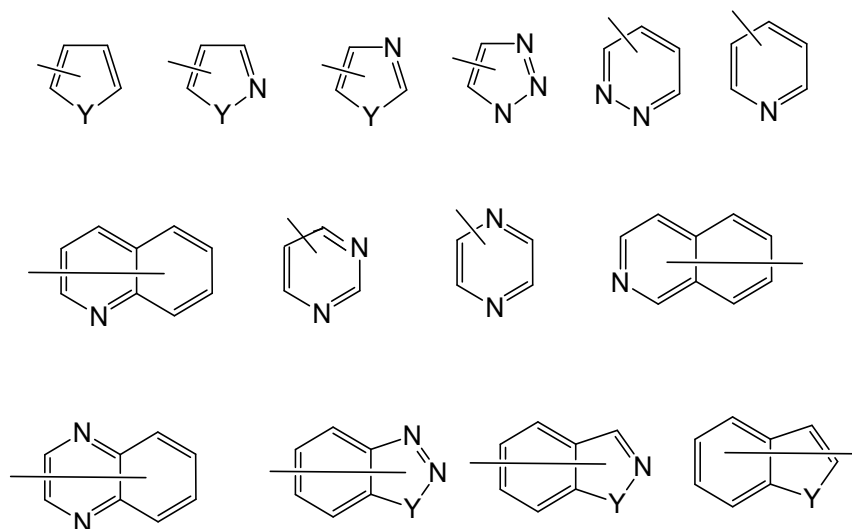
20 no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo no sustituido de 5 a 14 miembros. En ciertas

realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros.

[40] Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin límites, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, sin límites, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin límites, tetrazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites, piridinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin límites, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin límites, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Ejemplos de grupos heteroarilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo 5,6-bicíclico incluyen, sin límites, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo,

isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo,
 benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo,
 benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo,
 benzotiadiazolilo, indolizinilo, y purinilo. Ejemplos de
 5 grupos heteroarilo 6,6-bicíclico incluyen, sin límites,
 naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
 cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

[41] Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen las
 siguientes fórmulas:



10 en las que cada Y es seleccionado a partir de carbonilo, N, NR⁶⁵, O, y S; y R⁶⁵ es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

15 [42] "Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En

algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En
5 algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Grupos carbociclilo C₃₋₆ ejemplares incluyen, sin límites,
10 ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Grupos carbociclilo C₃₋₈ ejemplares incluyen, sin límites, los grupos carbociclilo C₃₋₆ antes mencionados,
15 así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), y similares. Grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ejemplares incluyen, sin límites, los
20 grupos carbociclilo C₃₋₈ antes mencionados así como ciclónonilo (C₉), ciclónonenilo (C₉), ciclodécilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares. Como los ejemplos anteriores ilustran, en

ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de carbociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo de carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillo carbociclilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

20 [43] En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo C₃₋₁₀). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas

realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas
5 realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono en el 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 antes mencionados, así
10 como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ antes mencionados, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un
15 "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido.

20 [44] "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 en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo está seleccionado de forma independiente a partir de nitrógeno,

oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3 a 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 de nitrógeno, como lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos bicíclicos heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se definió antes, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en tales casos, el número de miembros en el anillo continúa designando el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo heterociclilo. A menos que se indique lo contrario, cada caso de heterociclilo está opcionalmente sustituido de forma independiente, es decir, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o

sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más
sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo
heterociclilo es heterociclilo no sustituido de 3 a 10
miembros. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo
5 es heterociclilo sustituido de 3 a 10 miembros.

[45] En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un
sistema de anillos no aromáticos de 5 a 10 miembros que
tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos
en el anillo, en el que cada heteroátomo está seleccionado
10 de forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno,
azufre, boro, fósforo, y silicio ("heterociclilo de 5 a 10
miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo
es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 8 miembros que
tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos
15 en el anillo, en donde cada heteroátomo está seleccionado de
forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre
("heterociclilo de 5 a 8 miembros"). En algunas
realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de
anillos no aromáticos de 5 a 6 miembros que tiene átomos de
20 carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo,
en el que cada heteroátomo está seleccionado de forma
independiente a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre
("heterociclilo de 5 a 6 miembros"). En algunas
realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene de 1

a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5 a 6 miembros tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[46] Ejemplos de grupos heterociclilo de 3 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites, azetidino, oxetanilo y tietanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin límites, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, sin límites, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y

tianilo. Los grupos heterocíclicos de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin límites, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos
5 heteroátomos incluyen, sin límites, triazinanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin límites,
10 azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros fusionados con un anillo arilo C₆ (también referidos aquí como un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin límites, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo,
15 benzoxazolinonilo, y similares. Ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros fusionados a un anillo arilo (también referidos aquí como un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin límites, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y similares.

20 [47] Ejemplos particulares de grupos heterociclilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:

en el que cada W es seleccionado a partir de CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O, y S; y cada Y es seleccionado a partir de NR⁶⁷, O, y S; y R⁶⁷ es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5 a 10 miembros. Estos anillos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (por ejemplo, amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo, y -S(O)₂-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y urea.

[48] "Acilo" se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, en 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,

heterocicllilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define aquí. "Alcanoílo" es un grupo acilo en el que R^{20} es un grupo distinto al hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo (-CHO), acetilo (-C(=O)CH₃), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo (-C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-C(=O)CH₂Ph), -C(O)-C₁-C₈ alquilo, -C(O)-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -C(O)-(CH₂)_t(heterocicllilo de 4 a 10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 4. En ciertas realizaciones, R^{21} es alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o con hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicllilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo.

[49] "Acilamino" se refiere a un radical -NR²²C(O)R²³, en donde cada caso de R²² y R²³ es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbocicllilo sustituido o no sustituido,

heterocicllilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define aquí, o R^{22} es un grupo protector amino. Grupos "acilamino" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoílamino y bencilcarbonilamino. Grupos "acilamino" particulares ejemplares son $-NR^{24}C(O)-C_1-C_8$ alquilo, $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heterocicllilo de 4 a 10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 4, y cada R^{24} representa, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_8 . En ciertas realizaciones, R^{25} es H, alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o con hidroxil; cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicllilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilalquilo, 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 hidroxil; y R^{26} es H, alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o con hidroxil; cicloalquilo C_3-C_{10} , heterocicllilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilalquilo, 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 hidroxí; previsto que por lo menos uno de R^{25} y R^{26} sea distinto de H.

[50] "Aciloxi" se refiere a un radical $-OC(O)R^{27}$, en donde R^{27} 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 aquí. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo, y bencilcarbonilo. En ciertas realizaciones, R^{28} es alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o con hidroxí; cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 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 hidroxí.

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

[52] En ciertas realizaciones, 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, seleccionados a partir del grupo que consiste
15 en amino, amino sustituido, arilo C_6-C_{10} , ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxí, nitro, tioalcoxí, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-. Grupos de "alcoxí sustituidos"
20 ejemplares incluyen, pero no se limitan a, $-O-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-O-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-O-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-O-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4 a 10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 4 y cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o

heterocicclilo presentes, pueden estar sustituidos por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxí.

5 Grupos particulares ejemplares de 'alcoxi sustituidos' son -
OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂Ph, -OCH₂-ciclopropilo, -OCH₂CH₂OH, y -
OCH₂CH₂Nme₂.

[53] "Amino" se refiere al radical -NH₂.

[54] "Amino sustituido" se refiere a un grupo amino de la
10 fórmula -N(R³⁸)₂ en el que R³⁸ es hidrógeno, alquilo
sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no
sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido,
carbocicclilo sustituido o no sustituido, heterocicclilo
sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no
15 sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un
grupo protector amino, en el que por lo menos uno de R³⁸ no
es un hidrógeno. En ciertas realizaciones, cada R³⁸ es
seleccionado de forma independiente a partir de hidrógeno,
alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_3-C_8 , alquinilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} ,
20 heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicclilo de 4 a 10
miembros, o cicloalquilo C_3-C_{10} ; o alquilo C_1-C_8 , sustituido
con halo o con hidroxí; alquenilo C_3-C_8 , sustituido con halo
o con hidroxí; alquinilo C_3-C_8 , sustituido con halo o con
hidroxí, o -(CH₂)_t(arilo C_6-C_{10}), -(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10

miembros), $-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), o $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4 a 10 miembros), en el que t es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales está sustituido por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxil; o ambos grupos R^{38} se unen para formar un grupo alquileno.

[55] Grupos "amino sustituido" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, $-NR^{39}-C_1-C_8$ alquilo, $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4 a 10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R^{39} representa, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; y cualquier grupo alquilo presente, puede estar sustituido con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxil; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede estar sustituido por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxil. Para evitar dudas, el término 'amino sustituido' incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido,

arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino, y dialquilamino sustituido como se define más adelante. El amino sustituido abarca tanto grupos amino monosustituídos como amino disustituídos.

5 [56] "Azido" se refiere al radical $-N_3$.

[57] "Carbamoílo" o "amido" se refiere al radical $-C(O)NH_2$.

[58] "Carbamoílo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical $-C(O)N(R^{62})_2$ en el que cada R^{62} es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo sustituido o no
10 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, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector amino, en el que, por lo
15 menos uno de R^{62} , no es un hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{62} es seleccionado a partir de H, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 miembros; o alquilo C_1-C_8 sustituido con halo o con hidroxilo; o cicloalquilo C_3-C_{10} ,
20 heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo

C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxii; previsto que por lo menos un R⁶² es distinto de H.

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

[60] "Ciano" se refiere al radical -CN.

5 [61] "Hidroxii" se refiere al radical -OH.

[62] "Nitro" se refiere al radical -NO₂.

[63] "Etenilo" se refiere a -(C=C)- sustituido o no sustituido. "Etileno" se refiere a -(C-C)- sustituido o no sustituido. "Etinilo" se refiere a -(C≡C)-.

10 [64] Por "grupo heterocicclilo que contiene nitrógeno" se entiende un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin límites, morfolina, piperidina (*por ejemplo* 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina
15 (*por ejemplo* 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas tales como N-metilpiperazina. Ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

20 [65] Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbocicclilo, heterocicclilo, arilo y heteroarilo, como se definen aquí, están opcionalmente sustituidos (*por ejemplo*, grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alqueno "sustituido" o "no sustituido", alquino "sustituido" o "no sustituido",

carbocicclilo "sustituido" o "no sustituido", heterocicclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido", o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el

5 término "opcionalmente" o no, significa que por lo menos un hidrógeno presente en un grupo (*por ejemplo*, un átomo de carbono o nitrógeno) se sustituye por un sustituyente permisible, *por ejemplo*, un sustituyente que, tras la sustitución, da como resultado un compuesto estable, *por*

10 *ejemplo*, un compuesto que no experimenta una transformación de forma espontánea, tal como por reordenamiento, ciclización, 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,

15 y cuando más de una posición en cualquier estructura dada está sustituida, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se considera que el término "sustituido" incluye la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los

20 sustituyentes descritos en el presente documento que da como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquiera y todas estas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden

tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe aquí que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de un resto estable.

- 5 **[66]** Los ejemplos de sustituyentes de átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{Osi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo
- 10
- 15
- 20

es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

cada caso de R^{aa} es, de forma independiente, seleccionado a partir de alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} ,
5 alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo,
10 heterociclilo, arilo, y heteroarilo es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

cada caso de R^{bb} es, de forma independiente, seleccionado a partir de hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos
15 grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

cada caso de R^{cc} es, de forma independiente, seleccionado
 a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} ,
 alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} ,
 heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo
 5 de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un
 anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a
 14 miembros, en el que cada grupo alquilo, alqueno,
 alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo
 es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5
 10 grupos R^{dd} ;

cada caso de R^{dd} es, de forma independiente, seleccionado
 a partir de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$,
 $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$,
 $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-$
 15 $OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-$
 $C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-$
 $OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-$
 SO_2R^{ee} , $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-$
 $C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-$
 20 $P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo C_{1-6} ,
 perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada grupo
 alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo,

arilo, y heteroarilo es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ;

5 cada caso de R^{ee} es, de forma independiente, seleccionado a partir de alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, y heteroarilo de 3 a 10 miembros, en el que cada grupo alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ;

10 cada caso de R^{ff} es, de forma independiente, seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5 a 10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un
15 anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada grupo alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ; y

20 cada caso de R^{gg} es, de forma independiente, halógeno, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_3^+\text{X}^-$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}$ alquilo)(C_{1-6} alquilo), $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{SH}$, -

SC_{1-6} alquilo, $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}$ alquilo, $-\text{SOC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_3$, $-\text{Osi}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ alquilo, $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$ alquilo), $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ alquilo) $_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ alquilo) $_2$, 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 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que X^- es un contraión.

[67] Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino catiónico cuaternario con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Ejemplos de contraiones incluyen iones haluro

(por ejemplo, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , iones sulfonato (por ejemplo, metansulfonato, trifluorometansulfonato, p-toluensulfonato, bencen sulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftalen-2-sulfonato, 5 ácido naftalen-1-sulfónico 5-sulfonato, ácido etan-1-sulfónico 2-sulfonato, y similares), y iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, y similares).

[68] Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no
 10 sustituidos como lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Ejemplos de sustituyentes de átomos de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$,
 15 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc}
 20 unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo

es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} , y en el que R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se definen anteriormente.

[69] En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector amino (también referido aquí como un grupo protector de nitrógeno). Los grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, grupos $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)OR^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-S(=O)_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, grupos alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo es sustituido de forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} , y en el que R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se define aquí. Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^{ra} edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí por referencia.

[70] Los grupos protectores de amino ejemplares incluyen, pero no se limitan a grupos amida (por ejemplo, $-C(=O)R^{aa}$),

los cuales incluyen, pero no se limitan a, formamida y acetamida; grupos carbamato (por ejemplo, $-C(=O)OR^{aa}$), los cuales incluyen, pero no se limitan a, 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc), t-butil carbamato (BOC), y bencil carbamato (Cbz); grupos sulfonamida (por ejemplo, $-S(=O)_2R^{aa}$), los cuales incluyen, pero no se limitan a, p-toluensulfonamida (Ts), metansulfonamida (Ms), y N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM).

[71] En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, en el que R^{aa} , R^{bb} , y R^{cc} son como se define aquí. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^{ra} edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí por referencia.

[72] Ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoxilmetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), bencilo (Bn), triisopropilsililo

(TIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), metansulfonato (mesilato), y tosilato (Ts).

[73] En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado grupo protector de tiol). Los grupos protectores de azufre incluyen, pero no se limitan a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, en el que R^{aa} , R^{bb} , y R^{cc} son como se define aquí. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^{ra} edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado aquí por referencia.

[74] Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con más detalle en la **Descripción Detallada, Ejemplos y Reivindicaciones**. La invención no pretende quedar limitada de ninguna manera por la lista anterior de ejemplos de sustituyentes.

Otras definiciones

[75] Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "modulación" se refiere a la inhibición o potenciación de la función del receptor de GABA. Un "modulador" (*por ejemplo*, un compuesto modulador) puede ser, por ejemplo, un agonista, agonista parcial, antagonista, o antagonista parcial del receptor de GABA.

[76] "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países que no sean los Estados Unidos, o que se encuentra en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

[77] "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales son no tóxicas, y pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. De forma específica, dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido

hexanoico, ácido ciclopentano-propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-
5 hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metano sulfónico, ácido etano sulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftaleno sulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido
10 alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptonico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido
15 mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón acídico presente en el compuesto precursor es reemplazado por un ion metálico, *por ejemplo*, un ión de metal alcalino, un ion de metal alcalino-térreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina,
20 dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, y similares. Las sales incluyen, además, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos

orgánicos o inorgánicos no tóxicas, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y similares. El término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contra-ion catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Tales cationes se ejemplifican por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares. Ver, por ejemplo, Berge, et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79.

[78] "Solvato" se refiere a formas del compuesto que están asociadas con un solvente o agua (también denominado "hidrato"), usualmente por una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético, y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, en forma cristalina y puede ser solvatada o hidratada. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, y además incluyen tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de disolución como solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

[79] Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radiactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (^2H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N), o similares. Se comprenderá que, en un compuesto en el que se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser $^2\text{H}/\text{D}$, cualquier carbono puede ser ^{13}C , o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , y que la presencia y la colocación de tales átomos pueden determinarse dentro del estado de la técnica. Igualmente, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, en el que los compuestos resultantes se pueden usar para estudios de distribución de fármacos y/o de sustrato en los tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios listos de detección. Además, se pueden preparar compuestos que están sustituidos con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{13}N , y serían útiles en

estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Se pretende que todas las variantes isotópicas de los compuestos aquí proporcionados, radiactivos o no, estén incluidas dentro del
5 alcance de la invención.

[80] "Estereoisómeros": También se debe entender que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan
10 "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan
15 "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y está descrito por las
20 reglas de secuenciación R- y S- de Cahn y Prelog o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (*es decir*, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla

de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica".

[81] Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura particular de un compuesto, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Así, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (usualmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque son rápidamente interconvertidos por tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y nitro- del fenilnitrometano, que se forman igualmente por tratamiento con ácido o base. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

[82] Un "individuo" al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (*es decir*, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, *por ejemplo*, un individuo pediátrico (*por ejemplo*, infante, niño, adolescente) o un individuo adulto (*por ejemplo*, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o un animal no humano, *por ejemplo*, un mamífero tal como primates (*por ejemplo*, monos macacos, monos rhesus), vacunos, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En

ciertas realizaciones, el individuo es un humano. En ciertas realizaciones, el individuo es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente", e "individuo" se usan indistintamente aquí.

5 [83] Enfermedad, trastorno y condición se usan indistintamente en el presente documento.

[84] Como se usa en la presente memoria descriptiva, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", y "tratamiento" contemplan una acción que se
10 produce mientras un individuo sufre de la enfermedad, trastorno o condición especificada, lo que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o condición, o retarda o desacelera la progresión de la enfermedad, trastorno o condición ("tratamiento terapéutico"), y también contempla
15 una acción que se produce antes de que un individuo comience a padecer la enfermedad, trastorno o condición especificada ("tratamiento profiláctico").

[85] En general, la "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta
20 biológica deseada, *por ejemplo*, para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC, es suficiente la inducción de anestesia o sedación. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de factores tales como el

objetivo biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración, y la edad, peso, salud y condición del individuo. Una cantidad efectiva comprende el tratamiento
5 terapéutico y profiláctico.

[86] Tal como se usa en la presente memoria, 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
10 una enfermedad, trastorno o condición, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o condición. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que
15 proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o condición. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o condición, o mejora la eficacia
20 terapéutica de otro agente terapéutico.

[87] Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o condición, o uno o más

síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o condición,
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
5 proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la
enfermedad, trastorno o condición. El término "cantidad
profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que
mejora la profilaxis global o mejora la eficacia
profiláctica de otro agente profiláctico.

10

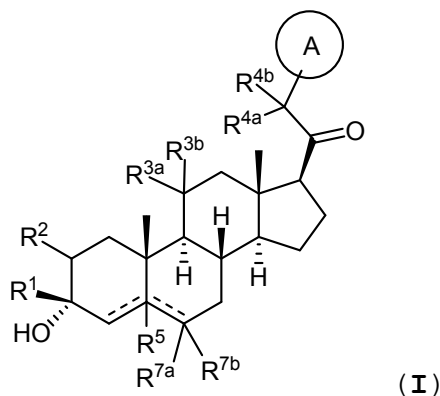
Descripción Detallada de Ciertas Realizaciones de la Invención

[88] Como se describe en general en la presente memoria
descriptiva, la presente invención proporciona esteroides
15 neuroactivos sustituidos en el C21 diseñados, por ejemplo,
para actuar como moduladores de GABA. En ciertas
realizaciones, se considera que tales compuestos son útiles
como agentes terapéuticos para la inducción de anestesia y/o
sedación en un individuo. En ciertas realizaciones, tales
20 compuestos se consideran útiles como agentes terapéuticos
para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC.

Compuestos

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula

(I) :



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que:

5 el anillo A es carbociclilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido,

10 sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o -OR^{A2}, en el que R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido;

15 sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y R^{3b} es

hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo ($=O$); R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, o $-OR^{A4}$, en el que R^{A4} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y R^{4b} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido; R^{4a} y R^{4b} se unen para formar un grupo oxo ($=O$); o R^{4a} y R^{4b} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, anillo carbociclilo o heterociclilo). R^{7a} es hidrógeno o halógeno; R^{7b} es hidrógeno; R^5 está ausente o es hidrógeno; y $-----$ representa un enlace simple o doble, en el que cuando uno de $-----$ es un enlace doble, el otro $-----$ es un enlace simple; y cuando uno de $-----$ es un enlace doble, R^5 está ausente.

[89] En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic-1), (Ic-2), (II), (II-a1), o (II-a2), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[90] En un aspecto, se proporciona un método para la inducción de la sedación y/o la anestesia en un individuo, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic-

1), (Ic-2), (II), (II-a1), o (II-a2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[91] En un aspecto, se proporciona un método para la administración de una cantidad efectiva de un compuesto, una
5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica de un compuesto como se describe aquí, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic-1), (Ic-2), (II), (II-a1), o (II-a2), a un individuo que lo necesite, en el que el individuo experimenta sedación y/o
10 anestesia dentro de las dos horas de la administración.

[92] En algunas realizaciones, el individuo experimenta sedación y/o anestesia dentro de la hora de la administración.

[93] En algunas realizaciones, el individuo experimenta
15 sedación y/o anestesia de forma instantánea.

[94] En algunas realizaciones, el compuesto es administrado a través de administración intravenosa.

[95] En algunas realizaciones, el compuesto es administrado de forma crónica.

[96] En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero.
En algunas realizaciones, el individuo es un humano.

[97] En algunas realizaciones, el compuesto es administrado en combinación con otro agente terapéutico.

[98] En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de la convulsión en un individuo, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic-1), (Ic-2),
5 (II), (II-a1), o (II-a2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[99] En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de la epilepsia o estado o status epilepticus en un individuo, comprendiendo el método la administración al
10 individuo de una cantidad efectiva de un compuesto como se describe aquí, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic-1), (Ic-2), (II), (II-a1), o (II-a2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[100] En un aspecto, se proporciona un método para el
15 tratamiento de trastornos relacionados con la función de GABA en un individuo que lo necesite, comprendiendo el método la administración al individuo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición
20 farmacéutica de uno de un compuesto como se describe aquí, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic-1), (Ic-2), (II), (II-a1), o (II-a2).

[101] En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC en un

individuo que lo necesite, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto como se describe aquí, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic-1), (Ic-2), (II), (II-a1), o (II-a2), o
5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo como la depresión, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la
10 cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus. En algunas realizaciones, el
15 individuo es un individuo con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman.

[102] En un aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto como se describe aquí, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I),
20 (Ia), (Ib), (Ic-1), (Ic-2), (II), (II-a1), o (II-a2); y un diluyente estéril.

Composiciones Farmacéuticas

[103] En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención (también denominado el "ingrediente activo") y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad profilácticamente efectiva del ingrediente activo.

[104] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden ser administradas mediante una variedad de vías que incluyen, pero no se limitan a, administración oral (enteral), administración parenteral (por inyección), administración rectal, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intratecal, administración subcutánea (SC), administración intravenosa (IV), administración intramuscular (IM), y administración intranasal (por ejemplo, un aerosol nasal).

[105] Generalmente, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en una cantidad efectiva. La cantidad del compuesto administrado normalmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias

relevantes, incluyendo la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

5 **[106]** Cuando sean usados para prevenir la aparición de un trastorno del SNC, los compuestos proporcionados en el presente documento se administrarán a un individuo en riesgo de desarrollar la condición, típicamente bajo el consejo y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de
10 dosificación descritos anteriormente. Los individuos con riesgo de desarrollar una condición en particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la enfermedad, o aquellos que han sido identificados a través de pruebas genéticas o cribado
15 (screening) por ser particularmente susceptibles a desarrollar la condición.

[107] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento también pueden ser administradas crónicamente ("administración crónica"). La administración crónica se
20 refiere a la administración de un compuesto o una composición farmacéutica del mismo durante un período prolongado de tiempo, *por ejemplo*, durante 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 5 años, *etc.*, o que puede continuar de modo indefinido, *por ejemplo*, por el resto de la vida del

individuo. En ciertas realizaciones, la administración crónica tiene la intención de proporcionar un nivel constante del compuesto en la sangre, *por ejemplo*, dentro de la ventana terapéutica durante el período prolongado de tiempo.

[108] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas adicionalmente usando una variedad de métodos de dosificación. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser administrada en forma de bolo, *por ejemplo*, para elevar la concentración del compuesto en la sangre a un nivel efectivo. La colocación de la dosis en bolo depende de los niveles sistémicos del ingrediente activo deseados en todo el cuerpo, *por ejemplo*, una dosis en bolo intramuscular o subcutánea permite una liberación lenta del ingrediente activo, mientras que un bolo suministrado de forma directa a las venas (*por ejemplo*, a través de un goteo IV) permite un suministro mucho más rápido que aumenta rápidamente la concentración del ingrediente activo en la sangre a un nivel efectivo. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede ser administrada como una infusión continua, *por ejemplo*, a través de un goteo IV, para proporcionar el mantenimiento de una concentración en estado estacionario del ingrediente activo en el cuerpo del

individuo. Además, en otras realizaciones más, la composición farmacéutica puede ser administrada en forma de primera como una dosis en bolo, seguida por una infusión continua.

5 [109] Las composiciones para administración oral pueden adoptar 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
10 término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para individuos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto
15 terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas previamente medidas de las composiciones líquidas o pastillas, tabletas, cápsulas o similares en el caso de las composiciones
20 sólidas. En tales composiciones, el compuesto es normalmente un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso) siendo el resto vehículos o excipientes diversos y coadyuvantes de

procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

[110] Con la dosificación oral, de uno a cinco y especialmente de dos a cuatro y típicamente tres dosis orales por día son regímenes representativos. Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto proporcionado en la presente memoria descriptiva, 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.

[111] Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles sanguíneos similares o inferiores a los obtenidos usando dosis de inyección, 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.

[112] Los niveles de dosis de inyección oscilan entre aproximadamente 0,1 mg/kg/hora y por lo menos 20 mg/kg/hora, todos durante de aproximadamente 1 a aproximadamente 120

horas y especialmente de 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 adecuados de estado estacionario. No se espera que la dosis total máxima exceda aproximadamente 5 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

[113] Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, sabores, 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 glidante 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 aroma de naranja.

[114] Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros excipientes inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en

tales composiciones es típicamente un componente menor, siendo a menudo de aproximadamente 0,05 a 10 % en peso siendo el resto el excipiente inyectable y similar.

[115] Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como un ungüento tópico o crema que contiene el ingrediente o ingredientes activos. Cuando sean formulados como ungüento, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de ungüento parafínico o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas estas formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen dentro del alcance proporcionado aquí.

[116] Los compuestos proporcionados aquí también se pueden administrar a través de un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica se puede llevar a cabo usando un parche del tipo de depósito o de membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

[117] Los componentes anteriormente descritos para composiciones administrables por vía oral, inyectables o tópica son meramente representativos. Otros materiales así

como las técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^{ma} edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, el cual es incorporado aquí por referencia.

5 [118] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de liberación de fármaco de liberación sostenida. Se puede encontrar una descripción de materiales representativos de liberación sostenida en *Remington's*
10 *Pharmaceutical Sciences*.

[119] La presente invención también se refiere a la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención. El ácido que se puede usar para preparar la sal farmacéuticamente aceptable es tal que forma
15 una sal de adición de ácido no tóxica, *es decir*, una sal que contiene aniones farmacológicamente aceptables tales como el clorhidrato, iodhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-
20 toluensulfonato, y similares.

[120] En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente

aceptable, *por ejemplo*, una composición adecuada para la inyección, tal como para la administración intravenosa (IV).

[121] Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los diluyentes u otros vehículos
5 líquidos, agentes auxiliares de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, conservantes, lubricantes, y similares, según sea apropiado para la forma de dosificación particular deseada, *por ejemplo*, inyección. Las consideraciones generales en la formulación y/o
10 fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, *por ejemplo*, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16^{ta} Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^{ra} Edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

15 [122] *Por ejemplo*, las preparaciones inyectables, tales como suspensiones acuosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Ejemplos de excipientes que se pueden emplear
20 incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina estéril, o solución salina tamponada con fosfato, o solución de Ringer.

[123] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un derivado de ciclodextrina. Las

ciclodextrinas más comunes son la α -, β - y γ -
ciclodextrinas, que consisten de 6, 7 y 8 unidades de
glucosa unidas a través de enlaces α -1,4, respectivamente,
que comprenden opcionalmente uno o más sustituyentes sobre
5 los restos de azúcar enlazados, los cuales incluyen, pero no
se limitan a, una sustitución metilada, hidroxialquilada,
acilada y sustitución por sulfoalquiléter sustituida o no
sustituida. En ciertas realizaciones, la ciclodextrina es un
sulfoalquiléter de β -ciclodextrina, *por ejemplo*,
10 sulfobutiléter de β -ciclodextrina, también conocido como
Captisol®. Ver, *por ejemplo*, el documento U.S. 5,376,645.
En ciertas realizaciones, la composición comprende
hexapropil- β -ciclodextrina. En una realización más
particular, la composición comprende hexapropil- β -
15 ciclodextrina (10 a 50 % en agua).

[124] La composición inyectable puede ser esterilizada, por
ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor
de bacterias, o a través de la incorporación de agentes
esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles
20 que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro
medio inyectable estéril antes de su uso.

[125] Generalmente, los compuestos proporcionados en el
presente documento se administran en una cantidad efectiva.
La cantidad del compuesto realmente administrado se

determinará típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

[126] 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 individuos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada 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 unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas previamente medidas de las composiciones líquidas. 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 peso) siendo el resto vehículos o portadores diversos y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

[127] Los compuestos proporcionados en este documento pueden ser administrados como el único agente activo, o pueden ser administrados en combinación con otros agentes activos. En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. La administración en combinación puede proceder por cualquier técnica aparente para los expertos en la técnica incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, concurrente y alternada.

[128] Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se dirigen principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a seres humanos, el experto en la técnica entenderá que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a diversos animales es bien comprendida, y el farmacólogo veterinario ordinariamente experto puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación ordinaria. Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones farmacéuticas se pueden

encontrar, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 21^{ra} ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

5 *Métodos de Uso y Tratamiento*

[129] Como se describe en general en la presente memoria, la presente invención se dirige a esteroides neuroactivos sustituidos en C21 diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA. En ciertas realizaciones, se considera
10 que tales compuestos son útiles como agentes terapéuticos para la inducción de la anestesia y/o la sedación en un individuo. En algunas realizaciones, tales compuestos se consideran útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC (*por*
15 *ejemplo*, trastorno del sueño, trastornos del estado de ánimo tales como depresión, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro
20 autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus) en un individuo necesitado (*por ejemplo*, un individuo con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman).

[130] Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un método para la inducción de la sedación y/o la anestesia en un individuo, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto es administrado a través de la administración intravenosa.

[131] Estudios previos (ver, por ejemplo, Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987)) demostraron que ciertos esteroides 3 α -hidroxilados son órdenes de magnitud más potentes como moduladores del complejo del receptor de GABA (GRC) que otros que se habían reportado (ver, por ejemplo, Majewska et al., *Science* 232:1004-1007 (1986); Harrison et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987)). Majewska et al. y Harrison et al. mostraron que los esteroides 3 α -hidroxilados-5-reducidos son sólo capaces de niveles mucho más bajos de efectividad. Los datos experimentales *in vitro* e *in vivo* han demostrado ahora que la alta potencia de estos esteroides les permite ser terapéuticamente útiles en la modulación de la excitabilidad cerebral a través del GRC (ver, por ejemplo, Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987); Wieland et al., *Psychopharmacology* 118(1):65-71 (1995)).

[132] También se han preparado varios esteroides sintéticos como esteroides neuroactivos. Ver, por ejemplo, la Patente U.S. 5,232,917, que describe compuestos de esteroides neuroactivos útiles en el tratamiento del estrés, la
5 ansiedad, el insomnio, los trastornos convulsivos y los trastornos del estado de ánimo, que son susceptibles a los agentes activos de GRC, tales como la depresión, de una manera terapéuticamente beneficiosa. Además, se ha demostrado previamente que estos esteroides interactúan en
10 un sitio único en el GRC que es distinto de otros sitios conocidos de interacción (por ejemplo, barbitúricos, benzodiazepinas y GABA) donde los efectos terapéuticamente beneficiosos sobre el estrés, la ansiedad, el sueño, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos convulsivos
15 se han producido previamente (ver, por ejemplo, Gee, K.W. y Yamamura, H.I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders," en *Central Nervous System Disorders*, Horvell, ed., Marcel-Dekker, Nueva York (1985), pp. 123-147; Lloyd, K.G. y
20 Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs," en *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, N.Y. (1987), pp. 183-195; y Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987). Estos compuestos son deseables por su duración,

potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

[133] Los compuestos de la presente invención, como se describen aquí, están diseñados generalmente para modular la función de GABA, y por lo tanto para actuar como esteroides neuroactivos para el tratamiento y la prevención de condiciones relacionadas con el SNC en un individuo. La modulación, tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se refiere a la inhibición o potenciación de la función del receptor de GABA. De acuerdo con ello, los compuestos y las composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente invención encuentran uso como agentes terapéuticos para la prevención y/o el tratamiento de condiciones del SNC en mamíferos incluyendo mamíferos humanos y no humanos. Por lo tanto, y como se ha indicado anteriormente, la presente invención incluye dentro de su alcance y se extiende a los métodos de tratamiento citados, así como a los compuestos para tales métodos, y al uso de tales compuestos para la preparación de medicamentos útiles para tales métodos.

[134] Ejemplos de condiciones del SNC relacionadas con la modulación de GABA incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sueño [*por ejemplo*, insomnio], trastornos del estado de ánimo [*por ejemplo*, depresión, trastorno distímico

(por ejemplo, depresión leve), trastorno bipolar (por ejemplo, I y/o II), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno por estrés postraumático (TEPT), trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo (TOC)), trastornos del espectro de la esquizofrenia [por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [por ejemplo, epilepsia (por ejemplo, status epilepticus (SE)), convulsiones], trastornos de la memoria y/o la cognición [por ejemplo, trastornos de la atención (por ejemplo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)), demencia (por ejemplo, demencia de tipo Alzheimer, demencia de tipo cuerpo de Lewis, demencia de tipo vascular], trastornos de movimiento [por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson], trastornos de la personalidad [por ejemplo, trastorno de la personalidad antisocial, trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad], trastornos del espectro autista (TEA) [por ejemplo, autismo, causas monogenéticas de autismo tales como las de sinaptopatía, por ejemplo, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Angelman], dolor [por ejemplo, dolor neuropático, síndromes dolorosos relacionados con lesiones, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral

traumática (LCT), enfermedades vasculares [por ejemplo, accidente cerebrovascular, isquemia, malformaciones vasculares], trastornos de abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [por ejemplo, adicción a los opiáceos, cocaína y/o alcohol], y tinnitus.

[135] En otro aspecto más, se proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. Los compuestos proporcionados en la presente invención pueden ser administrados como el único agente activo o pueden ser administrados en combinación con otros agentes. La administración en combinación puede proceder por cualquier técnica evidente para los expertos en la técnica incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, concurrente y alternada.

[136] En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de la excitabilidad cerebral en un individuo susceptible o afligido con una condición asociada con la excitabilidad cerebral, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención al individuo.

[137] En otro aspecto más, se proporciona un método para el tratamiento o la prevención del estrés o la ansiedad en un individuo, que comprende la administración al individuo que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un

compuesto de la presente invención, o una composición del mismo.

[138] En otro aspecto más, se proporciona un método para el alivio o la prevención de la actividad convulsiva en un individuo, que comprende la administración al individuo que
5 necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

[139] En otro aspecto más, se proporciona un método para el alivio o la prevención del insomnio en un individuo, que
10 comprende la administración al individuo que necesita tal tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo.

[140] En otro aspecto más, se proporciona un método para la inducción del sueño y el mantenimiento sustancial del nivel
15 de sueño REM que se encuentra en el sueño normal, en el que no se induce un insomnio de rebote sustancial, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

[141] En otro aspecto más, se proporciona un método para el
20 alivio o la prevención del SPM o la DPP en un individuo, que comprende la administración al individuo que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

[142] En otro aspecto más, se proporciona un método para el tratamiento o la prevención de trastornos del estado de ánimo en un individuo, que comprende la administración al individuo que necesita dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es la depresión.

[143] En otro aspecto más, se proporciona un método para la inducción de la anestesia en un individuo, que comprende la administración al individuo de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

[144] En otro aspecto más, se proporciona un método de mejora de la cognición o tratamiento del trastorno de la memoria administrando al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer. En ciertas realizaciones, el trastorno es el síndrome de Rett.

[145] En otro aspecto más, se proporciona un método para el tratamiento de trastornos de atención administrando al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, el trastorno de atención es el TDAH.

[146] En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo crónicamente. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al individuo por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

5

Trastornos y Enfermedades Neurodegenerativas

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse en un método descrito aquí, por ejemplo, en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente memoria, tal como una enfermedad neurodegenerativa.

El término "enfermedad neurodegenerativa" incluye enfermedades y trastornos que están asociados con la pérdida progresiva de la estructura o la función de las neuronas, o la muerte de las neuronas. Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Alzheimer (incluyendo los síntomas asociados de deterioro cognitivo leve, moderado o severo); la esclerosis lateral amiotrófica (ELA); las lesiones anóxicas e isquémicas; la ataxia y las convulsiones (incluyendo para el tratamiento y la prevención de convulsiones que son causadas por trastornos esquizoafectivos o por fármacos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia); olvido benigno; edema cerebral; ataxia cerebelosa incluyendo el síndrome de neuroacantocitosis de McLeod (SML); herida

cerrada en la cabeza; coma; lesiones contusivas (por ejemplo, lesión de la médula espinal y lesión en la cabeza); demencias incluyendo demencia de múltiples infartos y demencia senil; trastornos de la conciencia; el síndrome de
5 Down; parkinsonismo inducido por fármacos o inducido por medicamentos (tal como acatisia aguda inducida por neurolépticos, distonía aguda, parkinsonismo, disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, o temblor postural inducido por medicación); epilepsia; el síndrome de X
10 frágil; el síndrome de Gilles de la Tourette; trauma de la cabeza; deficiencia y pérdida auditiva; la enfermedad de Huntington; el síndrome de Lennox; disquinesia inducida por levodopa; retraso mental; trastornos del movimiento incluyendo aquinesias y síndromes aquinéticos (rígidos)
15 (incluyendo la calcificación de los ganglios basales, la degeneración corticobasal, la atrofia del sistema múltiple, el complejo de la demencia del Parkinson-ELA, la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, y parálisis progresivamente supranuclear); espasmos musculares y
20 trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, incluyendo corea (tal como corea hereditaria benigna, corea inducida por fármacos, hemibalismo, la enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis, la corea de Sydenham, y corea sintomática), disquinesia (incluyendo tics tales como

tics complejos, tics simples, y tics sintomáticos),
mioclonus (incluyendo mioclonus generalizado y mioclonus
focal), temblor (como temblor de reposo, temblor postural y
temblor intencional) y distonía (incluyendo distonía axial,
5 calambres del escritor distónico, distonía hemipléjica,
distonía paroxística, y distonía focal como blefaroespasma,
distonía oromandibular, y disfonía espasmódica y
tortícolis); daño neuronal incluyendo daño ocular,
retinopatía o degeneración macular del ojo; lesión
10 neurotóxica que se produce después de un accidente
cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico,
accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia cerebral,
vasoespasma cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia,
anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco; la enfermedad de
15 Parkinson; convulsiones; status epilepticus; accidente
cerebrovascular; tinnitus; esclerosis tubular, y
neurodegeneración inducida por infección viral (*por ejemplo,*
causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida
(SIDA) y las encefalopatías). Las enfermedades
20 neurodegenerativas incluyen también, pero no se limitan a,
una lesión neurotóxica que sigue a un accidente
cerebrovascular, un accidente cerebrovascular
tromboembólico, un accidente cerebrovascular hemorrágico,
una isquemia cerebral, un vasoespasma cerebral,

hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardiaco. Los métodos para el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa incluyen también el tratamiento o la prevención de la pérdida de la
5 función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Trastornos del humor

Los compuestos descritos en la invención pueden usarse en un método descrito en la presente memoria descriptiva,
10 por ejemplo, en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente memoria, tal como un trastorno del estado de ánimo.

La **depresión clínica** también se conoce como depresión mayor, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión grave,
15 depresión unipolar, trastorno unipolar y depresión recurrente, y se refiere a un trastorno mental caracterizado por un estado de ánimo bajo generalizado y persistente que se acompaña de baja autoestima y pérdida de interés o placer en actividades normalmente agradables. Algunas personas con
20 depresión clínica tienen problemas para dormir, pérdida de peso, y generalmente se sienten agitados e irritables. La depresión clínica afecta cómo un individuo siente, piensa y se comporta, y puede conducir a una variedad de problemas emocionales y físicos. Las personas con depresión clínica

pueden tener problemas para hacer las actividades cotidianas y hace que un individuo sienta como si no valiera la pena vivir.

La **depresión postnatal (DPP)** también se conoce como
5 **depresión posparto**, y se refiere a un tipo de depresión clínica que afecta a las mujeres después del parto. Los síntomas pueden incluir tristeza, fatiga, cambios en el sueño y los hábitos alimentarios, reducción del deseo sexual, episodios de llanto, ansiedad e irritabilidad. En
10 algunas realizaciones, la DPP es una depresión resistente al tratamiento (*por ejemplo*, una depresión resistente al tratamiento como se describe aquí). En algunas realizaciones, la DPP es una depresión refractaria (*por ejemplo*, una depresión refractaria como se describe aquí).

15 La **depresión atípica (AD)** se caracteriza por la reactividad del estado de ánimo (*por ejemplo*, anhedonia paradójica) y positividad, aumento de peso significativo o aumento del apetito. Los pacientes que sufren de AD también pueden tener sueño excesivo o somnolencia (hipersomnia), una
20 sensación de pesadez de las extremidades, y un deterioro social significativo como consecuencia de la hipersensibilidad al rechazo percibido interpersonal.

La **depresión melancólica** se caracteriza por la pérdida de placer (anhedonia) en la mayoría o todas las actividades,

fallas para reaccionar ante estímulos placenteros, estados de ánimo depresivos más pronunciados que la aflicción o la pérdida, pérdida excesiva de peso, o culpa excesiva.

La **depresión psicótica mayor (PMD)** o depresión psicótica
5 se refiere a un episodio depresivo mayor, en particular de naturaleza melancólica, en el que el individuo experimenta síntomas psicóticos como delirios y alucinaciones.

La **depresión catatónica** se refiere a una depresión mayor que incluye trastornos del comportamiento motor y otros
10 síntomas. Un individuo puede volverse mudo y estuporoso, y está inmóvil o exhibe movimientos sin propósito o extraños.

El **trastorno afectivo estacional (TAE)** se refiere a un tipo de depresión estacional en la que un individuo tiene patrones estacionales de episodios depresivos que aparecen
15 en el otoño o el invierno.

La **distimia** se refiere a una condición relacionada con la depresión unipolar, donde los mismos problemas físicos y cognitivos son evidentes. No son tan severos y tienden a durar más tiempo (*por ejemplo, por lo menos 2 años*).

20 La **depresión doble** se refiere a un estado de ánimo bastante deprimido (distimia) que dura por lo menos 2 años y es puntuado por períodos de depresión mayor.

El **trastorno de la personalidad depresiva (DPD)** se refiere a un trastorno de la personalidad con características depresivas.

La **depresión breve recurrente (DBR)** se refiere a una
5 condición en la cual los individuos tienen episodios depresivos aproximadamente una vez al mes, en los que cada episodio dura 2 semanas o menos y típicamente menos de 2 a 3 días.

El **trastorno depresivo menor** o depresión menor se
10 refiere a una depresión en la que al menos 2 síntomas están presentes durante 2 semanas.

El **trastorno bipolar o trastorno maniaco depresivo** provoca oscilaciones extremas del estado de ánimo que incluyen aumentos emocionales (manía o hipomanía) y bajas
15 (depresión). Durante los períodos de manía el individuo puede sentir o actuar anormalmente feliz, enérgico o irritable. A menudo toman decisiones mal pensadas sin tener en cuenta las consecuencias. La necesidad de dormir suele reducirse. Durante los períodos de depresión puede haber
20 llanto, contacto visual deficiente con los demás, y una perspectiva negativa de la vida. El riesgo de suicidio entre las personas con el trastorno es alto en más del 6 % sobre los 20 años, mientras que el auto daño ocurre en el 30 a 40 %. Otros problemas de salud mental como trastorno de

ansiedad y trastorno de uso de sustancias se asocian comúnmente con el trastorno bipolar.

La **depresión causada por condiciones médicas crónicas** se refiere a la depresión causada por condiciones médicas crónicas tales como el cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico.

La **depresión resistente al tratamiento** se refiere a una condición en la que los individuos han sido tratados para la depresión, pero los síntomas no mejoran. Por ejemplo, los antidepresivos o el asesoramiento psicológico (psicoterapia) no alivian los síntomas de la depresión para las personas con depresión resistente al tratamiento. En algunos casos, los individuos con depresión resistente al tratamiento mejoran los síntomas, pero estos regresan. La **depresión refractaria** ocurre en los pacientes que sufren de depresión que son resistentes a los tratamientos farmacológicos estándar, incluyendo los antidepresivos tricíclicos, los IMAO, los ISRS, y los inhibidores de la recaptación doble y triple y/o fármacos ansiolíticos, así como los tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, psicoterapia, terapia electroconvulsiva, estimulación del nervio vago y/o estimulación magnética transcraneal).

El **suicidio**, la **ideación suicida**, el **comportamiento suicida** se refieren a la tendencia de un individuo a cometer

suicidio. La ideación suicida se refiere a pensamientos acerca de o preocupación inusual con el suicidio. El rango de ideas suicidas varía mucho, desde, *por ejemplo*, pensamientos fugaces a pensamientos extensos, planificación detallada, juegos de rol, intentos incompletos. Los síntomas incluyen hablar acerca de suicidio, obtener los medios para suicidarse, alejarse del contacto social, preocuparse por la muerte, sentirse atrapado o sin esperanza acerca de una situación, aumentar el consumo de alcohol o drogas, hacer cosas arriesgadas o autodestructivas, despedirse de las personas como si no fueran a ser vistos de nuevo.

El **trastorno disfórico premenstrual (PMDD)** se refiere a una extensión severa, a veces incapacitante, del síndrome premenstrual (SPM). El PMDD provoca cambios extremos en el estado de ánimo con síntomas que normalmente comienzan de siete a diez días antes de que empiece el período de una mujer y continúa durante los primeros días del período de una mujer. Los síntomas incluyen tristeza o desesperanza, ansiedad o tensión, mal humor extremo y una irritabilidad marcada o enojo.

Los **síntomas** de la depresión incluyen sentimientos persistentes de ansiedad o tristeza, sentimientos de impotencia, desesperanza, pesimismo, falta de valor, baja

energía, inquietud, irritabilidad, fatiga, pérdida de interés en actividades placenteras o aficiones, ausencia de pensamientos o planes positivos, exceso de sueño, comer en exceso, pérdida de apetito, insomnio, auto daño, pensamientos de suicidio, e intentos de suicidio. La presencia, gravedad, frecuencia y duración de los síntomas pueden variar según el caso. Los síntomas de la depresión, y el alivio del mismo, pueden ser comprobados por un médico o un psicólogo (*por ejemplo, por un examen del estado mental*).

10 *Trastornos de Ansiedad*

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse en un método descrito aquí, por ejemplo, en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente memoria, tal como un trastorno de ansiedad.

15 El **trastorno de ansiedad** es un término general que abarca varias formas diferentes de miedo y ansiedad anormales y patológicos. Los criterios diagnósticos psiquiátricos actuales reconocen una amplia variedad de trastornos de ansiedad.

20 El **trastorno de ansiedad generalizada** es un trastorno crónico común caracterizado por ansiedad de larga duración que no se centra en ningún objeto o situación. Aquellos que sufren de ansiedad generalizada experimentan un miedo persistente no específico y se preocupan y se vuelven

excesivamente preocupados por asuntos cotidianos. El trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más común que afecta a los adultos mayores.

En el **trastorno de pánico**, una persona sufre de ataques
5 breves de intenso terror y aprehensión, a menudo marcados por temblores, agitación, confusión, mareos, náuseas, dificultad para respirar. Estos ataques de pánico, definidos por la APA como el miedo o la incomodidad que surge bruscamente y se hace máximo en menos de diez minutos,
10 pueden durar varias horas y pueden ser provocados por el estrés, el miedo o incluso el ejercicio; aunque la causa específica no siempre es aparente. Además de los ataques de pánico inesperados recurrentes, un diagnóstico de trastorno de pánico también requiere que dichos ataques tengan
15 consecuencias crónicas: preocupación por las potenciales implicaciones de los ataques, temor persistente de futuros ataques, o cambios significativos en el comportamiento relacionados con los ataques. En consecuencia, aquellos que sufren de trastorno de pánico experimentan síntomas incluso
20 fuera de episodios específicos de pánico. A menudo, los cambios normales en la frecuencia cardíaca son notados por una víctima de pánico, lo que les lleva a pensar que algo está mal con su corazón o que están a punto de tener otro ataque de pánico. En algunos casos, una mayor conciencia

(hipervigilancia) del funcionamiento del cuerpo se produce durante los ataques de pánico, en el que cualquier cambio fisiológico percibido se interpreta como una posible enfermedad potencialmente mortal (es decir, hipocondría extrema).

El **trastorno obsesivo-compulsivo** es un tipo de trastorno de ansiedad caracterizado principalmente por obsesiones repetitivas (pensamientos o imágenes angustiosas, persistentes e intrusivas) y compulsiones (impulsos para realizar actos o rituales específicos). El patrón de pensamiento del TOC puede ser comparado a supersticiones en la medida en que implica una creencia en una relación causal donde, en realidad, no existe. A menudo el proceso es totalmente ilógico; por ejemplo, la compulsión de caminar en un cierto patrón se puede emplear para aliviar la obsesión del daño inminente. Y en muchos casos, la compulsión es totalmente inexplicable, simplemente un impulso para completar un ritual desencadenado por el nerviosismo. En una minoría de casos, los enfermos de TOC sólo pueden experimentar obsesiones, sin compulsiones manifiestas; un número mucho menor de víctimas experimentan sólo compulsiones.

La mayor categoría individual de trastornos de ansiedad es la **fobia**, que incluye todos los casos en los que el miedo

y la ansiedad se desencadenan por un estímulo o situación específicos. Los enfermos suelen anticipar aterradoras consecuencias de encontrar el objeto de su miedo, el cual puede ser cualquier cosa desde un animal a un lugar a un fluido corporal.

El **trastorno de estrés postraumático o TEPT** es un trastorno de ansiedad que resulta de una experiencia traumática. El estrés postraumático puede resultar de una situación extrema, como el combate, la violación, las situaciones de rehenes, o incluso un accidente grave. También puede resultar de la exposición a largo plazo (crónica) a un factor de estrés grave, por ejemplo, los soldados que soportan batallas individuales, pero no pueden hacer frente a un combate continuo. Los síntomas comunes incluyen flashbacks, comportamientos evitatorios y depresión.

Trastornos de la Alimentación

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse en un método descrito aquí, por ejemplo, en el tratamiento de un trastorno descrito en la memoria, tal como un trastorno alimentario. Los trastornos alimentarios presentan alteraciones en el comportamiento alimentario y la regulación del peso, y están asociados con

una amplia gama de consecuencias psicológicas, físicas y sociales adversas. Un individuo con un trastorno alimentario puede comenzar sólo comiendo cantidades más pequeñas o más grandes de alimentos, pero en algún momento, su deseo de
5 comer menos o más se sale fuera de control. Los trastornos alimentarios pueden caracterizarse por una angustia o preocupación grave por el peso o la forma del cuerpo, o por esfuerzos extremos para controlar el peso o la ingesta de alimentos. Los trastornos alimentarios incluyen la anorexia
10 nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno de alimentación compulsiva, la caquexia, y sus variantes.

Las personas con **anorexia nerviosa** suelen verse con sobrepeso, incluso cuando están bajas de peso. Las personas con anorexia nerviosa pueden obsesionarse con comer, la
15 comida, y el control de su peso. Los individuos con anorexia nerviosa típicamente se pesan repetidamente, dividen los alimentos cuidadosamente, y comen en cantidades muy pequeñas de sólo ciertos alimentos. Los individuos con anorexia nerviosa pueden participar en atracones, seguidos por una
20 dieta extrema, ejercicio excesivo, vómitos autoinducidos, o uso indebido de laxantes, diuréticos, o enemas. Los síntomas incluyen peso corporal extremadamente bajo, restricción severa de alimentos, búsqueda implacable de la delgadez y falta de voluntad para mantener un peso normal o saludable,

miedo intenso de ganar peso, imagen corporal y autoestima distorsionadas que están fuertemente influenciadas por las percepciones del peso y la forma corporal, o una negación de la gravedad del bajo peso corporal, falta de menstruación
5 entre las niñas y las mujeres. Otros síntomas incluyen el adelgazamiento de los huesos, cabello y uñas quebradizos, piel seca y amarillenta, crecimiento de cabello fino en todo el cuerpo, anemia leve, pérdida muscular y debilidad, estreñimiento severo, presión arterial baja o respiración y
10 pulso lentos, daños a la estructura y función del corazón, daño cerebral, falla multiorgánica, caída de la temperatura corporal interna, letargo, lentitud, e infertilidad.

Las personas con **bulimia nerviosa** tienen episodios recurrentes y frecuentes de comer cantidades inusualmente
15 grandes de alimentos y sienten una falta de control sobre estos episodios. Esta compulsión alimentaria es seguida por un comportamiento que compensa la sobrealimentación como vómitos forzados, uso excesivo de laxantes o diuréticos, ayuno, ejercicio excesivo, o una combinación de estos
20 comportamientos.

A diferencia de la anorexia nerviosa, las personas con bulimia nerviosa suelen mantener lo que se considera un peso saludable o normal, mientras que algunos tienen un ligero sobrepeso. Pero al igual que las personas con anorexia

nerviosa, por lo general temen ganar peso, quieren desesperadamente perder peso, y están descontentos con su tamaño corporal y su forma. Por lo general, la conducta bulímica se realiza secretamente porque a menudo se acompaña
5 de sentimientos de disgusto o vergüenza. La alimentación compulsiva y el ciclo de purga pueden ocurrir desde varias veces a la semana hasta muchas veces al día. Otros síntomas incluyen la inflamación crónica e irritación de la garganta, inflamación de las glándulas salivales en el cuello y el área
10 de la mandíbula, desgaste del esmalte de los dientes, y dientes cada vez más sensibles y decadentes como resultado de la exposición al ácido del estómago, trastorno de reflujo ácido y otros problemas gastrointestinales, dificultad intestinal e irritación por el abuso de laxantes,
15 deshidratación severa por la eliminación de líquidos, desequilibrio electrolítico (que puede conducir a un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular).

Las personas con **trastorno de alimentación compulsiva** pierden el control sobre su alimentación. A diferencia de la
20 bulimia nerviosa, los períodos de comer compulsivamente no son seguidos por comportamientos compensatorios como la purga, el ejercicio excesivo o el ayuno. Las personas con trastorno de alimentación compulsiva a menudo tienen sobrepeso o son obesas. Las personas obesas con trastorno de

alimentación compulsiva tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y presión arterial alta. También experimentan culpa, vergüenza y angustia por su ingesta compulsiva, lo que puede provocar más alimentación
5 compulsiva.

La **caquexia** también se conoce como "síndrome de desgaste", y es un problema relacionado con la alimentación experimentado por muchos pacientes con cáncer. Los individuos con caquexia pueden seguir comiendo normalmente, pero su
10 cuerpo puede negarse a utilizar las vitaminas y los nutrientes que está ingeriendo, o perderán el apetito y dejarán de comer. Cuando una persona experimenta pérdida de apetito y deja de comer, se puede considerar que han desarrollado anorexia nerviosa.

15 *Epilepsia*

Los compuestos descritos en la presente invención pueden utilizarse en un método descrito en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, en el tratamiento de un trastorno descrito en la memoria, tal como la epilepsia, el status
20 epilepticus o las convulsiones, por ejemplo, como se describe en los documentos WO2013/112605 y WO/2014/031792, cuyos contenidos se incorporan en este documento en su totalidad.

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por convulsiones repetidas con el tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, pero no se limitan a, epilepsia generalizada, *por ejemplo*, epilepsia de ausencia infantil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con convulsiones de tipo gran mal al despertar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial, *por ejemplo*, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia focal benigna de la infancia.

10 *Status epilepticus (SE)*

El status epilepticus (SE) puede incluir, *por ejemplo*, status epilepticus convulsivo, *por ejemplo*, status epilepticus temprano, status epilepticus establecido, status epilepticus refractario, status epilepticus súper refractario; status epilepticus no convulsivo, *por ejemplo*, status epilepticus generalizado, status epilepticus parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas. El status epilepticus convulsivo se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas de estado convulsivo, y puede incluir status epilepticus temprano, status epilepticus establecido, status epilepticus refractario, status epilepticus súper refractario. El status epilepticus temprano se trata con una terapia de primera línea. El status epilepticus establecido

se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, y se administra una terapia de segunda línea. El status epilepticus refractario se caracteriza por
5 convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea y una terapia de segunda línea, y generalmente se administra un anestésico general. El status epilepticus súper refractario se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que
10 persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, una terapia de segunda línea, y un anestésico general durante 24 horas o más.

El status epilepticus no convulsivo puede incluir, *por ejemplo*, status epilepticus no convulsivo focal, *por ejemplo*,
15 status epilepticus parcial no convulsivo complejo, status epilepticus parcial no convulsivo simple, status epilepticus sutil no convulsivo; status epilepticus generalizado no convulsivo, *por ejemplo*, status epilepticus no convulsivo de ausencia de inicio tardío, status epilepticus no convulsivo
20 de ausencia atípico, o status epilepticus no convulsivo de ausencia típico.

Las composiciones descritas en el presente documento también pueden ser administradas como profiláctico a un individuo que tiene un trastorno del SNC, *por ejemplo*, una

lesión cerebral traumática, status epilepticus, *por ejemplo*, status epilepticus convulsivo, *por ejemplo*, status epilepticus temprano, status epilepticus establecido, status epilepticus refractario, status epilepticus súper refractario; status epilepticus no convulsivo, *por ejemplo*, status epilepticus generalizado, status epilepticus parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas; antes de la aparición de una convulsión.

10 *Convulsiones*

Una convulsión son los resultados físicos o cambios en el comportamiento que ocurren después de un episodio de actividad eléctrica anormal en el cerebro. El término "ataque epiléptico" se usa a menudo de forma intercambiable con "convulsión". Las convulsiones ocurren cuando el cuerpo de una persona se agita rápidamente y de manera incontrolable. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y se relajan repetidamente.

En base al tipo de comportamiento y actividad cerebral, las convulsiones se dividen en dos grandes categorías: generalizadas y parciales (también llamadas locales o focales). La clasificación del tipo de convulsión ayuda a los médicos a diagnosticar si un paciente tiene o no epilepsia.

Las convulsiones generalizadas son producidas por impulsos eléctricos de todo el cerebro, mientras que las convulsiones parciales son producidas (al menos inicialmente) por impulsos eléctricos en una parte relativamente pequeña del cerebro. La parte del cerebro que genera las convulsiones a veces se llama el foco.

Hay seis tipos de convulsiones generalizadas. La más común y dramática, y por lo tanto la más conocida, es la convulsión generalizada, también llamada convulsión de tipo gran mal. En este tipo de convulsiones, el paciente pierde la conciencia y suele colapsar. La pérdida de la conciencia es seguida por una rigidez generalizada del cuerpo (llamada fase "tónica" de la convulsión) durante 30 a 60 segundos, luego por sacudidas violentas (la fase "clónica") durante 30 a 60 segundos, después de lo cual el paciente entra en un sueño profundo (la fase "postictal" o después de la convulsión). Durante las convulsiones de tipo gran mal, pueden ocurrir lesiones y accidentes, como mordedura de la lengua e incontinencia urinaria.

Las convulsiones de ausencia causan una breve pérdida de la conciencia (sólo unos segundos) con pocos o ningún síntoma. El paciente, más a menudo un niño, típicamente interrumpe una actividad y mira fijamente. Estas convulsiones comienzan y terminan abruptamente y pueden ocurrir varias

veces al día. Los pacientes generalmente no están conscientes de que están teniendo una convulsión, excepto que pueden estar conscientes de "perder tiempo".

Las convulsiones mioclónicas consisten en sacudidas
5 esporádicas, generalmente en ambos lados del cuerpo. A veces los pacientes describen las sacudidas como descargas eléctricas breves. Cuando son violentas, estas convulsiones pueden provocar la caída o el lanzamiento involuntario de objetos.

10 Las convulsiones clónicas son sacudidas repetitivas, rítmicas que implican ambos lados del cuerpo al mismo tiempo.

Las convulsiones tónicas se caracterizan por la rigidez de los músculos.

Las convulsiones atónicas consisten en una pérdida
15 súbita y general del tono muscular, particularmente en los brazos y las piernas, que a menudo resulta en una caída.

Las convulsiones descritas en el presente documento pueden incluir convulsiones epilépticas; convulsiones agudas repetitivas; convulsiones en racimo; convulsiones continuas;
20 convulsiones incesantes; convulsiones prolongadas; convulsiones recurrentes; convulsiones de status epilepticus, *por ejemplo*, status epilepticus convulsivo refractario,

convulsiones de status epilepticus no convulsivo;
convulsiones refractarias; convulsiones mioclónicas;
convulsiones tónicas; convulsiones tónico-clónicas;
convulsiones parciales simples; convulsiones parciales
5 complejas; convulsiones secundariamente generalizadas;
convulsiones atípicas de ausencia; convulsiones de ausencia;
convulsiones atónicas; convulsiones benignas rolándicas;
convulsiones febriles; convulsiones emocionales; convulsiones
focales; convulsiones gelásticas; convulsiones de inicio
10 generalizado; espasmos infantiles; convulsiones jacksonianas;
convulsiones mioclónicas masivas bilaterales; convulsiones
multifocales; convulsiones de inicio neonatal; convulsiones
nocturnas; convulsiones del lóbulo occipital; convulsiones
postraumáticas; convulsiones sutiles; convulsiones rolándicas
15 (de Sylvan); convulsiones reflejas visuales; o convulsiones
de abstinencia.

Temblores

Los compuestos descritos en la presente memoria
descriptiva pueden usarse en un método descrito aquí, por
20 ejemplo, en el tratamiento de un trastorno descrito en la
memoria, tal como el temblor.

El **temblor** es una contracción y relajación muscular
involuntaria, a veces rítmica, que puede implicar
oscilaciones o espasmos de una o más partes del cuerpo (*por*

ejemplo, manos, brazos, ojos, cara, cabeza, cuerdas vocales, tronco, piernas).

El **temblor cerebeloso** o **temblor intencional** es un temblor lento y amplio de las extremidades que ocurre
5 después de un movimiento intencionado. El temblor cerebeloso es causado por lesiones o daños al cerebelo como resultado de, *por ejemplo*, un tumor, accidente cerebrovascular, enfermedad (*por ejemplo*, esclerosis múltiple, un trastorno degenerativo hereditario).

10 El **temblor distónico** ocurre en los individuos afectados por la distonía, un trastorno del movimiento en el cual las contracciones musculares involuntarias sostenidas causan la torsión y los movimientos repetitivos y/o posturas o posiciones dolorosas y anormales. El temblor distónico puede
15 afectar a cualquier músculo del cuerpo. Los temblores distónicos ocurren irregularmente y a menudo pueden aliviarse con un descanso completo.

El **temblor esencial** o el temblor esencial benigno es el tipo más común de temblor. El temblor esencial puede ser
20 leve y no progresivo en algunos, y puede ser progresivo lentamente, comenzando en un lado del cuerpo, pero afectando a ambos lados dentro de los 3 años. Las manos son afectadas más a menudo, pero la cabeza, la voz, la lengua, las piernas, y el tronco pueden también estar implicados. La

frecuencia del temblor puede disminuir a medida que la persona envejece, pero la gravedad puede aumentar. El aumento de la emoción, estrés, fiebre, agotamiento físico o bajo nivel de azúcar en la sangre puede provocar temblores y/o aumentar su gravedad.

El **temblor ortostático** se caracteriza por contracciones musculares rítmicas rápidas (por ejemplo, mayores de 12 Hz) que ocurren en las piernas y el tronco inmediatamente después de pararse. Los calambres se sienten en los muslos y las piernas y el paciente puede temblar incontrolablemente cuando se le pide que se pare en un solo lugar. El temblor ortostático puede ocurrir en pacientes con temblor esencial.

El **temblor parkinsoniano** es causado por el daño a las estructuras dentro del cerebro que controlan el movimiento. El temblor parkinsoniano es a menudo un precursor de la enfermedad de Parkinson y es típicamente visto como una acción de "rodar píldoras (pill-rolling)" en las manos que también puede afectar la barbilla, los labios, las piernas y el tronco. El inicio del temblor parkinsoniano típicamente comienza después de los 60 años. El movimiento comienza en una extremidad o en un lado del cuerpo y puede progresar para incluir el otro lado.

El **temblor fisiológico** puede ocurrir en individuos normales y no tiene significación clínica. Se puede ver en

todos los grupos musculares voluntarios. El temblor fisiológico puede ser causado por ciertos medicamentos, la abstinencia de alcohol, o condiciones médicas incluyendo una tiroides hiperactiva y la hipoglucemia. El temblor tiene una
5 frecuencia clásica de aproximadamente 10 Hz.

El **temblor psicogénico** o temblor histérico puede ocurrir en reposo o durante el movimiento postural o cinético. El paciente con temblor psicogénico puede tener un trastorno de conversión u otra enfermedad psiquiátrica.

10 El **temblor rubral** se caracteriza por temblores lentos toscos que pueden estar presentes en reposo, en postura, y con intención. El temblor está asociado con condiciones que afectan al núcleo rojo en el mesencéfalo, accidentes cerebrovasculares clásicos inusuales.

15 *Anestesia / Sedación*

Los compuestos descritos en la invención pueden usarse en un método descrito en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, para la inducción de anestesia o sedación. La anestesia es un estado farmacológico inducido y reversible de
20 amnesia, analgesia, pérdida de la capacidad de respuesta, pérdida de los reflejos del músculo esquelético, disminución de la respuesta al estrés, o todos simultáneamente. Estos efectos se pueden obtener de un solo fármaco que por sí solo proporciona la combinación correcta de efectos, u

ocasionalmente con una combinación de fármacos (*por ejemplo*, hipnóticos, sedantes, paralizantes, analgésicos) para lograr combinaciones de resultados muy específicos. La anestesia permite que los pacientes se sometan a cirugía y otros
5 procedimientos sin la angustia y el dolor que de otro modo experimentarían.

La sedación es la reducción de la irritabilidad o la agitación a través de la administración de un agente farmacológico, generalmente para facilitar un procedimiento
10 médico o un procedimiento de diagnóstico.

La sedación y la analgesia incluyen un continuo de estados de conciencia que van desde la sedación mínima (ansiólisis) hasta la anestesia general.

La **sedación mínima** también se conoce como ansiólisis. La
15 sedación mínima es un estado inducido por fármacos durante el cual el paciente responde normalmente a los comandos verbales. La función cognitiva y la coordinación pueden verse afectadas. Las funciones ventilatoria y cardiovascular no suelen ser afectadas.

20 La **sedación/analgesia moderada (sedación consciente)** es una depresión de la conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente responde de forma intencionada al comando verbal, ya sea solo o acompañado por una ligera estimulación

táctil. Por lo general, no son necesarias intervenciones para mantener una vía aérea permeable. La ventilación espontánea suele ser adecuada. Normalmente, se mantiene la función cardiovascular.

5 **La sedación/analgesia profunda** es una depresión de la conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente no puede despertarse fácilmente, pero responde de forma intencionada (sin un retiro reflejo de un estímulo doloroso) después de una estimulación repetida o dolorosa. La
10 estructura y la función pueden verse afectadas y el paciente puede necesitar asistencia para mantener una vía respiratoria activa. La ventilación espontánea puede ser inadecuada. La función cardiovascular generalmente se mantiene.

 La **anestesia general** es una pérdida de la conciencia
15 inducida por fármacos durante la cual el paciente no es excitable, incluso frente a estímulos dolorosos. La capacidad de mantener estructura y la función a menudo se ve afectada y a menudo se requiere de asistencia para mantener una vía aérea activa. La ventilación con presión positiva puede ser
20 necesaria debido a la depresión de la ventilación espontánea o a la depresión inducida de la función neuromuscular por fármacos. La función cardiovascular puede verse afectada.

La sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) permite la depresión de la conciencia de los pacientes sobre el ambiente y la reducción de su respuesta a la estimulación externa. Puede desempeñar un papel en el cuidado del paciente crítico, y abarca un amplio espectro de control de síntomas que variará entre los pacientes y entre los individuos a lo largo de su enfermedad. Se ha utilizado sedación profunda en cuidados críticos para facilitar la tolerancia al tubo endotraqueal y la sincronización del ventilador, a menudo con agentes bloqueadores neuromusculares.

En algunas realizaciones, se induce y se mantiene la sedación (*por ejemplo*, sedación de largo plazo, sedación continua) en la UCI durante un período de tiempo prolongado (*por ejemplo*, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses). Los agentes de sedación a largo plazo pueden tener una acción de larga duración. Los agentes de sedación en la UCI pueden tener una vida media de eliminación corta.

La sedación y la analgesia de procedimiento, también conocidas como sedación consciente, es una técnica de administración de sedantes o agentes disociativos con o sin analgésicos para la inducción de un estado que permite a un individuo tolerar procedimientos desagradables mientras mantiene la función cardiorrespiratoria.

Equivalentes y Alcance

[147] En los artículos de las reivindicaciones, tales como "un(o)", "una" y "el", pueden significar uno o más de uno a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyan "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, son empleados o relevantes de alguna manera, para un producto o proceso dado, a menos que esté indicado lo contrario o sea de otro modo evidente a partir del contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, es empleado en, o es de otro modo relevante para, un producto o proceso dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, son empleados en, o de otro modo son relevantes para, un producto o proceso dado.

[148] Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos a partir de una o más de las reivindicaciones listadas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier

reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como

5 listas, *por ejemplo*, en formato de grupo de Markush, cada subgrupo de los elementos también se revela, y cualquier elemento o elementos pueden ser removidos del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando se hace referencia a la invención o aspectos de la invención que comprenden

10 elementos y/o características particulares, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos y/o características. Con fines de simplicidad, dichas realizaciones no han sido específicamente expuestas *in haec*

15 *verba* en este documento. También se observa que los términos "que comprende", "comprendiendo", "que contiene" y "conteniendo" están destinados a ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o pasos adicionales. Donde se proporcionan los rangos, se incluyen los extremos. Además, a

20 menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor específico o sub-rango dentro de los rangos indicados en diferentes realizaciones de la

invención, al décimo de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[149] Esta solicitud se refiere a varias patentes publicadas,
5 solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y
otras publicaciones, todas las cuales se incorporan aquí por
referencia. Si hay un conflicto entre cualquiera de las
referencias incorporadas y la presente memoria descriptiva,
la memoria tendrá el control. Además, cualquier realización
10 particular de la presente invención que cae dentro de la
técnica anterior puede excluirse explícitamente de una o más
de las reivindicaciones. Debido a que tales realizaciones
se consideran conocidas por un experto en la técnica, pueden
excluirse incluso si la exclusión no se establece
15 explícitamente en la presente memoria descriptiva. Cualquier
realización particular de la invención puede ser excluida de
cualquier reivindicación, por cualquier razón, esté o no
relacionada con la existencia del estado de la técnica.

[150] Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces
20 de determinar que no se utiliza más que muchos equivalentes
a la experimentación rutinaria en las realizaciones
específicas descritas en la presente memoria descriptiva. El
alcance de las presentes realizaciones descritas en la
memoria no pretende limitarse a la Descripción anterior,

sino que es más bien como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer varios cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

Ejemplos

[151] Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en la presente memoria descriptiva, y no deben interpretarse en modo alguno como limitantes de su alcance.

Materiales y Métodos

[152] Los compuestos proporcionados en este documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos,

solventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales
5 condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica a través de optimización de rutina.

[153] Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales
10 experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y
15 eliminación, son descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991, y las referencias citadas en él.

[154] Los compuestos proporcionados en la presente invención pueden aislarse y purificarse a través de procedimientos
20 estándar conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero no se limitan a) recristalización, cromatografía en columna, HPLC, o cromatografía de fluido supercrítico (SFC). Los siguientes esquemas se presentan con detalles en cuanto a la preparación de heteroarilos y heterociclos representativos

que se han enumerado aquí. Los compuestos proporcionados en la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o comercialmente disponibles para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Las columnas quirales ejemplares disponibles para uso en la separación/purificación de los enantiómeros/diastereómeros proporcionados aquí incluyen, pero no se limitan a, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

[155] La estereoquímica asignada aquí (*por ejemplo*, la asignación de "R" o "S" a la posición C21 del esteroide) puede ser asignada de modo tentativo (*por ejemplo*, al azar). Por ejemplo, una posición C21 se puede dibujar en la configuración "R" cuando la posición C21 está en la configuración "S".

[156] ¹H-RMN reportado aquí (*por ejemplo*, para los intermediarios) puede ser una representación parcial del espectro completo de RMN de un compuesto, *por ejemplo*, un compuesto descrito aquí. Por ejemplo, el ¹H RMN reportado puede excluir la región entre δ (ppm) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 ppm.

[157] 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 de agua, 24 g de NH_4HCO_3 , 30 mL de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$). Velocidad de flujo: 25 mL/min

[158] Método general ejemplar para la HPLC analítica: Fase

móvil: A: agua (10 mM de NH_4HCO_3), B: Gradiente de

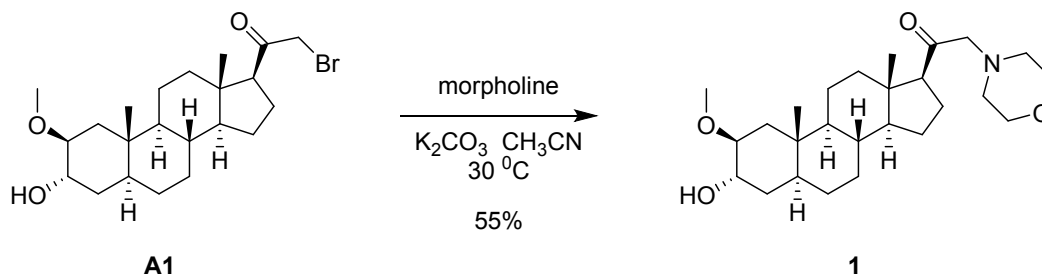
5 acetonitrilo: 5 % - 95 % B en 1,6 o 2 min. Velocidad de

flujo: 1,8 o 2 mL/min; Columna: Xbridge C18, 4,6*50 mm, 3,5

μm a 45 C.

Métodos Sintéticos

10 Ejemplo 1. Síntesis de 1.

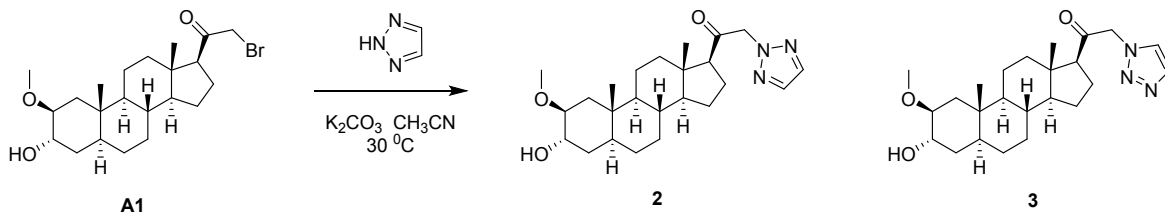


A una suspensión de **A1** (170 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (3.5 mL) se le añadió carbonato de potasio (340 mg, 2,4 mmol) y morfolina (340 mg, 3,9 mmol) a 10 °C. La mezcla fue agitada a 30 °C por 5 horas y luego concentrada bajo vacío, lavada con agua, purificada a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1 a 1:2) para dar **1** (94,1 mg, 55 %) como un sólido blanco.

20 ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 4.02-3.90 (m, 1H), 3.75 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 3.48-3.30 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.61-2.40

(m, 5H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.73-1.48 (m, 6H), 1.40-1.15 (m, 9H), 0.99-0.88 (m, 4H), 0.80-0.68 (m, 1H), 0.61 (s, 3H).

5 Ejemplo 2. Síntesis de 2 y 3.



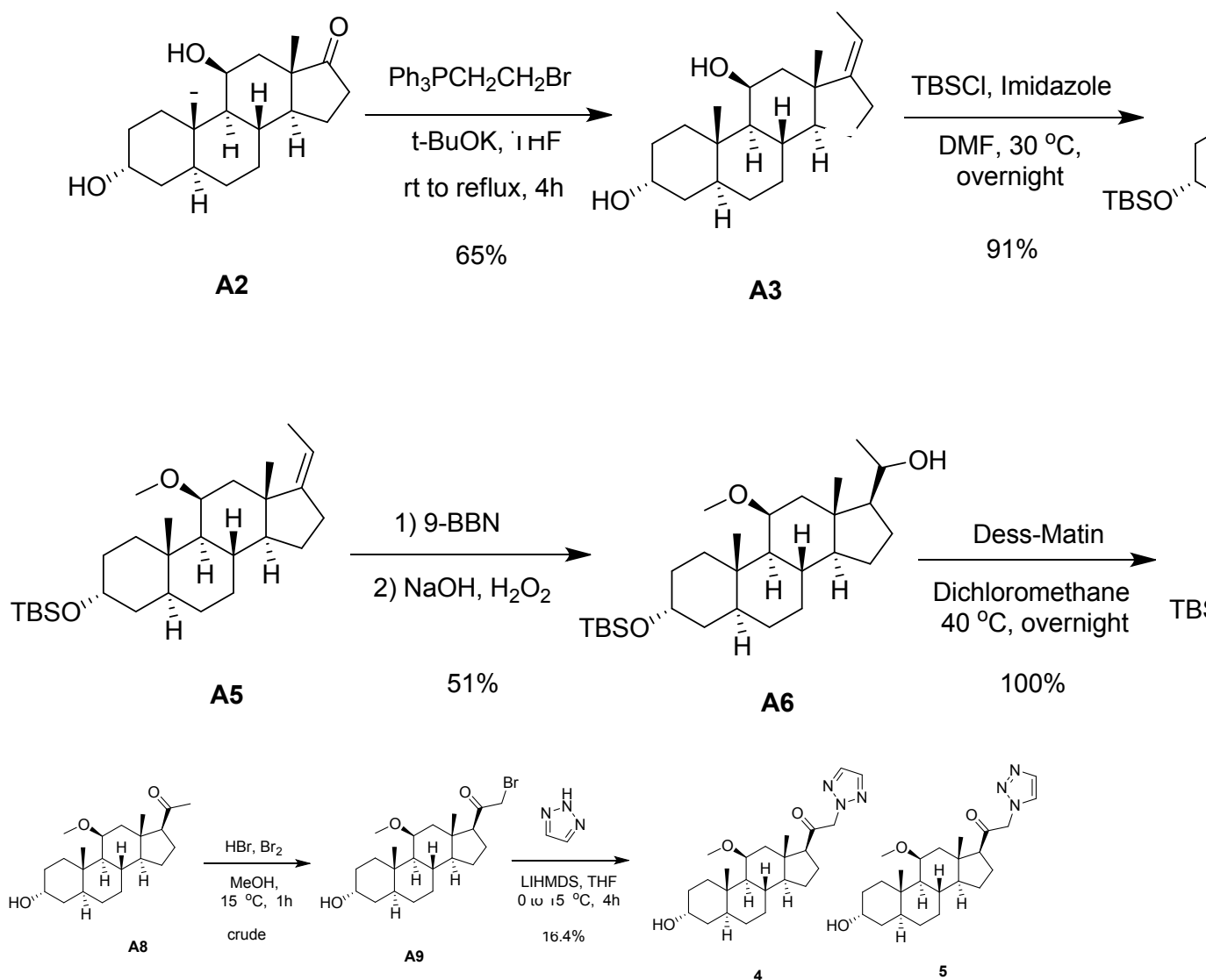
A una suspensión de **A1** (260 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le añadió carbonato de potasio (500 mg, 3,6 mmol) y 1,2,3-triazol (500 mg, 7,2 mmol) a 10 °C. La mezcla fue agitada a 30 °C por 5 horas y luego concentrada bajo vacío. Al residuo se le añadió el lavado, y se extrayó con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, purificada a través de HPLC preparativa para dar **2** (38,1 mg, 15 %) y **3** (71,5 mg, 28 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (2): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.32-5.15 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 5H), 1.56-1.19 (m, 11H), 1.02-0.95 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.81-0.72 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

¹H RMN (3): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.32-5.09 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 4H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H),

1.95-1.88 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 5H), 1.56-1.20 (m, 11H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.81-0.72 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

5 Ejemplo 3. Síntesis de 4 y 5.



Paso 1. Síntesis de A3. A una solución de $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (60,41 g, 163,16 mmol) en THF (40 mL) se le añadió una solución de $t\text{-BuOK}$ (18,31 g, 163,16 mmol) en THF (20 mL) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla fue agitada a 15 °C por 1 h.

Luego la solución de **A2** (10 g, 32,63 mmol) en THF (40 mL) fue añadida y la mezcla fue agitada bajo reflujo por 3 h. La TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1) mostró que el material de partida fue consumido por completo. La mezcla fue
5 enfriada y desactivada con NH₄Cl saturado acuoso (40 mL). La mezcla fue extraída con EtOAc (60 mL*3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (50 mL), secadas en Na₂SO₄ anhidro y evaporadas al vacío para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna
10 en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/10) para permitir la obtención de **A3** (6,8 g, 65 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (A3): (400 MHz, CDCl₃) δ 5.11-5.02 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.21-2.09 (m,
15 2H), 1.91-1.71 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 8H), 1.57-1.42 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.11-1.06 (m, 4H), 1.06-1.04 (m, 3H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 1H).

Paso 2. Síntesis de A4. A una solución de **A3** (4,2 g, 13,19 mmol) y 1H-imidazol (1,80 g, 26,37 mmol) en DMF (35 mL) se le
20 añadió TBSCl (3,98 g, 26,37 mmol). La mezcla fue agitada a 30 °C por toda la noche. La TLC mostró que el material de partida fue consumido por completo. A la mezcla resultante se le añadió salmuera (35 mL) y la solución resultante fue extraída con EtOAc (20 mL*3). Las capas orgánicas combinadas

fueron lavadas con salmuera (25 mL*3), secadas en Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo vacío para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/100) para permitir la obtención de **A4** (5,2 g, 91 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (A4): (400 MHz, CDCl₃) δ 5.10-5.03 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.69-1.63 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 7H), 1.43-1.11 (m, 6H), 1.11-1.04 (m, 4H), 1.04-0.94 (m, 5H), 0.90-0.81 (m, 12H), 0.2 (s, 6H).

Paso 3. Síntesis de A5. A una suspensión de NaH (4,81 g, 120,16 mmol) en THF (50 mL) se le añadió una solución del compuesto **A4** (5,2 g, 12,02 mmol) en THF (20 mL) gota a gota a 0 °C bajo N₂. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30 min. Luego, se añadió MeI (17,06 g, 120,16 mmol) gota a gota. La mezcla fue agitada a 30 °C por toda la noche. La TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/200) mostró que la reacción fue completada. La reacción fue desactivada con NH₄Cl acuoso (30 mL). La solución resultante fue extraída con acetato de etilo (35 mL*3) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas bajo vacío para dar el crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/2) para

permitir la obtención de **A5** (4,7 g, 87,5 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (A5) : (400 MHz, CDCl₃) δ 5.11-5.02 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H),
5 2.46-2.32 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H),
1.71-1.64 (m, 4H), 1.63-1.61 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 5H),
1.22-1.08 (m, 5H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 11H), 0.87-0.78 (m, 2H), 0.2 (s, 6H).

Paso 4. Síntesis de A6. A una solución de 9-BBN (210 mL,
10 0,5 M) en THF se le añadió una solución de **A5** (4,7 g, 10,52 mmol) en THF (30 mL) gota a gota con agitación en baño de agua helada bajo una atmósfera de N₂. La mezcla fue agitada a 60 °C por toda la noche. La reacción fue enfriada en baño de agua helada, y se añadió NaOH acuoso al 10 % (24 mL) gota a
15 gota, luego se añadió H₂O₂ acuoso al 30 % (12 mL) gota a gota, y la solución resultante fue agitada a 15 °C por 3 h. La mezcla fue desactivada con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla resultante fue extraída con EtOAc (100*3 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas en Na₂SO₄ anhidro y
20 concentradas bajo vacío para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/50) para permitir la obtención de **A6** (2,5 g, 51 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (A6): (400 MHz, CDCl₃) δ 3.97-3.93 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.34 -2.27 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.78-0.72 (m, 1H), 0.2 (m, 6H).

5 **Paso 5. Síntesis de A7.** A una solución de **A6** (2,5 g, 5,38 mmol) en diclorometano (20 mL) se le añadió Dess-Martin (1,28 g, 3,01 mmol) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla fue agitada a 40 °C por toda la noche. La TLC mostró que el material de partida fue consumido por completo. La mezcla fue desactivada
10 con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (25 mL). La mezcla resultante fue extraída con EtOAc (20 mL*3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (25 mL*4), NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL), salmuera (15 mL) y secadas en Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo vacío para dar un crudo de **A7**
15 (2,7 g), el cual fue usado en el paso siguiente sin una purificación adicional.

¹H RMN (A7): (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98-3.93 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 4H), 2.21-2.06 (m, 5H), 1.96-1.31 (m, 20H), 1.30-1.06 (m, 8H), 1.02-0.91 (m, 4H),
20 0.92-0.84 (m, 10H), 0.83-0.72 (m, 5H), 0.2 (m, 6H).

Paso 6. Síntesis de A8. A una solución de **A7** (2,7 g, 5,83 mmol) en diclorometano (30 mL) se le añadió TFA (5 mL, 67,09 mmol) gota a gota. La mezcla fue agitada a 15 °C por 1 h. La TLC mostró que la reacción fue completada. La mezcla fue

desactivada con Na_2HCO_3 acuoso saturado (25 mL). La solución resultante fue extraída con diclorometano (20 mL*3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (45 mL*3) y secadas en Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo vacío para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3) para permitir la obtención de **A8** (0,8 g, 34 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (A8): (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07-4.02 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 4H), 1.74-1.57 (m, 8H), 1.56-1.49 (m, 3H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.31-1.16 (m, 5H), 1.16-1.03 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.84-0.78 (m, 1H), 0.77 (s, 3H).

Paso 7. Síntesis de A9. A una solución de **A8** (0,7 g, 2,01 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió HBr acuoso (5 gotas, 40 % en agua). Luego se le añadió Br_2 (353,07 mg, 2,21 mmol) con agitación. La mezcla fue agitada a 15 °C por 3 h. La TLC mostró que la reacción fue completada. La mezcla fue desactivada con NH_4Cl acuoso saturado (15 mL). La solución resultante fue extraída con diclorometano (20 mL*3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (15 mL) y secadas en Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo vacío para dar un crudo de **A9** (1,0 g), el cual fue usado en el paso siguiente sin una purificación adicional.

¹H RMN (A9): (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08-4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 3H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 7H), 1.67-1.48 (m, 10H), 1.47-1.38 (m, 2H),
5 1.21-1.10 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.77-0.86 (m, 4H).

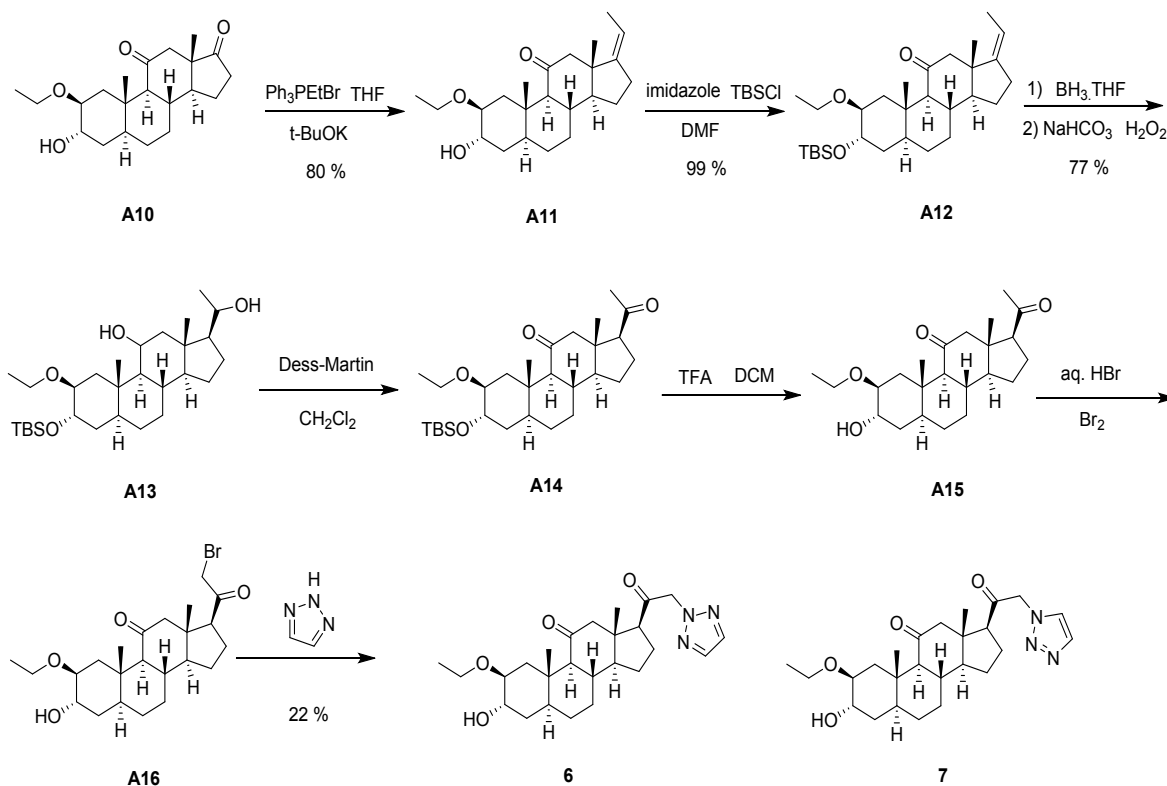
Paso 8. Síntesis de 4 y 5. A una solución de 1,2,3-triazol (824,10 mg, 11,93 mmol) en THF (15 mL) se le añadió LiHMDS (11,93 mL, 11,93 mmol, 1 M en THF) en baño de agua helada bajo una atmósfera de N₂. La mezcla fue agitada a 0 °C por 30
10 min. Luego a la solución de **A9** (850 mg, 1,99 mmol) se le añadió THF (5 mL) y la reacción fue agitada a 15 °C por 4 h. La TLC mostró que la reacción fue completada. La mezcla fue desactivada con NH₄Cl acuoso saturado (15 mL). La solución resultante fue extraída con EtOAc (20 mL*3). Las capas
15 orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (15 mL*4) y secadas en Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo vacío para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3) para permitir la obtención de **4**
20 (77,5 mg, 9,4 %) y **5** (57,4 mg, 7 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (4): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.70 (m, 2H), 5.28-5.26 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 4H),

1.47-1.42 (m, 2H), 1.41-1.07 (m, 8H), 1.04-0.93 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 5H).

¹H RMN (5) : (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 3H), 7.69 (s, 3H), 5.38-5.27 (d, *J*=17.6Hz, 1H), 5.19-5.11 (d, *J*=18Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.46-1.14 (m, 9H), 0.98 (s, 3H), 0.93-0.78 (m, 7H).

Ejemplo 4. Síntesis de 6 y 7.



10

Paso 1. Síntesis de A11. Se añadió terc-butoxido de potasio (3,24 g, 28,7 mmol) en THF (90 mL) a una suspensión de bromuro de etiltrifenilfosfonio (10,66 g, 28,7 mmol) en THF (20 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante de la

reacción fue calentada a temperatura ambiente (15 °C) y agitada por 1 h adicional. Posteriormente, una solución del compuesto **A10** (2,5 g, 7,18 mmol) en THF (20 mL) se introdujo de forma lenta a la suspensión antes mencionada a 0 °C. la
5 solución fue agitada por 10 a 20 min adicionales, y se permitió que la mezcla se caliente a temperatura ambiente lentamente. Se continuó la agitación por aproximadamente 2 h. La TLC (PE:EA = 3:1) mostró que la reacción fue completada. La mezcla fue desactivada a través de la adición de una
10 solución saturada de NH₄Cl (10 mL). La solución fue extraída con EtOAc (100 mL*3) y la capa orgánica combinada fue lavada con salmuera y secada en Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue eliminado. El residuo fue purificado a través de una cromatografía flash eluyendo con éter de petróleo:acetato de
15 etilo = 6:1 para dar **A11** (2,06 g, 80 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (**A11**): (400MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.18 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 2H),
20 1.94-1.68 (m, 6H), 1.64-1.60 (m, 3H), 1.58-1.38 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 7H), 1.16-1.12 (m, 1H), 0.84 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de A12. A una solución del compuesto **A11** (2 g, 5,5 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió imidazol (1,12 g,

16,5 mmol) y TBSCl (1,65 g, 11 mmol). Posteriormente, la solución fue calentada a 30 °C y se mantuvo la temperatura por 16 h. La TLC y la LCMS mostraron que la reacción fue completada. Se añadieron salmuera y EtOAc a la solución y se
5 separó. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (100 mL*3). La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo fue purificado a través de una cromatografía flash eluyendo con éter de petróleo para dar **A12** (2,88 g, 99 %) como un sólido blanco.

10 ¹H RMN (**A12**): (400MHz, CDCl₃) δ 5.18-5.16 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.48-2.24 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 5H), 1.61-1.54 (m, 5H), 1.36-1.22 (m, 3H), 1.31-1.10 (m, 8H), 0.89-0.86 (m, 10H),
15 0.81 (s, 3H), 0.03 (s, 6H).

Paso 3. Síntesis de A13. Una solución de BH₃ en THF (20 mmol, 20 mL, 1M en THF) se añadió a una solución de **A12** (1 g, 2,1 mmol) en THF (20 mL). La solución resultante fue agitada a 45 °C por 20 h. La mezcla fue enfriada en un baño de agua
20 helada y luego se añadió una solución saturada de NaHCO₃ de forma lenta, la cual fue seguida por la adición de H₂O₂ (30 %, 40 mL). La suspensión resultante fue agitada a 30 °C por 3 h. Fue extraída con EtOAc (30 mL*2). La capa orgánica combinada fue secada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró el solvente. El

residuo fue purificado a través de una cromatografía flash eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1 para dar **A13** (800 mg, 77 %) como un sólido incoloro.

¹H RMN (A13): (400MHz, CDCl₃) δ 4.34-4.26 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.30-1.21 (m, 7H), 1.19-1.10 (m, 9H), 1.10-0.94 (m, 3H), 0.86 (s, 12H), 0.78-0.73 (m, 1H), 0.03 (s, 6H).

Paso 4. Síntesis de A14. A una solución de **A13** (600 mg, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le añadió reactivo de Dess-Martin (1,55 g, 3,6 mmol). La mezcla fue agitada a 25 °C por 1 h. La TLC mostró que la reacción fue completada. La reacción fue desactivada a través de la adición de una solución saturada de Na₂SO₃ y separada. La capa orgánica fue lavada con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica combinada fue secada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró el solvente para dar el crudo **A14** (690 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (A14) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87-3.80 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.40-1.05 (m, 13H), 0.95-0.84 (m, 9H), 0.59 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

Paso 5. Síntesis de A15. A una solución de **A14** (600 mg, 1,20 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2 mL). La solución resultante fue agitada a 25 °C por 3,5 h. La TLC mostró que la reacción fue completada. Posteriormente, se
5 añadió salmuera a la solución. La capa orgánica fue lavada con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo fue disuelto con THF. Luego, se añadió una solución acuosa de LiOH. La solución resultante fue agitada a 25 °C
10 por 16 h. La TLC y la LCMS mostraron que la reacción fue completada. El solvente fue evaporado. El residuo fue lavado con EtOAc y H₂O. La capa orgánica fue lavada con salmuera. La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el crudo **A15** (480 mg) como un aceite de color amarillo
15 pálido.

¹H RMN (**A15**) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.96-3.88 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92-1.73 (m, 8H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 9H), 1.25-1.14 (m, 10H),
20 0.93 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

Paso 6. Síntesis de A16. A una solución de **A15** (430 mg, 1,14 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió HBr (0,08 mL) y Br₂ (0,16 mL) en MeOH (1 mL). La solución resultante fue agitada a 25 °C por 1,5 h. La TLC mostró que la reacción fue

completada. El solvente fue evaporado y el residuo fue extraído con DCM (50 mL*2). La capa orgánica fue lavada con salmuera. La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el crudo **A16** (510 mg) como un aceite de color amarillo pálido.

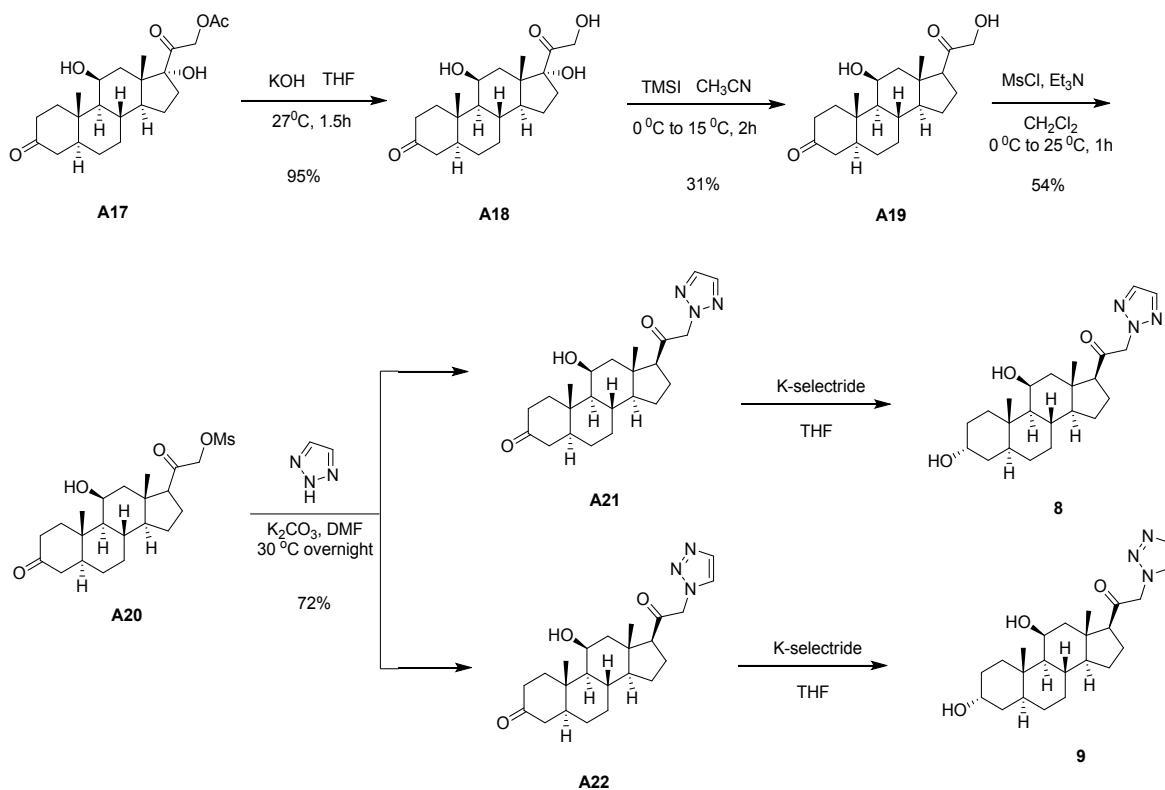
¹H RMN (**A16**) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.96-3.88 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.98-1.76 (m, 7H), 1.41-1.24 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 8H), 0.63 (s, 3H).

Paso 7. Síntesis de 6 y 7. En un matraz de sobresecado (matraz Schlenk) se añadieron 1,2,3-triazol (450 mg, 6,74 mmol), K₂CO₃ (468 mg, 3,36 mmol) y DMF (5 mL). La suspensión resultante fue agitada a 33 °C por 30 min bajo N₂. Luego la solución de **A16** (510 mg, 1,12 mmol) en DMF (5 mL) se añadió a la suspensión antes mencionada y fue agitada a 33 °C por 4 h adicionales. La LCMS mostró que la reacción fue completada. La solución fue desactivada a través de la adición de una solución saturada de NH₄Cl. Fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con salmuera. La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo fue purificado a través de HPLC preparativa para dar **6** (55 mg, 9,9 %) como un sólido incoloro y **7** (67 mg, 12,1 %) como un sólido de color amarillo pálido.

¹H RMN (6) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 2H), 5.21–5.20 (m, 2H), 3.95–3.90 (m, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.42–3.33 (m, 2H), 2.78–2.70 (m, 2H), 2.63–2.58 (m, 1H), 2.40–2.35 (m, 1H), 1.90–1.70 (m, 7H), 1.43–1.25 (m, 7H), 1.24–1.13 (m, 8H), 0.69 (s, 3H).

¹H RMN (7) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.26–5.10 (m, 2H), 3.98–3.90 (m, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.40–3.35 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 1H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.60–2.45 (m, 2H), 2.31–2.20 (m, 1H), 1.98–1.78 (m, 7H), 1.46–1.25 (m, 7H), 1.24–1.13 (m, 7H), 0.68 (s, 3H).

Ejemplo 5. Síntesis de 8 y 9.



Paso 1. Síntesis de A18. A una solución de **A17** (20,0 g, 49,2 mmol) en THF (100 mL) se le añadió KOH (8,28 g, 147,6 mmol). La mezcla fue agitada a 27 °C por 1,5 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) indicó que el material de
5 partida fue consumido por completo. Se añadió H₂O (50 mL) a la reacción y la solución resultante fue extraída con EtOAc (80 mL*3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (150 mL), secadas en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un crudo de **A18** (17 g, 95 %) como un sólido blanco.

10 **Paso 2. Síntesis de A19.** A una solución de **A18** (17 g, 46,64 mmol) en CH₃CN (1,5 L) se le añadió TMSI (18,67 g, 93,28 mmol) en baño de agua helada bajo una atmósfera de N₂. La mezcla fue agitada a 15 °C por 2 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) mostró que el material de
15 partida fue consumido por completo. La reacción fue desactivada con Na₂S₂O₃ (100 mL). La mezcla resultante fue extraída con EtOAc (45 mL*3) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas en Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo vacío para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una
20 cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/3) para permitir la obtención de **A19** (5,5 g, 31 %) como un sólido amarillo.

¹H RMN (A19) : (400 MHz, CDCl₃) δ 4.74-4.61 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.35-3.31 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.29-3.22 (m,

1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 3H), 2.38-2.13 (m, 8H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

Paso 3. Síntesis de A20. A una solución de **A19** (2,4 g, 6,89 mmol) y Et₃N (2,09 mg, 20,66 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL) se le
5 añadió MsCl (11,05 g, 96,42 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. La reacción fue agitada a 25 °C por 1 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) mostró que la reacción fue completada. Se le añadió agua helada a la reacción (35 mL) a 0 °C con agitación. La solución resultante
10 fue extraída con CH₂Cl₂ (35 mL*3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y se concentraron para dar un crudo de **A20** (1,6 g, 54 %) como un sólido blanco.

Paso 4. Síntesis de A21 y A22. A una solución de **A20** (1,4 g, 3,28 mmol) y 2H-1,2,3-triazol (1,13 g, 16,41 mmol) en DMF
15 (25 mL) se le añadió K₂CO₃ (2,27 g, 16,41 mmol). La reacción fue agitada a 30 °C por toda la noche. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2) mostró que la reacción fue completada. Se le añadió salmuera a la reacción (20 mL). La solución resultante fue extraída con EtOAc (25 mL*3). Las
20 capas orgánicas combinadas fueron secadas y se concentraron para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 2/1 a 1/2) para permitir la

obtención de **A21** (460 mg) y **A22** (480 mg) como un sólido blanco.

Paso 5-1. Síntesis de 8. A una solución de **A21** (360 mg, 901,07 μmol) en THF (15 mL) se le añadió K-selectride (1,08 mL, 1M) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . La reacción fue agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h. La TLC (DCM/MeOH = 20/1) mostró que la reacción fue completada. La reacción fue desactivada con H_2O_2 (0,1 mL, 30 %). La solución resultante fue extraída con EtOAc (15 mL*3) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ acuoso saturado (15 mL*2) y salmuera (15 mL*1). La mezcla fue secada y se concentró para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) y adicionalmente purificado a través de SFC para permitir la obtención de **8** (60,6 mg, 16,7 %) como un sólido blanco.

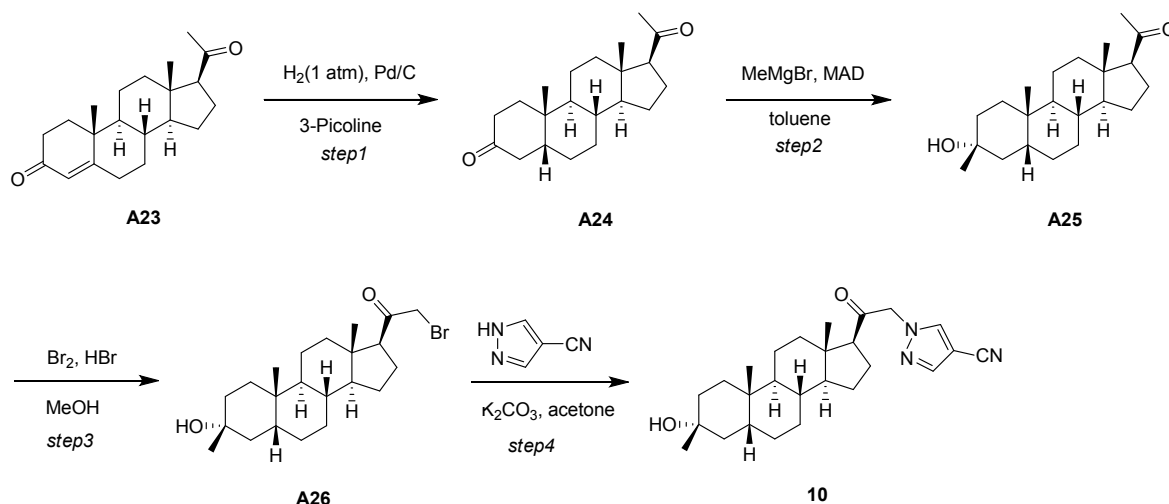
^1H RMN (8**):** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74–7.62 (m, 2H), 5.32–5.18 (m, 2H), 4.47–4.38 (m, 1H), 4.12–4.03 (m, 2H), 2.57–2.45 (m, 1H), 2.33–2.15 (m, 2H), 1.91–1.63 (m, 6H), 1.55–1.45 (m, 2H), 1.42–1.09 (m, 7H), 1.11–1.05 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94–0.82 (m, 1H).

Paso 5-2. Síntesis de 9. A una solución de **A22** (380 mg, 951,13 μmol) en THF (15 mL) se le añadió K-selectride (1,14 mL, 1M) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . La reacción fue

agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 h. TLC (DCM/MeOH = 20/1) mostró que la reacción fue completada. La reacción fue desactivada con H_2O_2 (0,1 mL, 30 %). La solución resultante fue extraída con EtOAc (15 mL*3) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con
5 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ acuoso saturado (15 mL*2) y salmuera (15 mL*1). La mezcla fue secada y se concentró para dar un crudo, el cual fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) y adicionalmente purificado a través de SFC-HPLC quiral para
10 permitir la obtención de **9** (79,8 mg, 21 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (9): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.31-5.25 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.14 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H),
15 2.32-2.15 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 5H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.41-1.15 (m, 4H), 1.13-1.05 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.94-0.85 (m, 4H).

Ejemplo 6. Síntesis de 10.



Paso 1. Síntesis de A24. A una solución del compuesto

(8S,9S,10R,13S,14S,17S)-17-acetil-10,13-dimetil-
6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-

5 ciclopenta[a]fenantren-3(2H)-ona (**A23**, 30 g, 95,5 mmol) en 3-
Picolina (150 mL) se le añadió Pd/C (10 %, 3,0g) bajo argón.
La suspensión fue desgasificada bajo vacío y purgada con H₂
varias veces. La mezcla fue agitada bajo H₂ (1 atm) a 25 °C
por 12 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1)

10 mostró que el material de partida fue consumido por completo.
La suspensión fue filtrada a través de una gasa de celite y
la gasa fue lavada con EtOAc (200 mL x3). Los filtrados
combinados fueron lavados con HCl (200 mL x 3, 1M), luego se
concentraron hasta el secado para dar

15 (5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-acetil-10,13-
dimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3(2H)-ona
(**A24**, 29 g, 96 %) como un sólido blanco el cual fue usado de
forma directa en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2. Síntesis de A25. A una solución del compuesto 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (**A24**, 120 g, 549 mmol) en tolueno (400 mL) se le añadió una solución de AlMe_3 (137 mL, 274 mmol, 2 M) a temperatura ambiente, momento en el que el gas metano se emitió de forma inmediata. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. Una solución de (5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-acetil-10,13-dimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3(2H)-ona **A24** (29,0 g, 91,7 mmol) en tolueno (300 mL) se añadió a -78 °C bajo nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de la reacción fue agitada por 30 min, luego se añadió MeMgBr (91,3 mL, 274 mmol, 3,0 M) gota a gota a -78 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a esta temperatura por 3 h. La mezcla de la reacción fue desactivada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 mL) a -78 °C. La suspensión fue filtrada y la torta de filtración fue lavada con EtOAc (300 mL x3). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas en Na_2SO_4 , y evaporadas para permitir la obtención del producto crudo. El producto crudo fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EtOAc = 10:1 a 6:1) para permitir la obtención de 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxil-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona **A25** (6,0 g, 16,3 %) como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (**A25**) (400 MHz, CDCl₃) δ 2.54-2.52 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.98-1.63 (m, 4H), 1.49-1.30 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 12H), 0.91 (s, 3H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.58 (s, 3H).

Paso 3. Síntesis de A26. A una solución agitada de
5 (3S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona **A25** (6,0 g, 18,04 mmol) en MeOH (100 mL) se le añadió HBr (0,29 g, 3,61 mmol), luego se añadió Br₂ (1,35 mL, 27,06 mmol) gota a gota. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La TLC mostró que
10 la reacción fue completada. La mezcla fue desactivada a través de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y ajustada a un pH = 7. Luego se añadió agua (200 mL) y el sólido fue precipitado. El sólido fue filtrado y lavado con petróleo (100 mL x2). El sólido fue colectado y secado a través de
15 presión reducida. Se obtuvo 2-bromo-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona **A26** (6,0 g) como un sólido blanco.

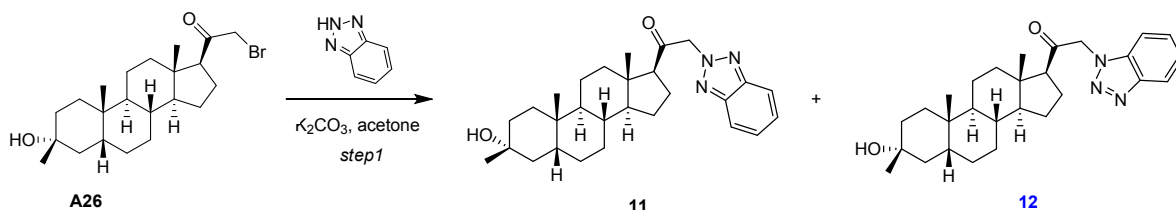
¹H RMN (**A26**) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94-3.87 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.94-1.71 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 8H), 1.26-1.10 (m, 11H), 0.93 (s, 3H), 0.61 (s, 3H).
20

Paso 4. Síntesis de 10. A una mezcla de 2-bromo-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona

(**A26**, 100 mg, 0,24 mmol) y K_2CO_3 (70 mg, 0,48 mmol) en 3 mL de Acetona se le añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo (30 mg, 0,36 mmol) a 25 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a 40 °C por 3 h. La mezcla de la reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado al vacío. El residuo fue purificado a través de una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 a 2/1) para dar el 1-(2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**10**, 25,5 mg, 25 %) como un sólido blanco.

^1H RMN (**10**) (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.03-4.87 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.54-1.35 (m, 8H), 1.33-0.95 (m, 10H), 0.94 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). **LCMS** t_R = 1,268 min en una cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para $C_{26}H_{37}N_3O_2Na$ $[M+Na]^+$ 446, se halló 446.

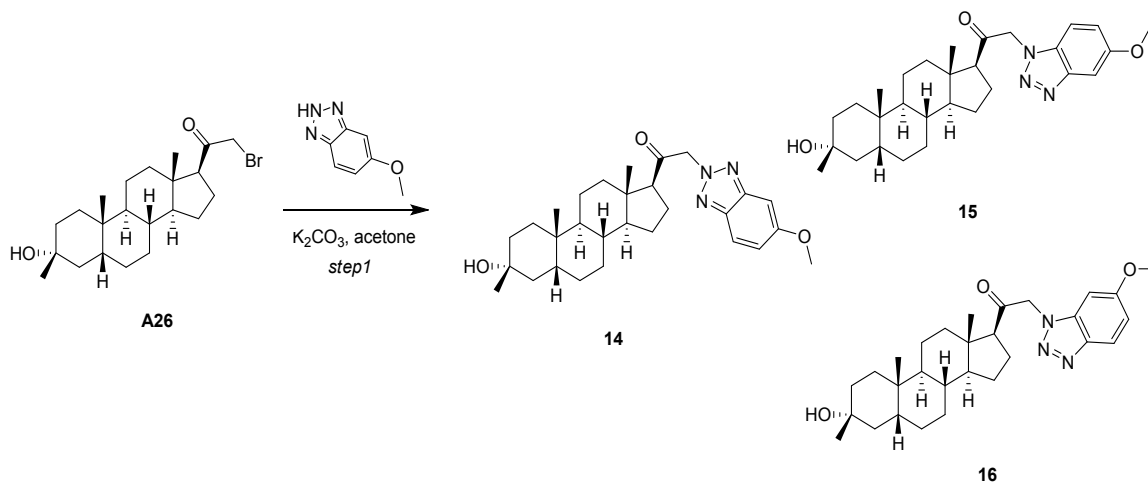
Ejemplo 7. Síntesis de 11 y 12.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4**.

0,93 min en una cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calcd. Para $C_{25}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 414, se halló 414.

Ejemplo 9. Síntesis de 14, 15, y 16.



5

Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

^1H RMN (14): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73–7.71 (m, 1H), 7.07–7.05 (m, 2H), 5.43–5.42 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.64–2.62 (m, 1H), 2.25–2.12 (m, 2H), 1.95–1.63 (m, 5H), 1.53–1.48 (m, 8H), 1.44–1.26 (s, 8H), 1.24–1.06 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,993 min en una cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480, se halló 480.

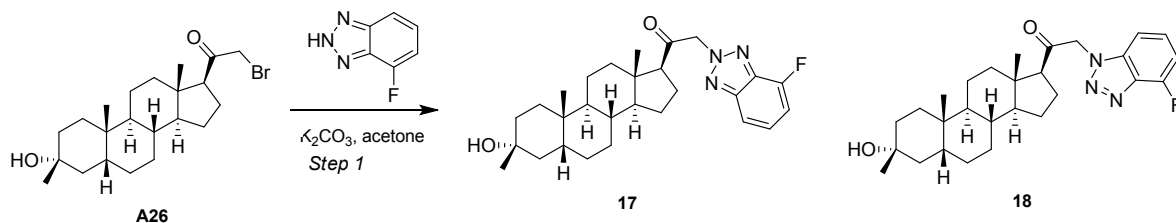
^1H RMN (15): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.21–7.19 (m, 1H), 7.15–7.13 (m, 1H), 5.36–5.35 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.67–2.65 (m, 1H), 2.25–2.10 (m, 2H), 1.95–1.63 (m, 5H), 1.52–1.44 (m, 8H), 1.43–1.26 (m, 8H), 1.22–1.08 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,944 min en una

cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480, se halló 480.

^1H RMN (16): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92-7.90 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02-6.99 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 5.38-5.27 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.95-1.62 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 9H), 1.43-1.26 (m, 8H), 1.22-1.08 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,939$ min en una cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480, se halló 480.

10

Ejemplo 10. Síntesis de 17 y 18.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

^1H RMN (17): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.59-5.50 (m, 2H), 2.67 (d, $J=4$ Hz, 1H), 2.22-1.74 (m, 8H), 1.59-1.44 (m, 8H), 1.27-1.12 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,992$ min en una cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 450[$M+H-18$].

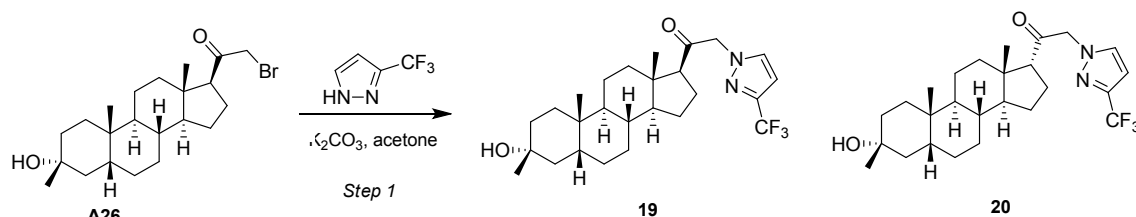
20

^1H RMN (18): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.04 (t, $J=8$ Hz, 1H), 5.47-5.37 (m, 2H), 2.70 (t,

$J=12\text{Hz}$, 1H), 2.21-1.74 (m, 10H), 1.56-1.44 (m, 5H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 1,402$ min en una cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{FN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468, se halló 468.

5

Ejemplo 11. Síntesis de 19 y 20.



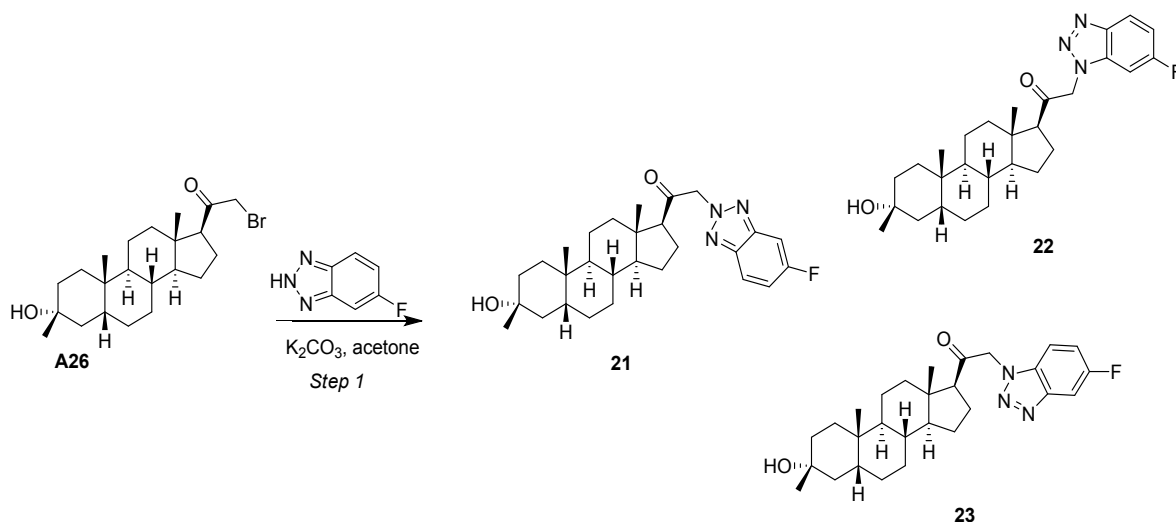
Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el

Ejemplo 5, paso 4.

10 $^1\text{H RMN}$ (19): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 6.58 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 2.59 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 2.06-1.72 (m, 7H), 1.59-1.42 (m, 8H), 1.27-1.07 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 2,667$ min en una cromatografía de 3 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467, se
15 halló 449 $[\text{M}+\text{H}-18]$.

$^1\text{H RMN}$ (20): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 6.60 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.05-4.91 (m, 2H), 2.75 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 1.88-1.80 (m, 8H), 1.57-1.41 (m, 8H), 1.38-0.95 (m, 10H), 0.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 6H). **LCMS** $R_t = 2,687$ min en una cromatografía de 3
20 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467, se halló 449 $[\text{M}+\text{H}-18]$.

Ejemplo 12. Síntesis de 21, 22, y 23.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4**.

5 **^1H RMN (21):** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86–7.84 (m, 1H), 7.46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=20$ Hz, 1H), 5.49–5.44 (m, 2H), 2.64 (t, $J=16$ Hz, 1H), 2.21–1.74 (m, 8H), 1.56–1.43 (m, 7H), 1.33–0.96 (m, 10H), 0.83 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,712 min en una cromatografía de 3 min, 10–80AB, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 450 ($[M+H]^+-18$).

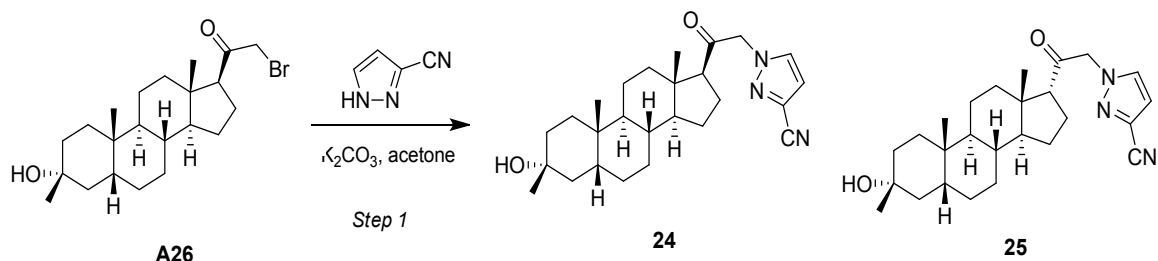
^1H RMN (22): δ 8.05–8.02 (m, 1H), 7.16 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.99–6.96 (m, 1H), 5.43–5.31 (m, 2H), 2.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.17–1.97 (m, 2H), 1.78–1.57 (m, 6H), 1.47–1.42 (m, 6H), 1.28–1.08 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,589 min en una cromatografía de 3 min, 10–80AB, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 468.

^1H RMN (23): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=12$ Hz, 2H), 5.46–5.35 (m, 2H), 2.71 (d, $J=8$ Hz, 1H), 2.16–

1.75 (m, 7H), 1.58-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 9H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,569 min en una cromatografía de 3 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 468.

5

Ejemplo 13. Síntesis de 24 y 25.

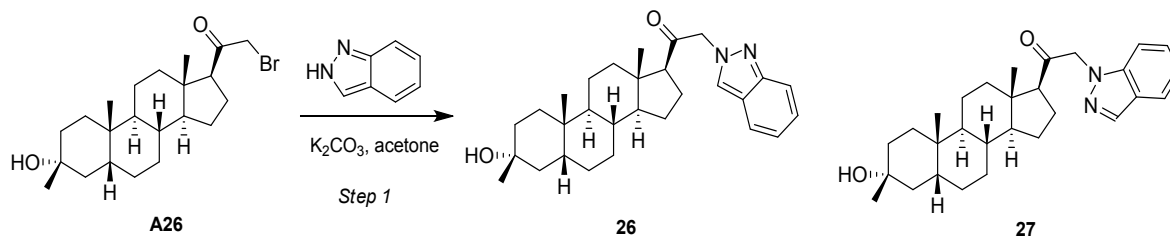


Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4**.

10 **^1H RMN (24):** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.04-4.89 (m, 2H), 2.60 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 2.58-1.72 (m, 8H), 1.58-1.42 (m, 8H), 1.31-1.07 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,385 min en una cromatografía de 3 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para: $C_{26}H_{38}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 424, se halló 406 $[M+H-18]^+$.

15 **^1H RMN (25):** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 6.72 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.09-4.89 (m, 2H), 2.76 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 1.88-1.81 (m, 8H), 1.57-1.41 (m, 8H), 1.38-1.20 (m, 10H), 1.01 (d, $J=48\text{Hz}$, 6H). **LCMS** R_t = 2,415 min en una cromatografía de 3 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para: $C_{26}H_{37}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 424, se halló 446 $[M+23]^+$.

Ejemplo 14. Síntesis de 26 y 27.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el

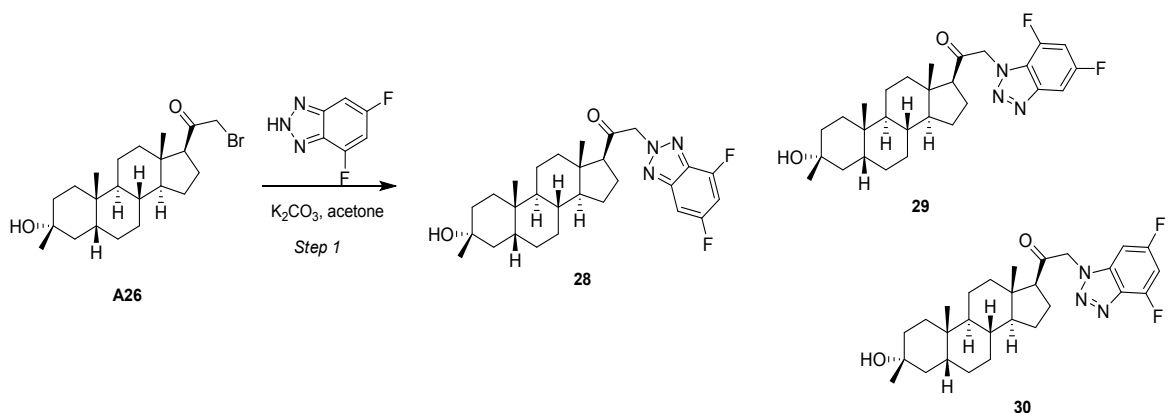
5 Ejemplo 5, paso 4.

¹H RMN (26): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.68 (t, J=20Hz, 2H), 7.29 (d, J=8Hz, 1H), 7.08 (t, J=16Hz, 2H), 5.25-5.14 (m, 2H), 2.63 (d, J=8Hz, 1H), 2.20-1.72 (m, 9H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.26-1.07 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

10 LCMS R_t = 1,194 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ 449, se halló 449.

¹H RMN (27): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (t, J=8Hz, 1H), 7.37 (d, J=8Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 2.61 (t, J=16Hz, 1H), 2.22-1.69 (m, 9H), 1.55-1.42 (m, 7H), 1.26-1.06 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).
15 LCMS R_t = 1,213min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ 449, se halló 449.

Ejemplo 15. Síntesis de 28, 29, y 30.



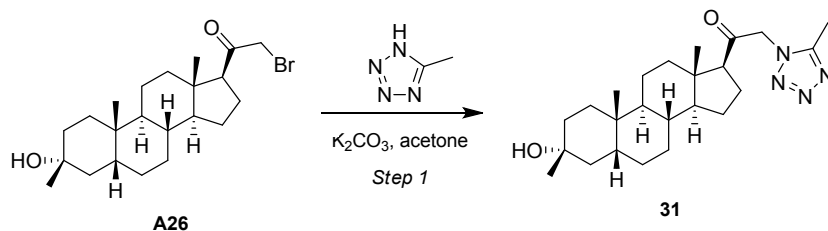
Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

¹H RMN (28): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.91 (t, *J*=20Hz, 1H), 5.55-5.46 (m, 2H), 2.65 (t, *J*=16Hz, 1H), 2.20 - 1.74 (m, 8H), 1.60-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** *R*_t = 2,662 min en una cromatografía de 3 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para la fórmula química: C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 468, se halló 468.

¹H RMN (29): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.00 (t, *J*=8Hz, 1H), 5.52-5.37 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.12 -1.75 (m, 9H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.36-1.10 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** *R*_t = 2,576 min en una cromatografía de 3 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 468, se halló 468.

¹H RMN (30): (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89-6.79 (m, 2H), 5.43-5.31 (m, 2H), 2.70 (t, *J*=16Hz, 1H), 2.22-1.74 (m, 8H), 1.57-1.44 (m, 8H), 1.35-1.08 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** *R*_t = 2,551 min en una cromatografía de 3 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 468, se halló 468.

Ejemplo 16. Síntesis de 31



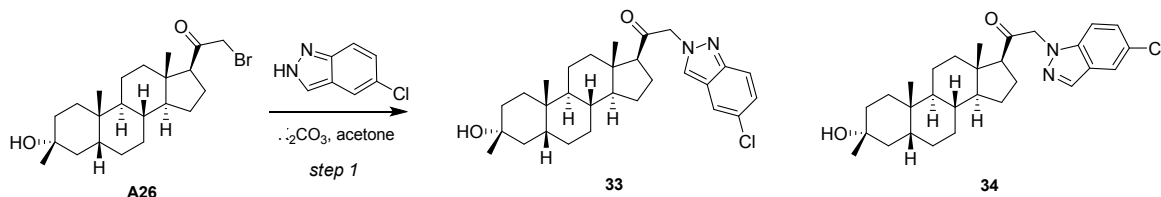
El compuestos del título fué preparado de acuerdo con el

5 Ejemplo 5, paso 4.

¹H RMN (31): (400 MHz, CDCl₃) δ 5.16-5.02(m, 2H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16-1.76 (m, 1H), 1.73-1.55 (m, 7H), 1.51-1.43 (m, 8H), 1.33-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). LCMS R_t = 1,070 min en una cromatografía de 2 min, 30-

10 90AB, MS ESI calcd. Para C₂₄H₃₉N₄O₂ [M+H]⁺ 415, se halló 415.

Ejemplo 17. Síntesis de 33 y 34.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el

Ejemplo 5, paso 4.

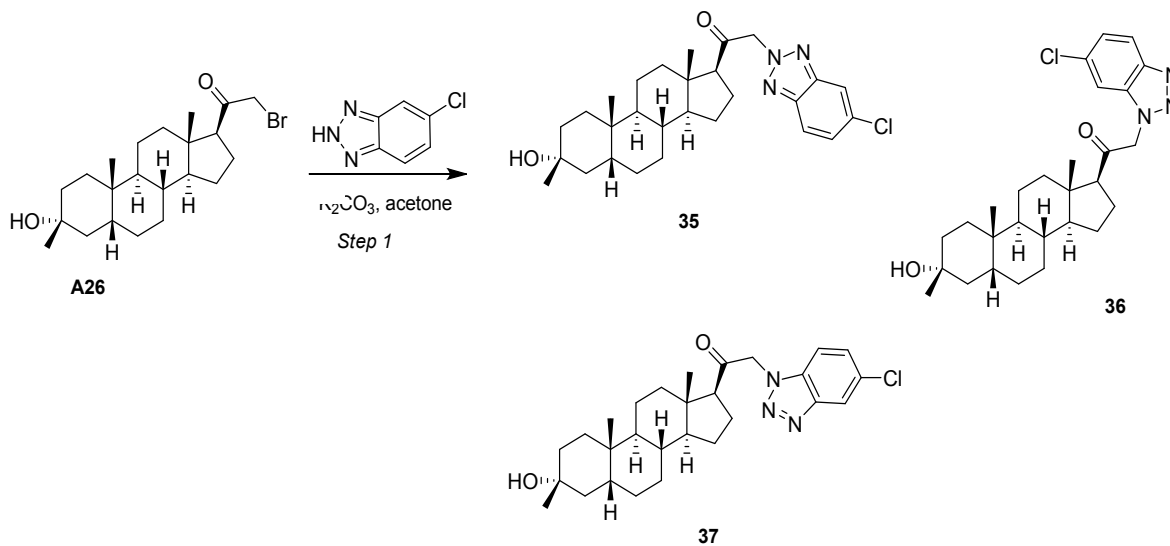
15 ¹H RMN (33): (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s,1H), 7.86 (s,1H), 7.64 (d, J=8Hz, 1H), 7.23 (d, J=8Hz, 1H), 5.55-5.34(m, 2H), 4.28 (s,1H), 2.51 (s,1H), 1.86 -1.47 (m, 7H), 1.40-1.38 (m, 6H), 1.27-1.02 (m, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.61 (s, 3H). LCMS R_t

=1,444 min en una cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{39}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 483, se halló 483.

^1H RMN (34): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 2.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.21-1.95 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 6H), 1.49-1.27 (m, 8H), 1.25-1.08 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). LCMS Rt = 1,476 min en una cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{39}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 483, se halló 483.

10

Ejemplo 18. Síntesis de 35, 36, y 37.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el Ejemplo 5, paso 4.

15 ^1H RMN (35): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.54-5.45 (m, 2H), 2.65 (d, $J=4$ Hz, 1H), 2.23-2.00 (m, 2H), 1.96-1.58 (m, 5H), 1.51-

1.42 (m, 9H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

LCMS R_t = 1,311 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{38}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 484, se halló $[M+H-18]^+$ 466.

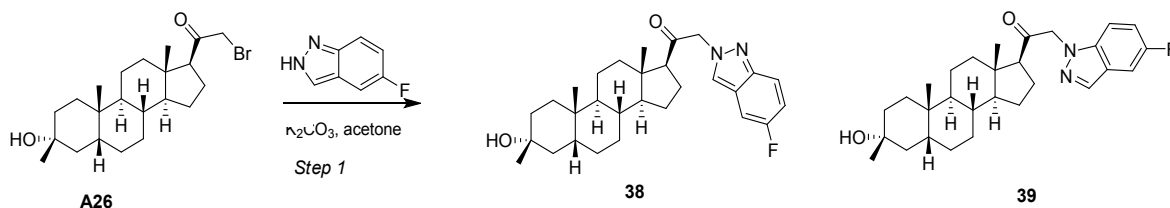
5 **^1H RMN (36):** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 5.44-5.31 (m, 2H), 2.71 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 6H), 1.59-1.52 (m, 9H), 1.44-1.09 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,230 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd.

10 Para $C_{28}H_{38}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 484, se halló 484.

^1H RMN (37): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=20$ Hz, 1H), 5.45-5.34 (m, 2H), 2.70 (d, $J=4$ Hz, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.96-1.74 (m, 6H), 1.56-1.51 (m, 9H), 1.46-1.09 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** R_t =

15 1,261 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{38}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 484, se halló 484.

Ejemplo 19. Síntesis de 38 y 39.



20 Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

¹H RMN (38): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.25 (t, *J*=2.4Hz, 1H), 7.09 (t, *J*=2.4Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 2.64 (t, *J*=8.4, 1H), 2.20-1.54 (m, 8H), 1.48-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

5 **LCMS** *R*_t = 1,145 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para C₃₀H₄₁FN₂O₂ [M+H]⁺ 467, se halló 467.

¹H RMN (39): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=6Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 2.61 (t, *J*=8.8, 1H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 7H), 1.43-1.10

10 (m, 18H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** *R*_t = 1,117 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para C₂₉H₃₉FN₂O₂ [M+H]⁺ 467, se halló 467.

Ejemplo 20. Síntesis de 40.

blanco fue precipitado. El sólido blanco fue filtrado, y lavado con HCl (1 M) (200 mL*3), posteriormente con agua (200 mL*3). El filtrado fue secado por presión reducida para dar **A29** (9,5 g) como un sólido amarillo.

- 5 **Paso 3. Síntesis de A30.** A una solución agitada de colidina (100 mL) se le añadió **A29** (9,5 g, 20 mmol). La mezcla fue agitada a 130 °C por 4 horas. Después de que la TLC mostrara que el material de partida fue consumido, la mezcla fue tratada con H₂SO₄ (500 mL, 10 %) y el sólido fue precipitado.
- 10 El sólido fue filtrado y el residuo fue lavado con H₂SO₄ (200 mL*3), y se concentró para dar **A30** (6 g) como un sólido amarillo.

- Paso 4. Síntesis de A31.** A una solución de **A30** (6 g, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se le añadió m-CPBA (6,8 g, 39,6
- 15 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla fue agitada a 0 °C por 1 hora, luego a 15 °C por 12 horas. La solución fue lavada de forma sucesiva con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (50 mL) y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (200 mL), secada en NaSO₄, filtrada y evaporada hasta el secado. La
- 20 purificación se llevó a cabo por flash a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1) para dar el **A31** (0,92 g) y la mezcla (2,5 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (A31): (400 MHz, CDCl₃) δ 3.19–3.11 (m, 2H), 2.58–2.50 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08–1.82 (m, 3H), 1.70–1.08 (m, 17H), 0.90–0.82 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.72–0.63 (m, 1H), 0.59 (s, 3H).

5 **Paso 5. Síntesis de A32.** A una solución de **A31** (1 g, 3,16 mmol) en EtOH (20 mL) se le añadieron 12 gotas de ácido sulfúrico humeante. La mezcla fue agitada a 19 °C por 3 h, la mezcla de la reacción fue desactivada con NaHCO₃ acuoso y evaporada hasta un volumen bajo. La mezcla fue tratada con
10 agua y extraída con EtOAc (50 mL*3). La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada en Na₂SO₄, filtrada y evaporada para dar el **A32** (0,95 g) como un sólido blanco.

Paso 6. Síntesis de A33. A una solución de **A32** (0,95 g, 2,6 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadieron HBr acuoso (0,2 mL, 48
15 % en agua) y Br₂ (0,5 g, 3,14 mmol). La mezcla fue agitada a 19 °C por 2 h. Posteriormente, la mezcla fue desactivada con NH₄Cl acuoso saturado (20 mL). La mezcla fue concentrada, se le añadió agua (50 mL) y fue extraída con EtOAc (50 mL*3). La fase orgánica fue secada en Na₂SO₄ y concentrada para dar un
20 producto crudo. El residuo fue purificado a través de una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 13:1) para dar el **A33** (500 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95–3.88 (m, 3H), 3.60–3.52 (m, 1H), 3.45–3.37 (m, 2H), 2.83–2.78 (m, 1H), 2.23–2.13 (m, 1H),

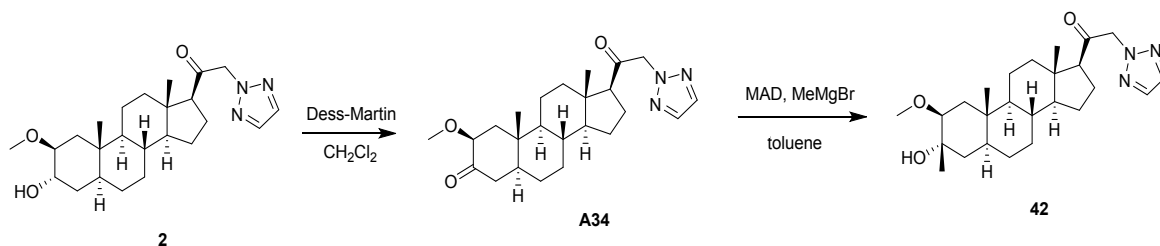
1.94-1.78 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 4H), 1.44-1.12 (m, 14H),
0.96 -0.89 (m, 4H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.62 (s, 3H)

Paso 7. Síntesis de 40. A una solución de K_2CO_3 (94 mg, 0,66 mmol) en DMF (8 mL) se le añadió etil 1H-pirazol-3-
5 carboxilato (158 mg, 1,12 mmol). La mezcla fue agitada a 20 °C por 0,5 h bajo N_2 . Luego a la mezcla se le añadió una solución de **A33** (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (4 mL), y fue agitada a 20 °C por 3 h. La mezcla fue diluida con EtOAc (50 mL), lavada con salmuera (50 mL*3) y la capa orgánica fue
10 secada en Na_2SO_4 anhidro, y luego concentrada para dar un producto crudo. Se realizó una purificación a través de una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para dar el **40** (45 mg) como un sólido amarillo.

^1H RMN (40): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.87
15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 3H), 4.40 (dd, J =7.6 Hz, J =14.8 Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.90 -1.61 (m, 6H), 1.52-1.15 (m, 17H), 1.03 -0.92 (m, 4H), 0.82-0.72 (m, 1H), 0.66 (s, 3H)

20

Ejemplo 21. Síntesis de 42.



Paso 1. Síntesis de A34. A una solución de **2** (60 mg, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se le añadió reactivo de Dess-Martin (0,12 g, 0,28 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a 30 °C por 1,5 h. Después de que la TLC mostrara que el material de partida fue consumido por completo, la mezcla fue desactivada con una mezcla de NaHCO_3 acuoso y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (5 mL). La mezcla fue extraída con CH_2Cl_2 (15 mL). La capa orgánica fue lavada con salmuera (8 mL x2), secada en Na_2SO_4 y concentrada al vacío. El residuo fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para dar **A34** (27,2 mg) como un sólido blanco.

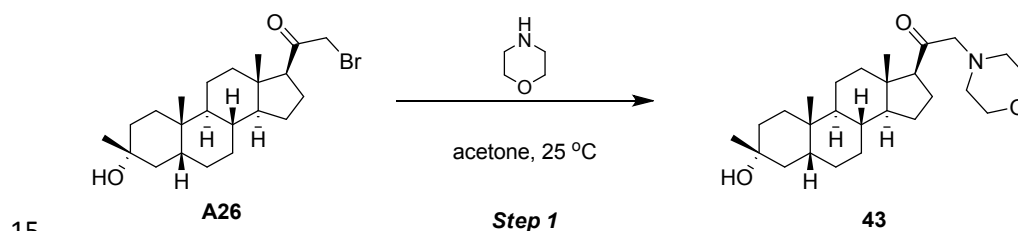
^1H RMN (A34): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (s, 2H), 5.30–5.18 (m, 2H), 3.66–3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.64–2.52 (m, 2H), 2.23–2.03 (m, 4H), 1.76–1.68 (m, 4H), 1.48–1.15 (m, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.97–0.88 (m, 1H), 0.82–0.75 (m, 1H), 0.71 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de 42. A una solución agitada de MAD (182,2 mg, 0,56 mmol) en 5 mL de tolueno se le añadió una solución de **A34** (0,1 g, 0,24 mmol) en tolueno (15 mL) gota a gota a -78 °C durante un período de 1 h bajo nitrógeno. Después de una agitación a la misma temperatura por 0,5 h, se

añadió una solución de MeMgBr (0,52 mL, 1,4 mmol) gota a gota a -78 °C. La reacción fue calentada a -40 °C y agitada por 3 h. Después de que la TLC mostrara que la reacción fue completada, la reacción fue vertida en NH₄Cl acuoso y fue extraída con EtOAc (30 mL). La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄, filtrada y concentrada al vacío. El producto fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (PE/EA = 15/1 a 10/1) para dar **42** (40 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (42): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.31-5.16 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.22-1.95 (m, 3H), 1.45-1.11 (m, 16H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.83 - 0.874 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)

Ejemplo 22. Síntesis de 43.



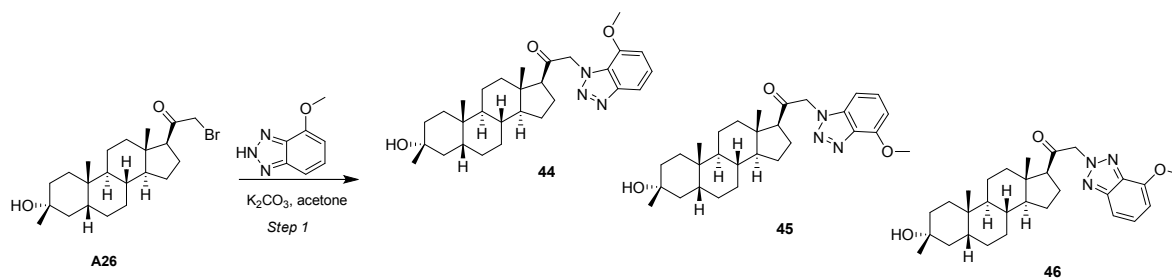
A una solución de **A26** (500 mg, 1,21 mmol) en acetona (5 mL) se le añadió morfolina (500 mg, 5,73 mmol). Después de agitar a 25 °C por 2 h, la TLC mostró que la reacción fue completada. A la mezcla de la reacción se le añadió agua (2 mL), y fue extraída con EtOAc (20 mL*2). La capa orgánica combinada fue lavada con agua (10 mL), secada en Na₂SO₄, y concentrada bajo vacío para dar 1-

20

((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-morfolinoetanona (0,47 g) como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (43): (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 1H),
 5 3.21-3.11 (m, 2H), 2.62-2.45 (m, 5H), 2.22-2.10 (m, 1H),
 2.00-1.05 (m, 25H), 0.93 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). LCMS R_t =
 0,973 min en una cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. Para C₂₆H₄₄NO₃ [M+H]⁺ 418, se halló 418.

10 Ejemplo 23. Síntesis de 44, 45, y 46.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el
Ejemplo 5, paso 4.

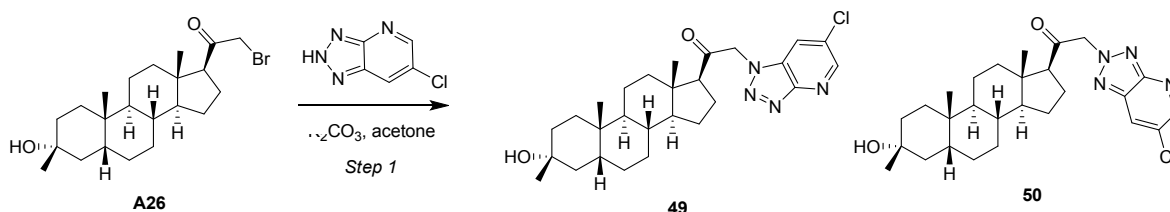
¹H RMN (44): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J=8Hz, 1H), 7.23 (d,
 15 J=8.4Hz, 1H), 6.76 (d, J=8Hz, 1H), 5.58 (d, J=1.6Hz, 2H),
 3.89 (s, 3H), 2.66 (t, J=8.4, 1H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.78-
 1.57 (m, 5H), 1.46-1.41 (m, 7H), 1.27-1.09 (m, 7H), 0.97 (s,
 3H), 071 (s, 3H). LCMS R_t = 0,943 min en una cromatografía
 de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ 480,
 20 se halló 480

5H), 1.45-1.07 (m, 19H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,214 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{39}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 483, se halló 483.

^1H RMN (48): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.14-5.04 (m, 2H), 2.64 (t, $J=8.4$, 1H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.73 -1.52 (m, 6H), 1.48-1.11 (m, 18H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,239 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB; MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{39}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 483, se halló 483.

10

Ejemplo 25. Síntesis de 49 y 50.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

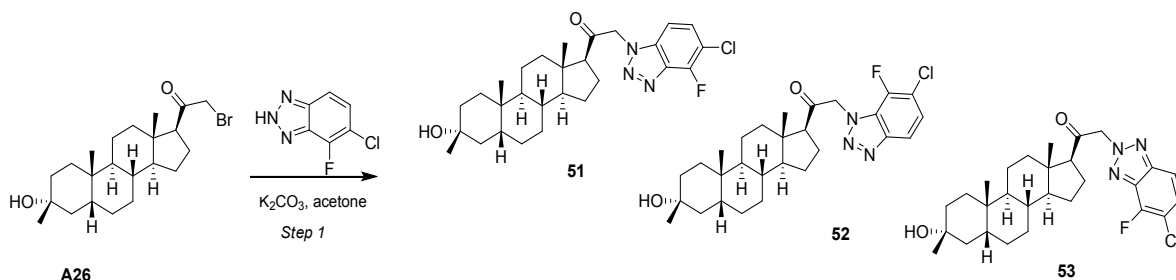
^1H RMN (49): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, $J=2$, 1H), 7.76 (d, $J=2$, 1H), 5.51-5.34 (m, 2H), 2.73 (t, $J=8.8$, 1H), 2.21-1.97 (m, 2H), 1.78 -1.54 (m, 5H), 1.47-1.30 (m, 9H), 1.28-1.09 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,137 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para $C_{27}H_{37}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 485, se halló 467 $[M+H-18]^+$

^1H RMN (50): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, $J=2$, 1H), 8.22 (d, $J=2$, 1H), 5.59-5.49 (m, 2H), 2.66 (t, $J=8.4$, 1H), 2.17-1.96

(m, 2H), 1.73 -1.53 (m, 6H), 1.45-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,977 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $C_{27}H_{37}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 485, se halló 467 $[M+H-18]^+$

5

Ejemplo 26. Síntesis de 51, 52 y 53.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4**.

10 **^1H RMN (51):** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.45 (m, 1H), 7.06 (d, $J=8.2$, 1H), 5.47-5.35 (m, 2H), 2.71 (d, $J=8.8$, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.87 -1.55 (m, 7H), 1.46-1.44 (m, 6H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,234 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para

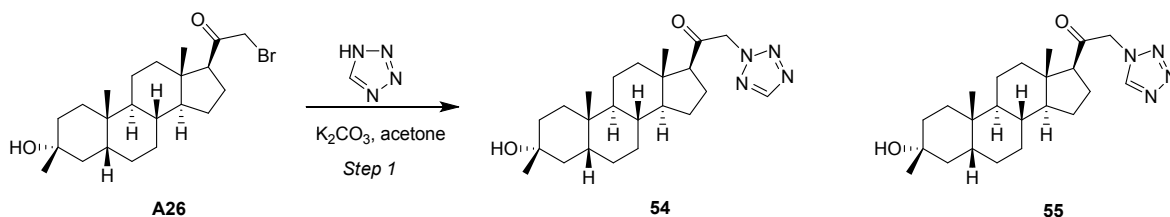
15 $C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$ $[M+H]^+$ 502, se halló 502.

^1H RMN (52) (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, $J=8.8$, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.72 (d, $J=8.4$, 1H), 2.20-1.97 (m, 2H), 1.84 -1.55 (m, 7H), 1.47-1.44 (m, 6H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,013 min en una

20 cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$ $[M+H]^+$ 502, se halló 502.

¹H RMN (53): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (t, *J*=8.8, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 5.57-5.48 (m, 2H), 2.65 (t, *J*=8.8, 1H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.77-1.57 (m, 6H), 1.45-1.43 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). LCMS *R*_t = 1,310 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₈H₃₇ClFN₃O₂ [M+H]⁺ 502, se halló 484[M+H-18]⁺.

Ejemplo 27. Síntesis de 54 y 55.

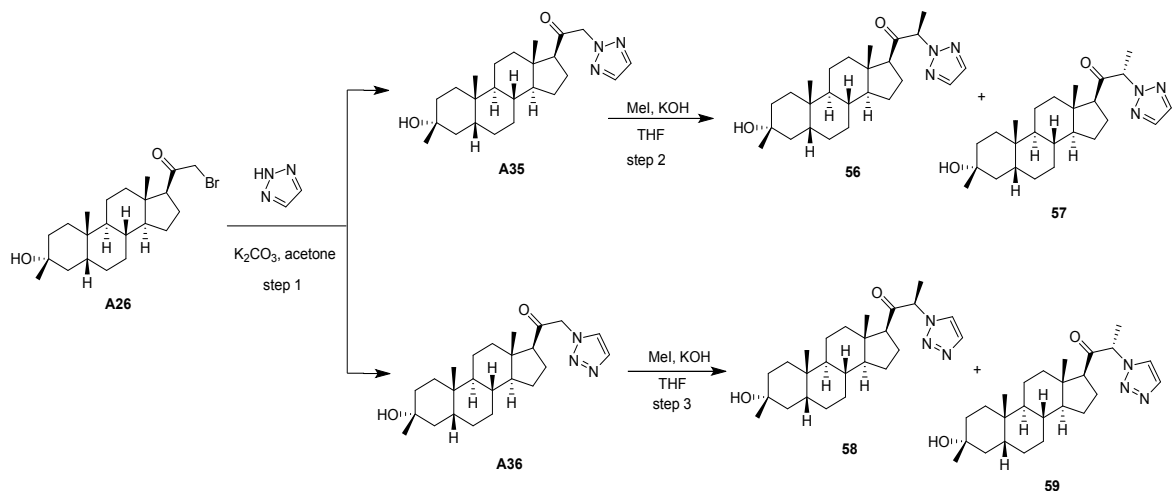


Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

¹H RMN (54): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.63 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 2.19-1.54 (m, 8H), 1.50-1.43 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). LCMS *R*_t = 0,899 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para C₂₃H₃₆N₄O₂ [M+H]⁺ 401, se halló [M+H-18]⁺ 383

¹H RMN (55): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 5.33-5.16 (m, 2H), 2.67 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 2.20-1.54 (m, 8H), 1.51-1.43 (m, 8H), 1.31-1.09 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). LCMS *R*_t = 0,8827 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para C₂₃H₃₆N₄O₂ [M+H]⁺ 401, se halló [M+H-18]⁺ 383

Ejemplo 28. Síntesis de 56, 57, 58, y 59.



Paso 1. Síntesis de A35 y A36. A una solución de **A26** (300 mg, 729 μmol , 1,00 eq) en acetona (5 mL) se le añadió K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol, 2,0 eq) y 2H-1,2,3-triazol (60,3 mg, 874 μmol , 1,2 eq) a 25 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a 25 °C por 16 hrs. Posteriormente, la TLC mostró que el material desapareció. La mezcla fue diluida con agua (20 mL) y extraída con EA (30 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (30 mL), secadas en Na_2SO_4 y concentradas al vacío. El residuo fue purificado a través de una cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de tamaño de malla de 100 a 200, éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1 a EA) para permitir la obtención de 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etanona (120 mg, 285 μmol) y 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-

1,2,3-triazol-1-il)etanona (130 mg, 309 μmol) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (A35): (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 2H), 5.28-5.19 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

5 **^1H RMN (A36):** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 5.29-5.11 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de 56 y 57. A una solución de **A35** (120 mg, 300 μmol , 1,00 eq) y KOH (33,6 mg, 600 μmol , 2 eq) en THF
10 (4,00 mL) se le añadió CH_3I (51 mg, 360 μmol , 1,2 eq). La mezcla fue agitada a 25 °C por 3 hrs. La TLC mostró que el material desapareció. La reacción fue desactivada con agua y extraída con EA (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera y secada en Na_2SO_4 , filtrada y concentrada
15 para dar un producto crudo. El residuo fue purificado a través de HPLC preparativa (HCl al 0,5 %) para permitir la obtención de (R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxil-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-1-ona (21 mg, 49,7 μmol)
20 y (S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-1-ona (30 mg, 72,5 μmol) como un sólido blanco.

¹H RMN (56): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 5.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.58-1.50 (m, 5H), 1.49-1.25 (m, 8H), 1.24-1.07 (m, 9H), 1.04-1.00 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,945 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 414, se halló 396([M+H-18]

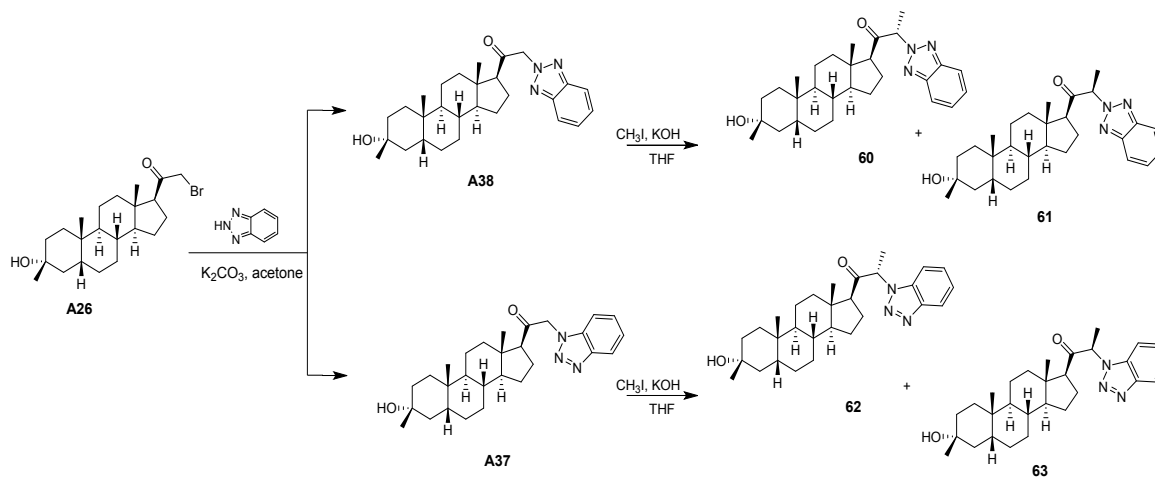
¹H RMN (57): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 2H), 5.40 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.95-1.66 (m, 5H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.55-1.25 (m, 10H), 1.42-1.00 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,927 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para C₂₅H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 414, se halló 396([M+H-18] +

Paso 3. Síntesis de 58 y 59. A una solución de **A36** (130 mg, 325 umol, 1,00 eq) y KOH (36,4 mg, 650 umol, 2 eq) en THF (5,00 mL) se le añadió CH₃I (55,3 mg, 390 umol, 1,2 eq). La mezcla fue agitada a 25 °C por 3 hrs. La TLC mostró que el material desapareció. La reacción fue desactivada con agua y extraída con EA (2*30 mL); la fase orgánica combinada fue lavada con salmuera y secada en Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar un producto crudo. El residuo fue purificado a través de HPLC preparativa (HCl al 0,5 %) para permitir la obtención de (R)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (41,5 mg, 98,5 umol)

y (S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (24,5 mg, 58,5 μ mol) como un sólido blanco.

- 5 **^1H RMN (58):** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.47 (q, J = 7.6Hz, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 9H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.94 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,054 min en una cromatografía de 2 min, MS
- 10 ESI calcd. Para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414, se halló 396($[\text{M}+\text{H}-18]$
- ^1H RMN (59):** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.64 (q, J = 7.2Hz, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.58-1.43 (m, 9H), 1.40-1.00 (m, 10H), 0.93 (s, 3H), 0.51 (s, 3H). **LCMS** R_t =
- 15 1,012 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414, se halló 396($[\text{M}+\text{H}-18]$

Ejemplo 29. Síntesis de 60, 61, 62, y 63.



Paso 7. Síntesis de A37 y A38. A una solución de **A26** (400 mg, 972 μmol) en acetona (5 mL) se le añadieron K_2CO_3 (268 mg, 1,94 mmol) y 2H-benzo[d][1,2,3]triazol (138 mg, 1,16 mmol) a 25 $^\circ\text{C}$. La mezcla de la reacción fue agitada at 25 $^\circ\text{C}$ por 16 hrs. Posteriormente, la TLC mostró que el material desapareció y la mezcla fue diluida con agua (20 mL) y la mezcla fue extraída con EA (20 mL $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (30 mL), secadas en Na_2SO_4 y concentradas al vacío. El residuo fue purificado a través de una cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de tamaño de malla de 100 a 200, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para permitir la obtención de 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (95,0 mg, 211 μmol) y 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-

trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona
(290,0 mg, 612 umol) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (A37): 400MHz δ 7.87 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.4\text{Hz}$, 2H),
7.39 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.8\text{Hz}$, 2H), 5.52-5.51 (m, 2H),
5 2.65-2.63 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

¹H RMN (A38): 400MHz δ 8.09 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.47 (m,
1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 5.42-5.41 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H),
0.96 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

Paso 7. Síntesis de 60 y 61. A una solución de **A38** (95 mg,
10 211 umol) y KOH (23,6 mg, 422 umol) en THF (3,00 mL) se le
añadió CH₃I (35,9 mg, 253 umol). La mezcla fue agitada a 25
°C por 16 hrs. La TLC mostró que el material desapareció.

Posteriormente, la reacción fue desactivada con agua y
extraída con EA (2*20 mL); la fase orgánica combinada fue
15 lavada con salmuera y secada en Na₂SO₄, filtrada y concentrada
para dar un producto crudo. El residuo fue purificado a
través de HPLC preparativa (HCl al 0,5 %) para permitir la
obtención de (R)-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-
((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-
20 trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-
1-ona (9,4 mg, 20,0 umol) y (S)-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-
2-il)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-
trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-
1-ona (15,2 mg, 32,4 umol) como un sólido blanco.

¹H RMN (60): 400MHz δ 7.88 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.40 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.8\text{Hz}$, 2H), 5.74-5.68 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.25-2.1 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.60-1.29 (m, 10H), 1.28-1.25 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,997$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464, se halló 446($[\text{M}+\text{H}-18]$)

¹H RMN (61): 400MHz δ 7.88 (dd, $J_1 = 2.8\text{Hz}$, $J_2 = 6.4\text{Hz}$, 2H), 7.42 (dd, $J_1 = 3.2\text{Hz}$, $J_2 = 6.4\text{Hz}$, 2H), 5.54-5.49 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 1.95-1.50 (m, 8H), 1.48-1.30 (m, 8H), 1.28-1.15 (m, 9H), 1.13-1.04 (m, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)

LCMS $R_t = 1,006$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464, se halló 446($[\text{M}+\text{H}-18]$)

Paso 7. Síntesis de 62 y 63. A una solución de **A37** (290 mg, 6444 μmol , 1,00 eq) y KOH (71,8 mg, 1280 μmol , 2 eq) en THF (6,00 mL) se le añadió CH_3I (109 mg, 772 μmol , 1,2 eq). La mezcla fue agitada a 25 °C por 3 hrs. La TLC mostró que el material desapareció. Posteriormente, la reacción fue desactivada con agua y extraída con EA (2*30 mL), la fase orgánica combinada fue lavada con salmuera y secada en Na_2SO_4 , filtrada y concentrada para dar un producto crudo. El residuo fue purificado a través de HPLC preparativa (HCl al 0,5 %) para permitir la obtención de (R)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5R,8R,9S, 10S,13S,14S,17S)-

3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-

ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-1-ona (41 mg, 84,7 umol)

y (S)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-

((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-

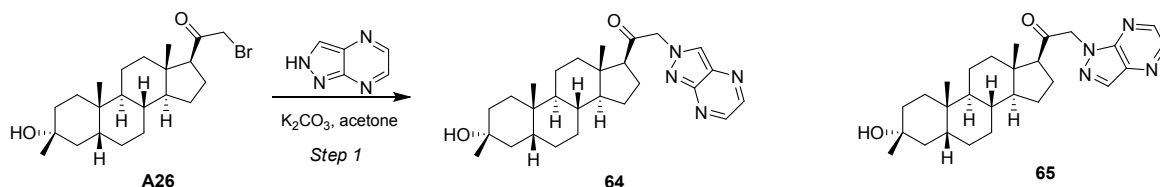
5 trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-1-ona (47,5 mg, 100 umol) como un sólido blanco.

¹H RMN (62): 400MHz δ 8.09 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 5.81-5.79 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 8H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 8H), 1.24-1.00 (m, 11H), 0.93 (s, 3H), 0.61 (s, 3H). LCMS t_R = 1,161 min en una cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₁N₃O₂ [M+H]⁺ 464, se halló 446([M+H-18]

¹H RMN (63): 400MHz δ 8.10 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 5.64-5.58 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.77-1.57 (m, 7H), 1.50-1.25 (m, 10H), 1.25-1.10 (m, 8H), 1.24-1.03 (m, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). LCMS R_t = 1,186 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₁N₃O₂ [M+H]⁺ 464, se halló 446([M+H-18]

20

Ejemplo 30. Síntesis de 64 y 65.



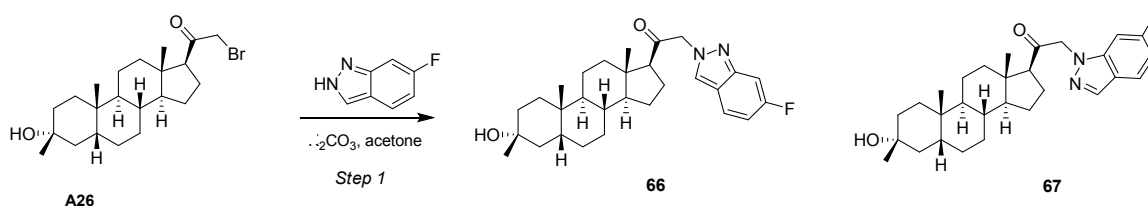
Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

¹H RMN (64): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 5.37-5.21 (m, 2H), 2.70 (t, J=8.4, 1H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.77 -1.58 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,937 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₇H₃₈N₄O₂ [M+H]⁺ 451, se halló 473 [M+23]⁺.

¹H RMN (65): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.44 (d, J=2Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 5.36-5.25 (m, 2H), 2.70 (t, J=8.4, 1H), 2.24-1.87 (m, 2H), 1.74 -1.54 (m, 6H), 1.46-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,916 min en una cromatografía de 1,5 min, para C₂₇H₃₈N₄O₂ [M+H]⁺ 451, se halló 451.

15

Ejemplo 31. Síntesis de 66 y 67.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

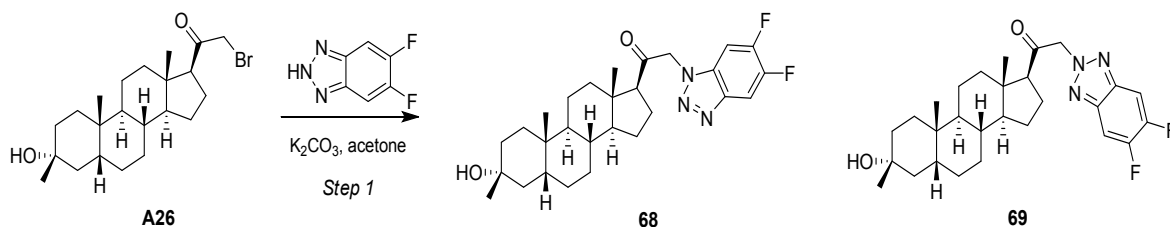
¹H RMN (66): (400 MHz, CDCl₃) 7.94 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.90 (t, J=8Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.95 -1.54 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 8H),

1.27-1.08 (m, 10H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,949 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $C_{30}H_{41}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 467, se halló 467.

^1H RMN (67): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 1H), 5.12-5.03 (m, 2H), 2.62 (t, $J=9.2$, 1H), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 6H), 1.47-1.43 (m, 8H), 1.27-1.07 (m, 10H), 0.73 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,151 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{39}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 467, se halló 467.

10

Ejemplo 32. Síntesis de 68 y 69.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

^1H RMN (68): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (t, $J=8.4$, 1H), 7.12 (t, $J=8$, 1H), 5.44-5.31 (m, 2H), 2.72 (t, $J=8.4$, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 7H), 1.43-1.27 (m, 5H), 1.12-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,968 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ 486, se halló 486.

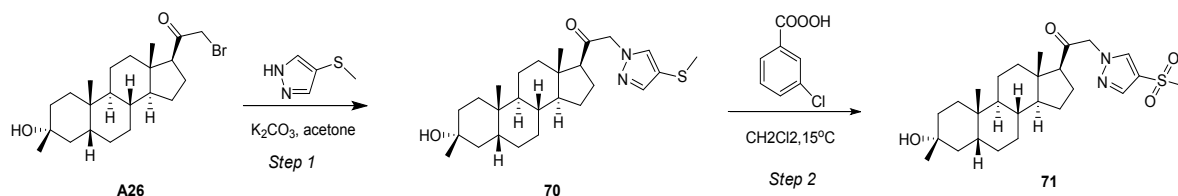
20

^1H RMN (69): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (t, $J=8$ Hz, 2H), 5.52-5.42 (m, 2H), 2.64 (t, $J=9.2$, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.87-1.53

(m, 6H), 1.47-1.43 (m, 9H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,004 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ 486, se halló $[M+H-18]^+$ 468.

5

Ejemplo 33. Síntesis de 70 y 71.



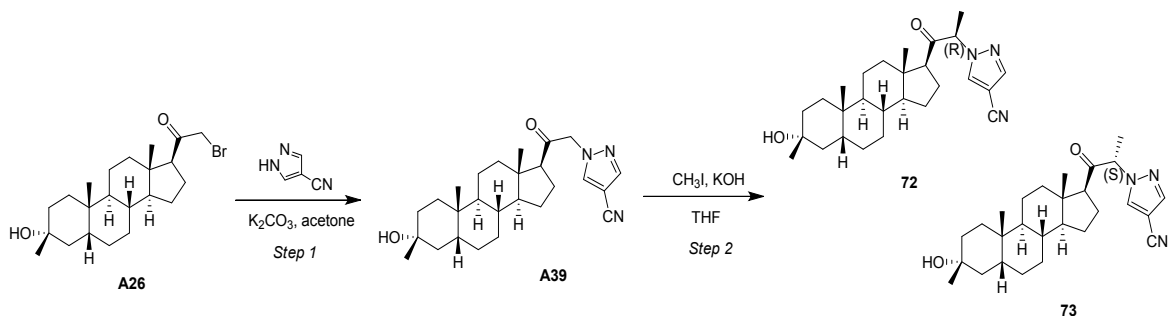
Paso 1. Síntesis de 70. A una solución de **A26** (300 mg, 0,729 mmol) en acetona (2 mL) se le añadió 4-(metiltio)-1H-piridina (247 mg, 2,17 mmol), la cual fue seguida por K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol). La mezcla resultante de la reacción fue agitada a 40 °C por 16 horas, momento en el cual la LCMS indicó que el material de partida fue consumido por completo. La mezcla fue diluida con agua (10 mL) y luego extraída con EtOAc (8 mL*3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas para dar un residuo, el cual fue purificado a través de HPLC.

Paso 2. Síntesis de 71. A una solución de **70** (25 mg, 56,2 μ mol) en 2 mL de CH_2Cl_2 se le añadió m-CPBA (24,1 mg, 140 μ mol) a 25 °C. La mezcla de la reacción fue agitada por 3 h a la misma temperatura. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1, PMA) mostró que la reacción fue completada. La

mezcla de la reacción fue vertida en Na₂S₂O₃ acuoso saturado y extraída con CH₂Cl₂ (10 mL x2). Las capas orgánicas fueron lavadas con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL), salmuera (10 mL), secadas en Na₂SO₄ anhidro y concentradas al vacío. El residuo
5 fue purificado a través de una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 - 1/2) para dar **71** (17,3 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (**71**): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.04-4.89 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.62 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.19-
10 1.52 (m, 7H), 1.47-1.43 (m, 9H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). LCMS R_t = 1,265 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para la fórmula química: C₂₆H₄₀N₂O₄S [M+H]⁺ 477, se halló [M+H-18]⁺ 459.

15 Ejemplo 34. Síntesis de **72** y **73**.



Paso 1. Síntesis de A39. A una solución de **A26** (300 mg, 729
umol, 1,00 Eq) en acetona (5 mL) se le añadieron K₂CO₃ (200
mg, 1,45 mmol, 2,0 Eq) y 1H-pirazol-4-carbonitrilo (81,3 mg,
20 874 umol, 1,2 Eq) a 25 °C. La mezcla de la reacción fue
agitada a 25 °C por 16 hrs. Posteriormente, la TLC mostró

que el material desapareció. La mezcla fue diluida con agua (20 mL) y extraída con EA (30 mL×2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (30 mL), secadas en Na₂SO₄ y concentradas al vacío. El residuo fue purificado a
5 través de una cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de tamaño de malla de 100 a 200, éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para permitir la obtención de **A39** (245 mg, 549 umol) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (**A39**): 400MHz δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.04-4.88
10 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

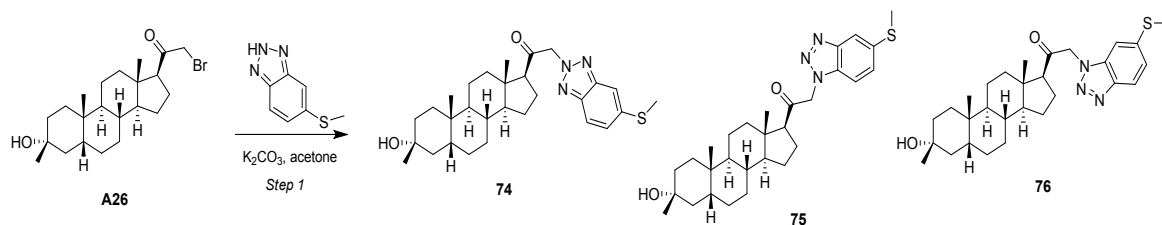
Paso 2. Síntesis de 72 y 73. A una solución de **A39** (150 mg, 354 umol, 1,00 eq) y KOH (39,7 mg, 708 umol, 2 eq) en THF (4,00 mL) se le añadió CH₃I (60,1 mg, 424 umol, 1,2 eq). La mezcla fue agitada a 25 °C por 3 hrs. La TLC mostró que el
15 material desapareció. La reacción fue desactivada con agua y extraída con EA (2×30 mL), la fase orgánica combinada fue lavada con salmuera y secada en Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar un producto crudo. El residuo fue purificado a través de HPLC preparativa (HCl al 0,5 %) para permitir la
20 obtención de 65 mg (P1 y P2, mezcla) de producto. El producto de la mezcla fue purificado a través de SFC (NH₄OH al 0,2 %) para permitir la obtención de 1-((R)-1-((3R, 5R, 8R, 9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-1-

oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (20 mg, 45,5 umol)
y 1-((S)-1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi -3,10,13-
trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-1-
oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (35 mg, 79,9 umol)
5 como un sólido blanco.

¹H RMN (72): 400MHz δ 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.26 (q, *J*
= 7.6 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.18-2.16 (m, 2H), 2.00-
1.72 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 10H), 1.43-
1.02 (m, 11H), 0.94 (s, 3H), 0.55 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,122
10 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para
C₂₇H₃₉N₃O₂ [M+H-18]⁺ 420, se halló 460 ([M+23]

¹H RMN (73): 400MHz δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.04 (q, *J*
= 7.6 Hz, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.92-
1.88 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 8H), 1.27-1.06
15 (m, 11H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,132 min en
una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₇H₃₉N₃O₂ [M+H-
18]⁺ 420, se halló 460 ([M+Na]⁺.

Ejemplo 35. Síntesis de 74, 75, y 76



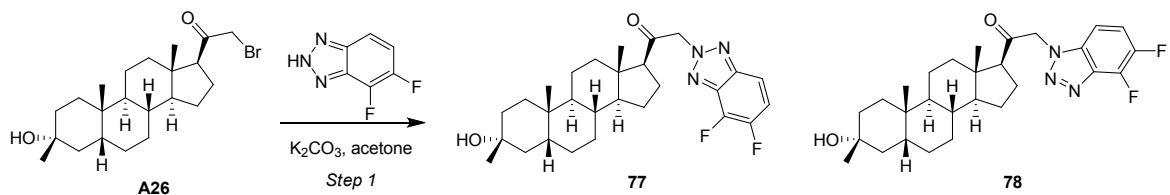
Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el
Ejemplo 5, paso 4.

¹H RMN (74) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (d, J=1.6Hz, 1H) 5.51-5.41 (m, 2H), 2.63 (t, J=8.4, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 5H), 1.54-1.42 (m, 9H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,468 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₁N₃O₂S [M+H]⁺ 496, se halló 478[M+H-18]⁺.

¹H RMN (75) (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H) 5.42-5.32 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.96-1.52 (m, 7H), 1.45-1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 11H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,963 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₁N₃O₂S [M+H]⁺ 496, se halló 496.

¹H RMN (76): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 2.69 (t, J=8.8, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 8H), 1.51-1.27 (m, 6H), 1.24-1.08 (m, 12H), 0.96 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,160 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₁N₃O₂S [M+H]⁺ 496, se halló 496.

20 Ejemplo 36. Síntesis de 77 y 78.



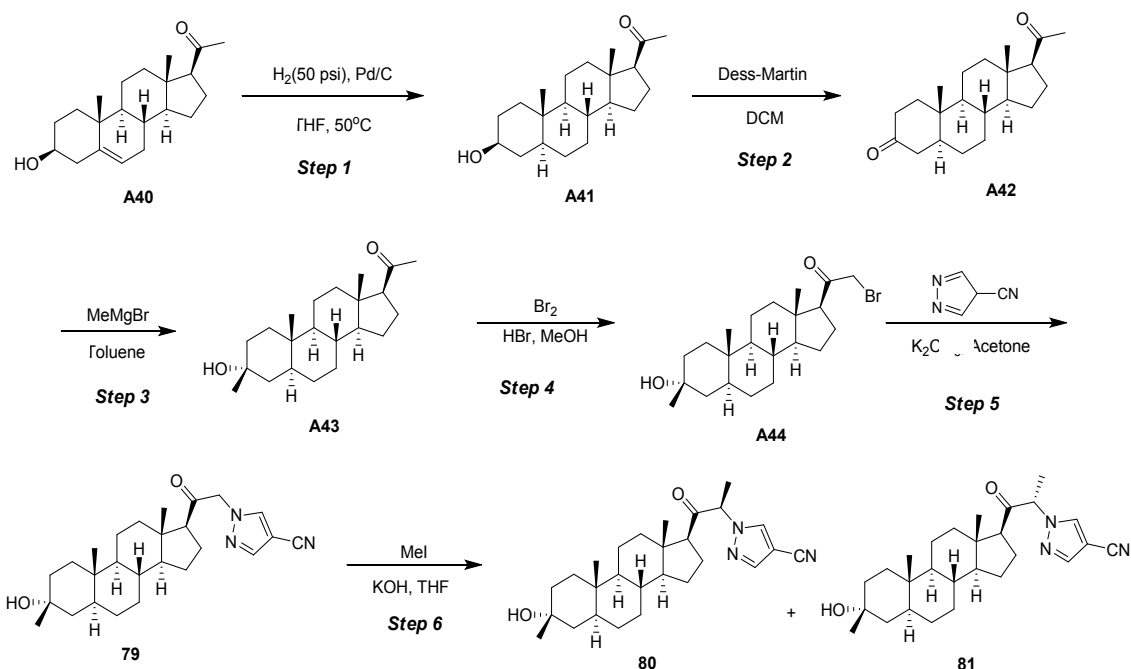
Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

¹H RMN (77): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.46-5.35 (m, 2H), 2.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.76-1.54 (m, 5H), 1.45-1.30 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). LCMS R_t = 0,973 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 468, se halló 468.

¹H RMN (78): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.46-5.35 (m, 2H), 2.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 6H), 1.46-1.43 (m, 6H), 1.27-1.09 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). LCMS R_t = 1,252 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 468, se halló 468.

15

Ejemplo 37. Síntesis de 79, 80, y 81.



Paso 1. Síntesis de A41. A una solución de **A40** (21 g, 66,3 mmol) en THF (300 mL) se le añadió Pd/C (seco, al 10 %, 2,1 g). Después de desgasificar tres veces con H_2 , la mezcla de la reacción fue agitada por 16 h a 50 °C en una atmósfera de H_2 (50 psi). Cuando la H RMN mostró que el material de partida fue consumido, y se produjo el producto deseado, el catalizador fue eliminado por succión, y el filtrado fue concentrado para dar **A41** (21 g) como un sólido blanco, el cual fue usado para el siguiente paso de forma directa sin una purificación adicional.

^1H RMN (A41): 400MHz δ 2.53-2.48 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.81-1.58 (m, 9H), 1.38-1.16 (m, 12H), 1.29-1.07 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de A42. A una solución de **A41** (21 g, 65,9 mmol) en DCM (300 mL) se le añadió reactivo de Dess-Martin

(41,9 g, 98,8 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla fue agitada por 3 h a 25 °C. Cuando la H RMN mostró que el material de partida fue consumido, se produjo el producto deseado. La reacción fue desactivada con Na₂S₂O₃ (3 g),
5 solución saturada de NaHCO₃ (50 mL), secada en Na₂SO₄ (10 g) y concentrada para dar **A42** (20 g) como un sólido blanco, el cual fue usado para el siguiente paso de forma directa sin una purificación adicional.

¹H RMN (**A42**): 400MHz δ 2.55-2.53 (m, 1H), 2.27-2.03 (m, 4H),
10 2.00 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 3H), 1.43-1.19 (m, 14H), 0.92 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

Paso 3. Síntesis de A43. A una solución de **A42** (1,0 g, 3,15 mmol) en tolueno (10 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (9,45 mmol, 3,15 mL, 3M en éter) a -70 °C. La
15 mezcla fue agitada a esta temperatura por 2 horas. La TLC (PE:EA = 3:1, PMA) indicó que la reacción fue finalizada y se halló dos manchas principales. Se añadió NH₄Cl saturado (20 mL) a la mezcla y luego fue extraída con EtOAc (20 mL*3). La fase orgánica combinada fue secada en Na₂SO₄ y concentrada
20 para dar un residuo, el cual fue purificado a través de combi-flash (PE:EA = 100 % - 60 %) para dar **A43** (0,3 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (A43): (400 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.70-1.18 (m, 23H), 1.05-0.85 (m, 1H), 0.80-0.79 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

Paso 4. Síntesis de A44. A una solución de **A43** (0,3 g, 0,902 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió una gota de HBr. Se agregó Br₂ (215 mg, 1,35 mmol) en una parte. La solución de la reacción fue agitada a 25 °C por 1 hora. La TLC (PE:EA = 3:1, PMA) indicó que la reacción fue finalizada y se halló una mancha principal. La mezcla fue desactivada con una solución saturada de NaHCO₃ a pH = 7, concentrada para dar un residuo, al cual se le añadió agua (20 mL) y luego fue extraída con EtOAc (15 mL*3). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas en Na₂SO₄ y concentradas para dar un crudo **A44** (0,4 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (A44): (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94-3.87 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.10 (m, 22H), 1.00-0.75 (m, 2H), 0.74 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

Paso 5. Síntesis de 79. A una solución de **A44** (400 mg, 0,97 mmol) en acetona (2 mL) se le añadió 4H-pirazol-4-carbonitrilo (134 mg, 1,45 mmol), el cual fue seguido por K₂CO₃ (267 mg, 1,94 mmol). La mezcla resultante de la reacción fue agitada a 25 °C por 2 horas. La TLC (PE:EA = 3:1, PMA) indicó que la reacción fue finalizada y se halló una mancha principal. A la mezcla se le añadió agua (4 mL) y luego fue

extraída con EtOAc (2 mL*3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas para dar un residuo, el cual fue purificado a través de combi-flash (PE:EA = 100 % - 50 %) para dar **79** (0,4 g) como un sólido blanco.

5 **¹H RMN (79):** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.03-4.86 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 8.4Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, H), 1.05-0.76 (m, 4H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** *R*_t = 1,312 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₆H₃₈N₃O₂[M+H]⁺ 423, 10 se halló 406[M+H-H₂O]⁺.

Paso 6. Síntesis de 80 y 81. A una solución de **79** (0,2 g, 0,472 mmol) en THF (5 mL) se le añadió KOH (52,8 mg, 0,944 mmol) y MeI (80,3 mg, 0,566 mmol). La mezcla final de la reacción fue agitada a 25 °C por 1 hora. La TLC (PE:EA = 3:1) 15 indicó que la reacción fue finalizada. A la solución de la reacción se le añadió agua (10 mL) y luego fue extraída con EtOAc (5 mL*2). La fase orgánica combinada fue concentrada y luego purificada a través de HPLC preparativa para dar 1-((R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13- 20 trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (12 mg) y 1-((S)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-1-

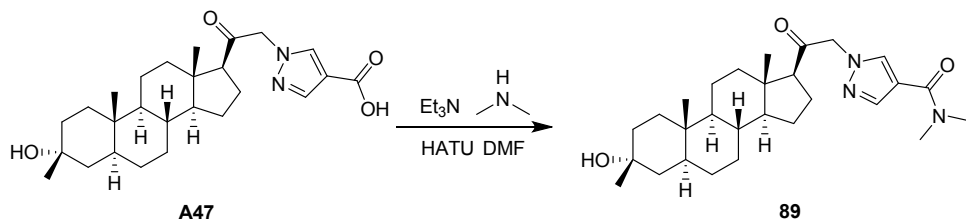
oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (9 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (80): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 2.49 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.15-1.80 (m, 2H), 1.75-1.15 (m, 25H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.84-0.75 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,370 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₇H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 438, se halló 420 [M+H-H₂O]⁺.

¹H RMN (81): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 2.73 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.17-2.14 (m, 2H), 1.75-1.15 (m, 25H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.85-0.75 (m, 1H), 0.74 (s, 3H), 0.55 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,374 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₇H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 438, se halló 420 [M+H-H₂O]⁺.

15

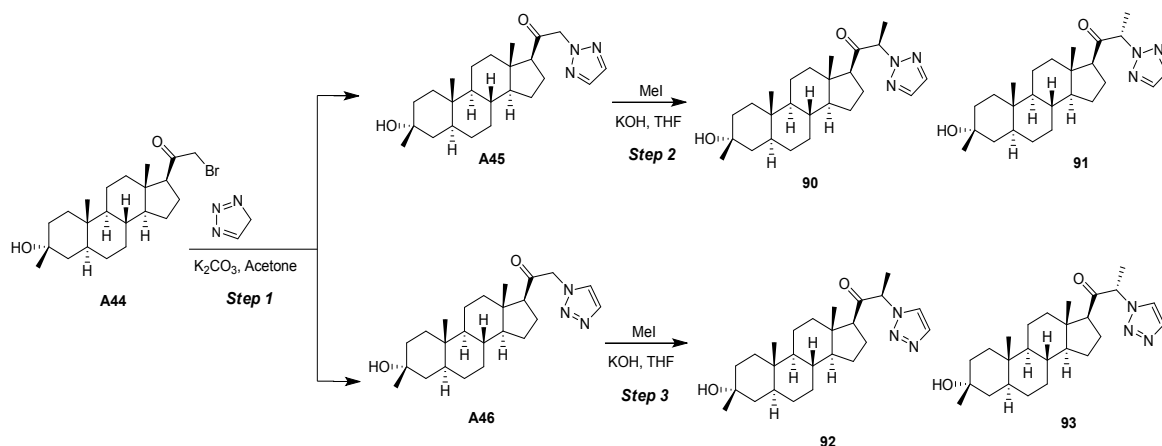
Ejemplo 40. Síntesis de 89.



La síntesis de A47 fue llevada a cabo de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4**. A una solución de ácido 1-(2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (**A47**, 100 mg, 0,225 mmol)

en DMF (2 mL) se le añadieron TEA (45,5 mg) y HATU (170 mg, 0,450 mmol), lo cual fue seguido por dimetilamina (15,1 mg, 0,337 mmol). La mezcla resultante de la reacción fue agitada a 25 °C por 16 horas, momento en el cual el análisis por TLC (DCM:MeOH = 10:1) indicó que el material de partida fue consumido por completo. Se agregó agua (10 mL), y la mezcla fue extraída con EtOAc (8 mL*3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas y el residuo resultante fue purificado a través de HPLC preparativa para dar 1-(2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida (6 mg). ¹H RMN (106): (400MHz, Metanol-d4) δ 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.75 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.77-1.25 (m, 25H), 1.18-0.85 (m, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). LCMS: Rt = 0,861 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para C₂₈H₄₃N₃O₃ [M+Na]⁺ 492, se halló 492.

Ejemplo 41. Síntesis de 90, 91, 92, y 93.



Paso 1. Síntesis de A45 y A46. A una solución de **A44** (400 mg, 0,97 mmol) en acetona (5 mL) se le añadió 2H-1,2,3-triazol (100 mg, 1,45 mmol), el cual fue seguido por K_2CO_3 (267 mg, 1,94 mmol). La mezcla resultante de la reacción fue agitada a 25 °C por 2 horas. La TLC (PE:EA = 3:1, PMA) indicó que la reacción fue finalizada y se halló una mancha principal. A la mezcla se le añadió agua (4 mL) y luego fue extraída con EtOAc (2 mL*3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas para dar un residuo, el cual fue purificado a través de combi-flash (PE:EA = 100 % - 50 %) para dar 1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etanona (0,1 g) y 1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etanona (0,2 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (A45): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.28-5.10 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.80-0.80 (m, 25H), 0.68 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

¹H RMN (A46): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 2H), 5.29-5.18 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 8.4Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.80-0.80 (m, 25H), 0.75 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de 90 y 91. A una solución de **90** (0,1 g, 0,25 mmol) en THF (5 mL) se le añadieron KOH (28 mg, 0,5 mmol) y MeI (42,5 mg, 0,3 mmol). La mezcla final de la reacción fue agitada a 25 °C por 1 hora. La LCMS indicó que la reacción fue finalizada. A la solución de la reacción se le añadió agua (10 mL) y luego fue extraída con EtOAc (5 mL*2). La fase orgánica combinada fue concentrada y luego purificada a través de HPLC preparativa para dar (R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-1-ona (**92**, 10,6 mg) y (S)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-1-ona (**93**, 12,5 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (90): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 2H), 5.28-5.22 (m, 1H), 2.24 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.65-0.75 (m, H), 0.71 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). **LCMS** Rt =

1,381 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{25}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 414, se halló 414.

^1H RMN (91): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 2H), 5.43-5.37 (m, 1H), 2.65 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 3H),
5 1.65-0.75 (m, 23H), 0.74 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,349 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{25}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 414, se halló 414.

Paso 3. Síntesis de 92 y 93. A una solución de **91** (0,2 g, 0,5 mmol) en THF (5 mL) se le añadieron KOH (56 mg, 1,0 mmol)
10 y MeI (85,1 mg, 0,6 mmol). La mezcla final de la reacción fue agitada a 25 °C por 1 hora. La LCMS indicó que la reacción fue finalizada. A la solución de la reacción se le añadió agua (10 mL) y luego fue extraída con EtOAc (5 mL*2). La fase orgánica combinada fue concentrada y luego purificada a
15 través de HPLC preparativa para dar (R)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (**92**, 6,9 mg) y (S)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-
20 trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ona (**93**, 1,5 mg) como un sólido blanco.

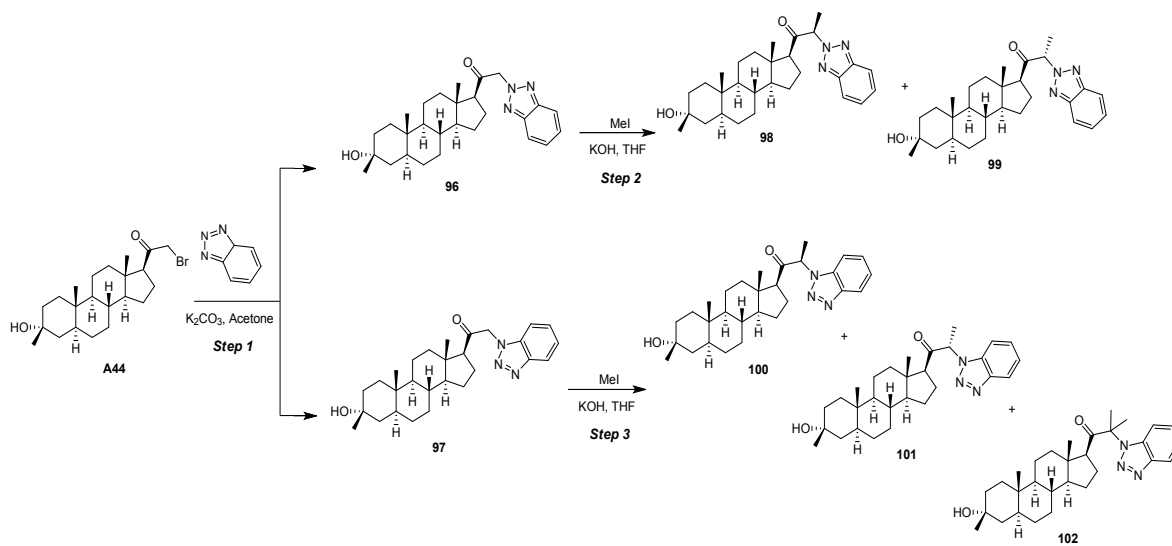
^1H RMN (92): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 2.57 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.15-1.05 (m,

26H), 1.00-0.74 (m, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,295 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{25}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 414, se halló 414.

^1H RMN (93): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H),
 5.68-5.64 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H),
 1.75-1.15 (m, 25H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.85-0.75 (m, 1H),
 0.73 (s, 3H), 0.51 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,260 min en una
 cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{25}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$
 414, se halló 414.

10

Ejemplo 42. Síntesis de 96, 97, 98, 99, 100, 101, y 102.



Paso 1. Síntesis de 96 y 97. A una solución de **A44** (0,4 g, 0,972 mmol) en acetona (5 mL) se le añadió 2H-benzo[d][1,2,3]triazol (172 mg, 1,45 mmol), el cual fue
 15 seguido por K_2CO_3 (267 mg, 1,94 mmol). La mezcla resultante de la reacción fue agitada a 25 °C por 16 horas. La TLC indicó que la reacción fue finalizada. A la mezcla se le añadió agua

(5 mL) y luego fue extraída con EtOAc (5 mL*3). Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas para dar un residuo, el cual fue purificado a través de combi-flash (PE:EA = 100 % - 50 %) para dar 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-
5 ((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (**96**, 0,1 g) y 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-
((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona
10 (**97**, 0,2 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (**96**): (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 2H), 5.56-5.51 (m, 2H), 2.65 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.80-0.80 (m, 24H), 0.75 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

¹H RMN (**97**): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.07 (m, 1H), 7.50-7.40
15 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 5.46-5.36 (m, 2H), 2.70 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.80-0.80 (m, 24H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

Paso 2. Síntesis de 98 y 99. A una solución de **96** (0,1 g, 0,22 mmol) en THF (5 mL) se le añadieron KOH (24,8 mg, 0,44
20 mmol) y MeI (37,7 mg, 0,266 mmol). La mezcla final de la reacción fue agitada a 25 °C por 1 hora. La LCMS indicó que la reacción fue finalizada. A la solución de la reacción se le añadió agua (10 mL) y luego extraída con EtOAc (5 mL*2). La fase orgánica combinada fue concentrada y luego purificada

a través de HPLC preparativa para dar ((R)-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-

((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-

trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-

5 1-ona (**98**, 8,6 mg) y (S)-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-

1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-

trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-

1-ona (**99**, 9,7 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (**98**): (400 MHz, CDCl₃) δ7.89-7.86 (m, 2H), 7.42-7.38 (m,

10 2H), 5.54-5.49 (m, 1H), 2.26 (t, J = 8.Hz, 1H), 2.20-2.05 (m,

2H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.75-0.78 (m, 24H), 0.69 (s, 3H),

0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1,493 min en una cromatografía de 2

min, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 464, se halló

446[M+H-H₂O]⁺.

15 ¹H RMN (**99**): (400 MHz, CDCl₃) δ7.89-7.86 (m, 2H), 7.39-7.36 (m,

2H), 5.72-5.66 (m, 1H), 2.71 (t, J = 8.Hz, 1H), 2.19-2.05 (m,

2H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.75-0.78 (m, 24H), 0.75 (s, 3H),

0.70 (s, 3H). LCMS R_t = 1,466 min en una cromatografía de 2

min, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 464, se halló 464.

20 **Paso 3. Síntesis de 100, 101, y 102.** A una solución de **97**

(0,2 g, 0,44 mmol) en THF (5 mL) se le añadieron KOH (49,7

mg, 0,88 mmol) y MeI (126 mg, 0,88 mmol). La mezcla de la

reacción fue agitada a 25 °C por 1 hora. La LCMS indicó que

la reacción fue finalizada. Se agregó H₂O (10 mL) a la

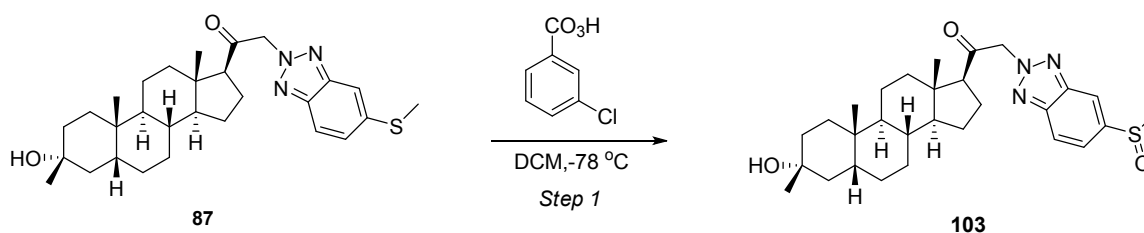
solución y fue extraída con EtOAc (5 mL*2). La fase orgánica combinada fue concentrada y luego purificada a través de HPLC preparativa para dar (R)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-1-ona (**100**, 3,8 mg), (S)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-1-ona (**101**, 10,3 mg) y 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-metilpropan-1-ona (**102**, 24,7 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (100): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.07 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 5.64-5.59 (m, 1H), 2.34 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.15-1.75 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 3H), 1.70-0.75 (m, 24H), 0.71 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** *R*_t = 1,411 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 464, se halló 464.

¹H RMN (101): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.06 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 2.70 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.70-0.75 (m, 24H), 0.73 (s, 3H), 0.61 (s, 3H). **LCMS** *R*_t = 1,391 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₂₉H₄₂N₃O₂ [M+H]⁺ 464, se halló 464.

¹H RMN (102): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.07 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 2.32 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.70-1.00 (m, 22H), 0.90-0.50 (m, 10H). **LCMS** Rt = 1,467 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para C₃₀H₄₄N₃O₂ [M+H]⁺ 478, se halló 478.

Ejemplo 43. Síntesis de 103.



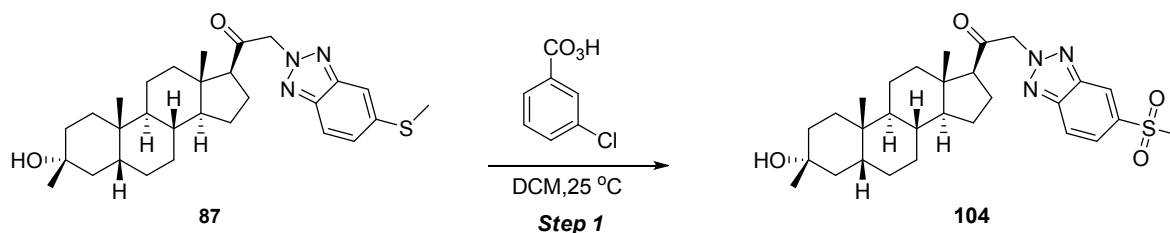
A una solución de **87** (50 mg, 0,1 mmol) en 10 mL de DCM se le añadió *m*-CPBA (18,9 mg, 0,11 mmol) a -78 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a la misma temperatura por 3 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1, PMA) mostró que la reacción fue completada. La mezcla de la reacción fue vertida en Na₂S₂O₃ saturado y extraída con CH₂Cl₂ (50 mL x2). Las capas orgánicas fueron lavadas con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), secadas en Na₂SO₄ anhidro y concentradas al vacío. El residuo fue purificado a través de TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1,5) para dar **103** (14 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN: (103): 400MHz δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 5.61-5.51 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.68 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.96-1.53 (m, 5H), 1.49-

1.43 (m, 8H), 1.27-1.08 (m, 12H), 0.96 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

LCMS R_t = 0,877 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{41}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 512, se halló 494 $[M+H-18]^+$.

5 Ejemplo 44. Síntesis de 104.



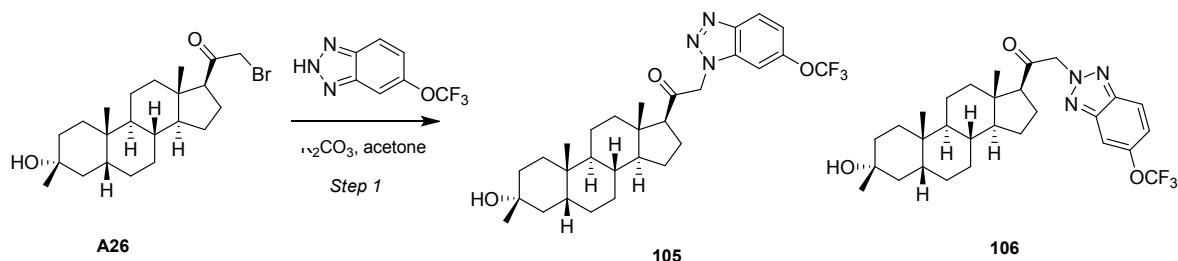
A una solución de **87** (50 mg, 100 μmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 se le añadió *m*-CPBA (43,1 mg, 250 μmol) a 25 $^\circ\text{C}$. La mezcla de la reacción fue agitada por 3 h a la misma temperatura. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1, PMA) mostró que la reacción fue completada. La mezcla de la reacción fue vertida en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado y extraída con CH_2Cl_2 (50 mL x2). Las capas orgánicas fueron lavadas con NaHCO_3 saturado (50 mL), salmuera (50 mL), secadas en Na_2SO_4 anhidro y concentradas al vacío. El residuo fue purificado a través de TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1,5) para dar 1-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-(5-(metilsulfonil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)etanona (**104**, 8 mg) como un sólido blanco.

^1H RMN: (104): 400MHz δ 8.62 (s, 1H), 8.07 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.88 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.55 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.68

(t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.96-1.54 (m, 6H), 1.51-1.44 (m, 9H), 1.27-1.09 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,913$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528, se halló 510 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$.

5

Ejemplo 45. Síntesis de 105 y 106.

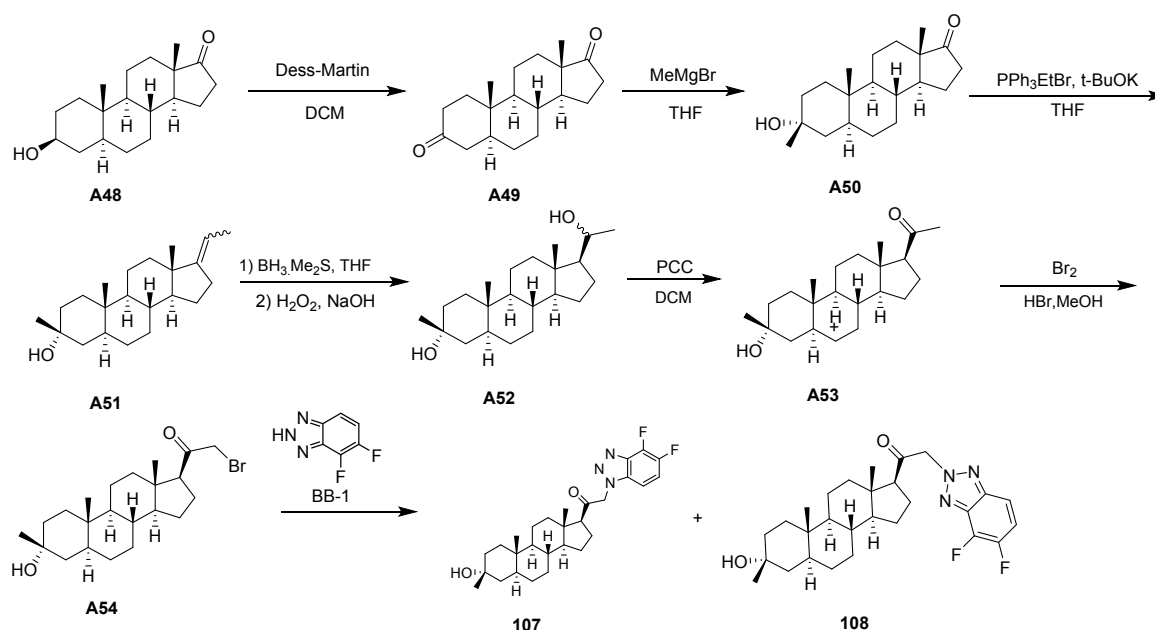


Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

10 $^1\text{H RMN}$ (105): (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.47-5.35 (m, 2H), 2.72 (t, $J=8.4$, 1H), 2.21-1.97 (m, 2H), 1.86 -1.55 (m, 5H), 1.47-1.44 (m, 10H), 1.29-1.09 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,994$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para

15 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534, se halló 534.

Ejemplo 47. Síntesis de 107 y 108.



Síntesis de A49: A una solución de

(3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-hidroxi-10,13-

dimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17(2H)-ona

5 (**A48**, 30 g, 103 mmol) en DCM (300 mL) se le añadió DMP (65,3 g, 154 mmol) en partes a 0 °C. Después de la adición, la mezcla fue agitada a 25 °C por 2 horas, momento en el cual el análisis por TLC (PE:EA = 3:1, PMA) indicó que la reacción fue finalizada. La mezcla fue desactivada con una solución

10 saturada de Na₂S₂O₃ y NaHCO₃ (v:v = 1:1) hasta que la solución se tornó clara. Luego la mezcla fue diluida con agua (200 mL), y después extraída con DCM (200 mL*3), y las capas orgánicas combinadas fueron secadas en Na₂SO₄ y concentradas para dar un crudo de (5S,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-

15 dimetildodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17(2H,4H)-diona (35 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.44-2.22 (m, 4H), 2.15-1.75 (m, 6H), 1.70-1.20 (m, 10H), 1.10-0.65 (m, 8H).

Síntesis de A50: A una solución de (5S,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimetildodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-

5 3,17(2H,4H)-diona (**A49**, 15,0 g, 52,0 mmol) en THF (200 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (156 mmol, 52 mL, 3M en éter) a -70 °C. La mezcla fue agitada a -70 °C por 3 horas, en las cuales el análisis por TLC (PE:EA = 3:1, PMA) indicó que la reacción fue finalizada. La mezcla de la reacción fue
10 desactivada con una solución saturada de NH₄Cl (300 mL) y concentrada, y el residuo fue extraído con DCM (500 mL*3). La fase orgánica fue secada, concentrada y purificada a través de combi-flash (PE:EA = 100 % - 60 %) para dar (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-hidroxi-3,10,13-
15 trimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]-fenantren-17(2H)-ona (**A50**, 6,5 g) como un sólido blanco.

Síntesis de A51: A una solución de Ph₃PEtBr (39,2 g, 106 mmol) en THF (50 mL) se le añadió un lodo de *t*-BuOK (11,8 g, 106 mmol) en THF (50 mL) bajo N₂. La mezcla se tornó roja y
20 fue agitada a 60 °C por 1 hora, y luego se añadió una solución de (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17(2H)-ona (**A50**, 6,5 g, 21,3 mmol) en una parte. La mezcla de la reacción fue agitada a 60 °C por 16 horas, momento en el cual

el análisis por TLC (PE:EA = 3:1, PMA) indicó que la reacción fue completada. La mezcla de la reacción fue enfriada, diluida con agua (200 mL), y extraída con EtOAc (100 mL*3). La fase orgánica combinada fue secada, concentrada, y
5 purificada a través de combi-flash (PE:EA = 100 % - 85 %) para dar (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-17-etiliden-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (**A51**, 5,5 g) como un sólido blanco. ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5.12-5.09 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.75-1.10 (m, 23H), 1.05-0.75 (m,
10 8H).

Síntesis de A52: A una solución de (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-17-etiliden-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (**A51**, 5,5 g, 17,3 mmol) en THF (100 mL) se añadió una solución de $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (17,2 mL, 172
15 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución fue agitada a 25 °C por 3 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción fue completada. Después de enfriar a 0 °C, se agregó una solución de NaOH (100 mL, 3M) de forma muy lenta. Después de que la adición estuvo completa, se agregó H_2O_2 (100 mL, 30 %) de
20 forma lenta y la temperatura interna fue mantenida por debajo de 10 °C. La solución resultante fue agitada a 25 °C por 2 h. La solución resultante fue extraída con EtOAc (100 x3). La solución orgánica combinada fue lavada con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (100 mL x 3), salmuera (200 mL), secada en Na_2SO_4 y

concentrada al vacío para dar el producto crudo (6 g) como un sólido blanco. El producto crudo fue usado para el siguiente paso sin una purificación adicional.

Síntesis de A53: A una solución de
5 ((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-(1-hidroxietil)-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (**A52**, 6 g, 17,9 mmol) en DCM (50 mL) se le añadieron PCC (5,77 g, 26,8 mmol) y SiliaBond Thiol (6 g). La mezcla de la reacción fue agitada a 25 °C por 2 horas, momento en el cual el
10 análisis por TLC (PE:EA = 3:1) indicó que la reacción fue completada. La mezcla fue concentrada y purificada a través de combi-flash (PE:EA = 100 % - 70 %) para dar 1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona
15 (**A53**, 4 g) como un sólido blanco.

Síntesis de A54: A una solución de 1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (**A53**, 4 g, 12 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió una gota de
20 HBr. Luego se añadió Br₂ (2,28 g, 14,3 mmol) en una parte, y la reacción fue agitada a 25 °C por 1 hora hasta que el análisis por TLC (PE:EA = 3:1, PMA) indicó que la reacción fue completada. La mezcla fue desactivada con una solución saturada de NaHCO₃ hasta que se alcanzó el pH de 7, y la

reacción fue concentrada y filtrada para dar 2-bromo-1-
((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-
trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona
(**A54**, 4,5 g) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ
5 3.91-3.90 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.25-1.80 (m, 2H),
1.75-1.10 (m, 20H), 1.05-0.63 (m, 10H).

Síntesis de 107 y 108. A una solución de (2-bromo-1-
((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-
trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona
10 (**A54**, 0,2 g, 0,486 mmol) en acetona (2 mL) se le añadió 4,5-
difluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (75,3 mg, 0,486 mmol), el
cual fue seguido por K₂CO₃ (134 mg, 0,972 mmol). La mezcla
resultante de la reacción fue agitada a 25 °C por 16 horas,
momento en el cual la TLC indicó que la reacción fue
15 finalizada. La reacción fue diluida con agua (5 mL) y luego
extraída con EtOAc (5 mL*3), y la fase orgánica combinada fue
concentrada para dar un residuo que fue purificado a través
de HPLC preparativa para dar 2-(4,5-difluoro-1H-
benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-
20 ((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-
trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona
(**Compuesto 107**, 51,9 mg) y 2-(4,5-difluoro-2H-
benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-
((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-

trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona

(**Compuesto 108**, 36,3 mg) como un sólido blanco. **Compuesto 107**:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H),
5.46-5.34 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H),

5 1.80-1.15 (m, 22H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s,
3H). **LCMS**: *R*_t = 1,421 min en una cromatografía de 2 min, MS

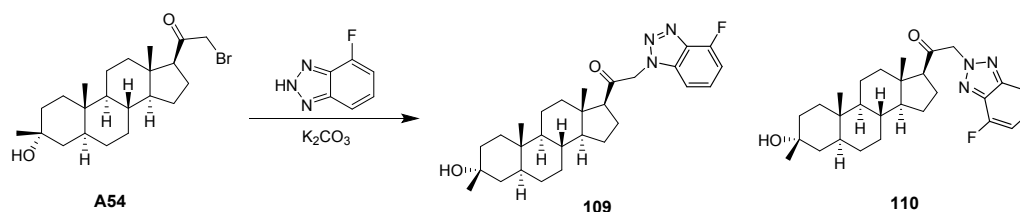
ESI calcd. Para C₂₈H₃₈F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 486, se halló 486.

Compuesto 108: **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.62 (m, 1H),
7.31-7.25 (m, 1H), 5.57-5.47 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 8.8Hz, 1H),

10 2.30-2.14 (m, 2H), 1.80-1.15 (m, 22H), 1.05-0.73 (m, 8H).

LCMS *R*_t = 1,475 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI
calcd. Para C₂₈H₃₈F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 486, se halló 468[M+H-18]⁺.

Ejemplo 48. Síntesis de 109 y 110.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el

Ejemplo 47, paso 7.

Compuesto 109: **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.40 (m, 1H),
7.12-7.09 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.47-5.36 (m, 2H), 2.70

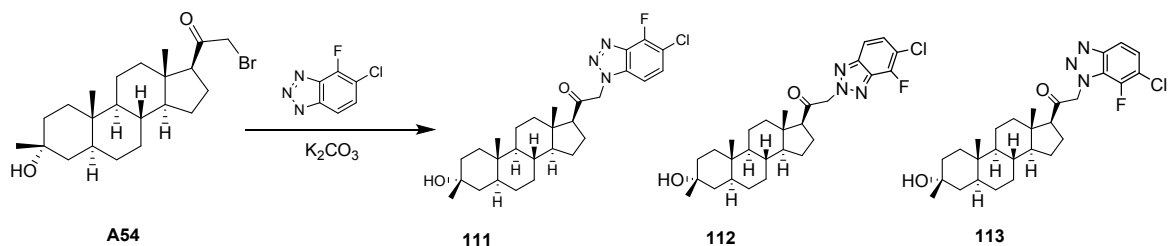
20 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 21H),

1.05-0.55 (m, 9H). **LCMS**: *R*_t = 1,387 min en una cromatografía

de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 468.

Compuesto 110: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 3H), 1.81–1.10 (m, 19H), 1.09 – 0.80 (m, 4H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS:** R_t = 1,408 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 468.

10 **Ejemplo 49. Síntesis de 111, 112, y 113.**



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

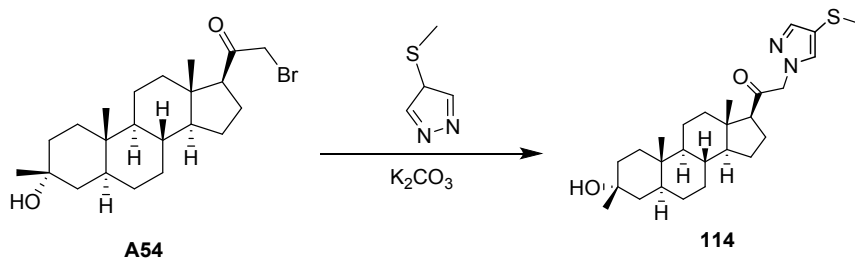
Compuesto 111: ^1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48–7.45 (m, 1H), 7.07–7.05 (m, 1H), 5.46–5.34 (m, 2H), 2.73–2.68 (m, 1H), 2.21–2.17 (m, 2H), 1.87–1.11 (m, 21H), 1.07–0.70 (m, 9H). **LCMS:** R_t = 1,460 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{38}FClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 502, se halló 502.

Compuesto 112: ^1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J =6.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J =5.3 Hz, 2H), 2.75–2.58 (m, 1H), 2.33–2.06 (m, 2H), 1.87–1.11 (m, 21H), 1.06–

0.64 (m, 9H). **LCMS:** Rt = 1,525 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{38}FCln_3O_2$ $[M+H]^+$ 502, se halló 484 $[M+H-18]^+$.

Compuesto 113: ^1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82-7.74 (m, 1H),
5 7.38-7.30 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.90-1.13 (m, 21H), 1.10-0.63 (m, 9H). **LCMS:** Rt = 1,482 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{28}H_{38}FCln_3O_2$ $[M+H]^+$ 502, se halló 484 $[M+H-18]^+$.

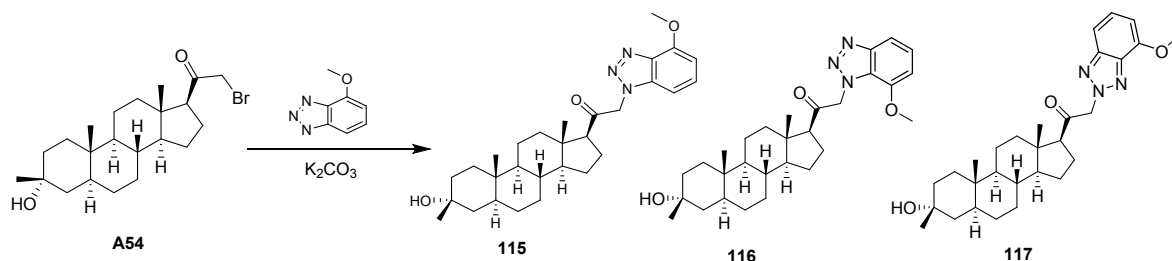
10 Ejemplo 50. Síntesis de 114.



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el
15 **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 114: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.93-4.79 (m, 2H), 2.57 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 21H), 1.05-0.65 (m, 9H). **LCMS:** Rt = 1,369 min en una cromatografía de 2 min, MS
20 ESI calcd. Para $C_{26}H_{41}SN_2O_2$ $[M+H]^+$ 445, se halló 445.

Ejemplo 51. Síntesis de 115, 116, y 117.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

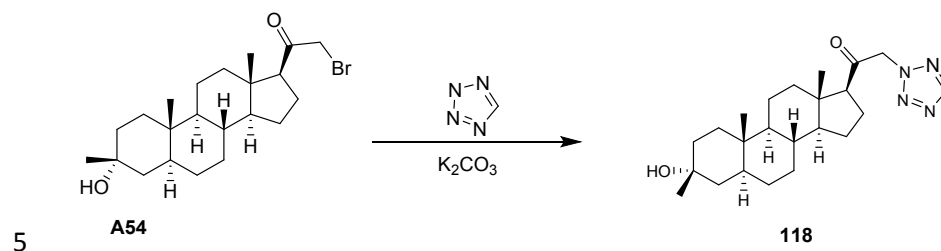
5 **Compuesto 115:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ7.40–7.36 (m, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 6.70–6.68 (m, 1H), 5.37–5.35 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.69–2.65 (m, 1H), 2.21–2.17 (m, 2H), 1.87–1.11 (m, 21H), 1.07–0.70 (m, 9H). **LCMS:** Rt = 1,384 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₉H₄₂N₃O₃ [M+H]⁺ 480, se halló 480.

Compuesto 116: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ7.66–7.59 (m, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 6.79–6.73 (m, 1H), 5.64–5.52 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.7 –2.63 (m, 1H), 2.25–2.10 (m, 2H), 1.82–1.14 (m, 22H), 1.04–0.79 (m, 2H), 0.79–0.68 (m, 6H). **LCMS:** Rt = 1,373 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₉H₄₂N₃O₃ [M+H]⁺ 480, se halló 480.

Compuesto 117: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ7.44–7.42 (m, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H), 6.64–6.63 (m, 1H), 5.54–5.45 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 2H), 1.87–1.11 (m, 21H), 1.07–0.70 (m, 9H). **LCMS:** Rt = 1,397 min en una

cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480, se halló 480.

Ejemplo 52. Síntesis de 118.

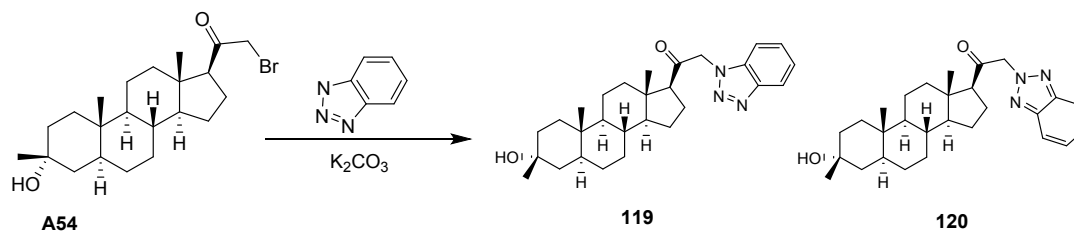


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 118: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 5.49-5.30 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H),
 10 1.80-1.10 (m, 19H), 1.05-0.70 (m, 9H). **LCMS:** $R_t = 1,305$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{23}H_{37}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 401, se halló 401.

Ejemplo 53. Síntesis de 119 y 120.

15



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

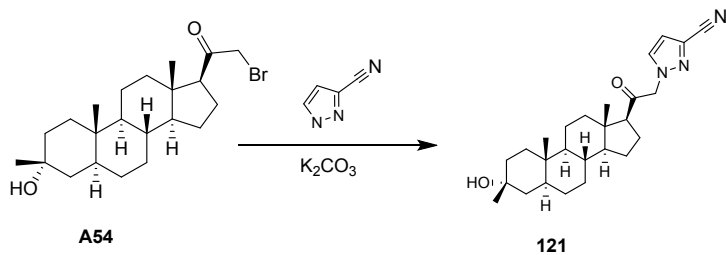
Compuesto 119: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09–8.06 (m, 1H), 7.50–7.32 (m, 3H), 5.46–5.36 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.24–2.16 (m, 2H), 1.80–1.10 (m, 21H), 1.05–0.72 (m, 9H).

LCMS $R_t = 1,360$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI
5 calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450, se halló 450.

Compuesto 120: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88–7.86 (m, 2H), 7.40–7.37 (m, 2H), 5.56–5.46 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.21–2.10 (m, 2H), 1.80–1.10 (m, 21H), 1.17–0.74 (m, 9H).

LCMS: $R_t = 1,008$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI
10 calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450, se halló 450.

Ejemplo 54. Síntesis de 121.



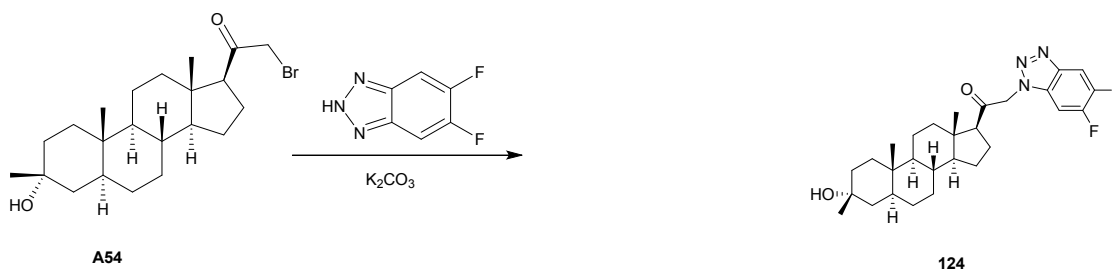
Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el

15 **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 121: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.47 (m, 1H), 6.73–6.72 (m, 1H), 5.05–4.88 (m, 2H), 2.59 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.17–1.95 (m, 2H), 1.80–1.10 (m, 21H), 1.05–0.65 (m, 9H). **LCMS** $R_t = 0,949$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS
20 ESI calcd. Para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424, se halló 406 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$.

Compuesto 122: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50–7.44 (m, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 5.12 – 4.86 (m, 2H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 1.94 – 1.10 (m, 58H), 1.06 – 0.69 (m, 15H). **LCMS:** R_t = 1,373 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \text{ Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 446, se halló 446.

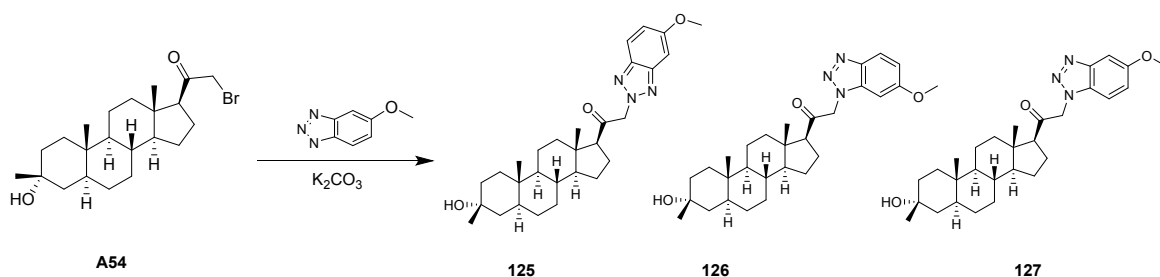
Ejemplo 55. Síntesis de 124.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 124: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84–7.80 (m, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 5.44–5.31 (m, 2H), 2.73–2.69 (m, 1H), 2.25–2.05 (m, 2H), 1.80–1.10 (m, 22H), 1.05–0.90 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,404 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486, se halló 486.

Ejemplo 56. Síntesis de 125, 126, y 127.



Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

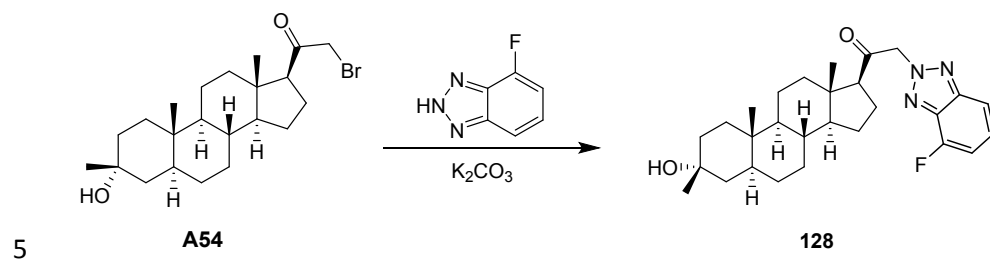
5 **Compuesto 125:** ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77–7.73 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 5.53–5.40 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.72–2.61 (m, 1H), 2.35–2.12 (m, 3H), 1.90–0.72 (m, 30H). **LCMS:** R_t = 1,422 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480, se halló 480.

10 **Compuesto 126:** ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96–7.87 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=2.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.28 – 2.10 (m, 2H), 1.83 – 1.12 (m, 21H), 0.75 (d, $J=17.6$ Hz, 9H). **LCMS:** R_t = 1,362 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI
15 calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480, se halló 480.

Compuesto 127: ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95–7.89 (m, 1H), 7.43–7.34 (m, 1H), 7.18 (d, $J=17.3$ Hz, 2H), 7.0 – 6.98 (m, 1H), 6.63–6.58 (m, 1H), 5.59–5.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.73–2.62 (m, 1H), 2.26–2.07 (m, 2H), 1.82–1.11 (m, 18H),
20 1.07–0.65 (m, 9H) **LCMS:** R_t = 1,359 min en una cromatografía

de 2 min, MS ESI calcd. Para $C_{29}H_{42}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 480, se halló 480.

Ejemplo 57. Síntesis de 128.

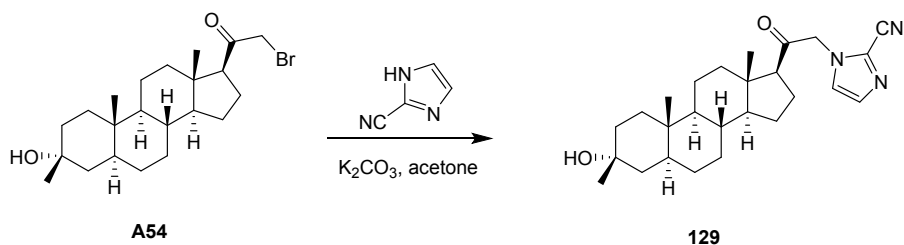


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 128: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 5.54 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 3H), 1.87 - 1.09 (m, 20H), 0.75 (d, $J=11.3$ Hz, 9H). **LCMS:** R_t = 1,446 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{39}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 450 $[M+H-18]^+$.

15

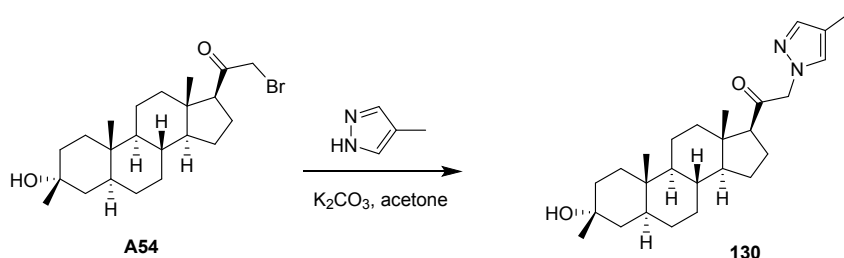
Ejemplo 58. Síntesis de 129.



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 129: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.00-4.84 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.79-1.53 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 19H), 1.02-0.85 (m, 19H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS:** $R_t = 0,901$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424, se halló 424.

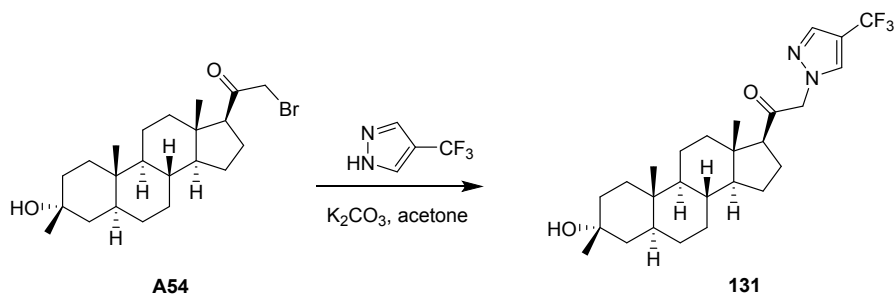
Ejemplo 59. Síntesis de 130.



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el
 10 **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 130: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.90-4.77 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 5H), 1.72-1.50 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 15H), 0.80-0.79 (m, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS:** $R_t = 0,927$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413, se halló 413.

Ejemplo 60. Síntesis de 131.

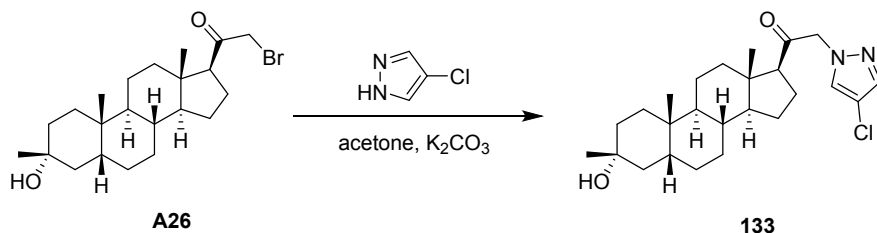


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 131: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (s, 2H), 5.02-4.86 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.19-2.03 (m, 5H), 1.73-1.51 (m, 6H), 1.37-1.20 (m, 16H), 0.85-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS:** $R_t = 0.983$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467, se halló 467.

10

Ejemplo 62. Síntesis de 133.

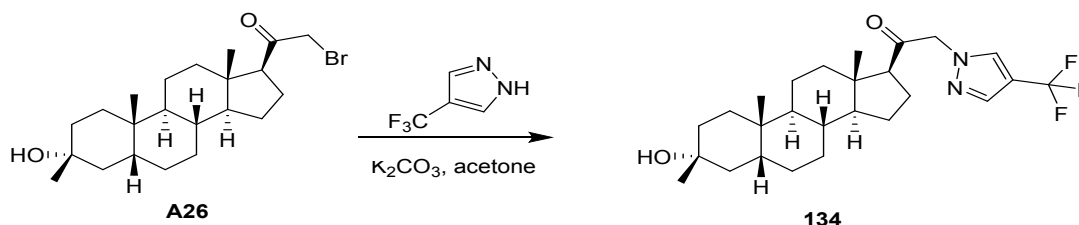


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

Compuesto 133: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 4.94 - 4.76 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 3H), 1.63-1.35 (m, 11H),

1.34-1.18 (m, 9H), 1.17-1.01 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS:** $R_t = 1,127$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{25}H_{37}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 433, se halló 433.

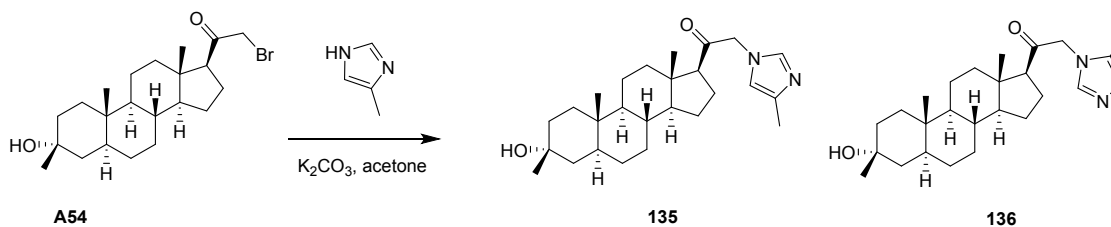
5 Ejemplo 63. Síntesis de 134.



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

Compuesto 134: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 5.03 - 4.84 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 1.02 (m, 28H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS:** $R_t = 1,332$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{26}H_{37}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 467, se halló 467.

15 Ejemplo 64. Síntesis de 135 y 136.

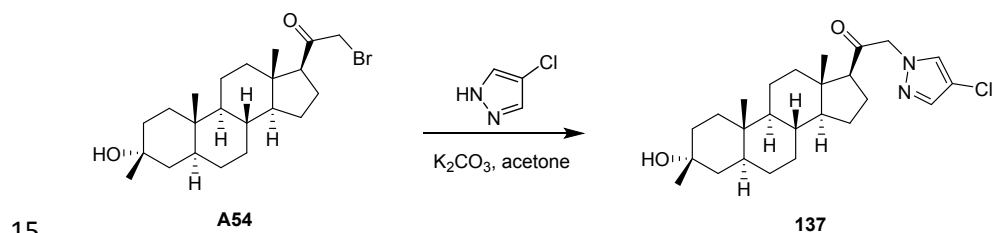


Los compuestos del título fueron preparados de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 135: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 2.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.27-2.00 (m, 5H), 1.70-1.51 (m, 5H), 1.47-1.21 (m, 18H), 0.84-0.80 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS:** R_t = 0,795 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413, se halló 413.

Compuesto 136: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.03-4.77 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.68 (t, J = 10 Hz, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.04-1.63 (m, 5H), 1.44-1.15 (m, 27H), 1.07-0.75 (m, 4H), 0.72 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). **LCMS:** R_t = 1,087 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413, se halló 413.

Ejemplo 65. Síntesis de 137.



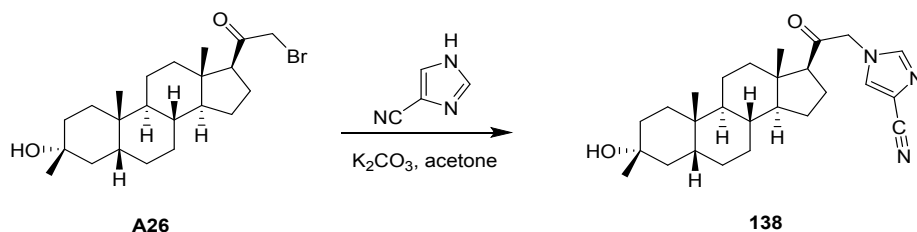
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 47, paso 7.**

Compuesto 137: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.93-4.78 (m, 2H), 2.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 18H), 0.81-0.80 (m, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS:** R_t = 0,953 min

20

en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $C_{25}H_{37}ClN_2O_2$ $[M+Na]^+$ 433, se halló 433.

Ejemplo 66. Síntesis de 138.



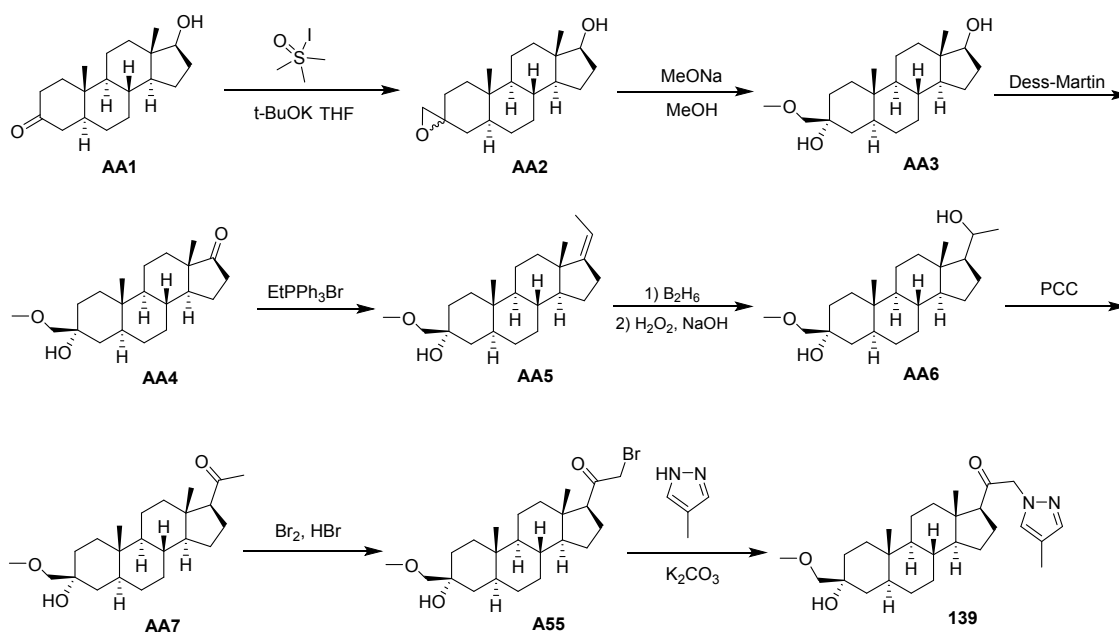
El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5, paso 4.**

Compuesto 138: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.79 – 4.68 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 2.20 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 2.04 – 1.02 (m, 29H), 0.96 (s, 3H), 0.70 – 0.59 (m, 3H). **LCMS:** R_t = 0,891 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. Para $C_{26}H_{37}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 424, se halló 424.

10

Ejemplo 67. Síntesis de 139.

15



Paso 1. Síntesis de AA2: A una solución de Me₃SOI (30,1 g, 137 mmol) en THF (200 mL) en un matraz se le añadió t-BuOK (15,3 g, 137 mmol), y la mezcla de la reacción fue agitada a 25 °C por 0,5 h. Se agregó (5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-hidroxi-10,13-dimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3(2H)-ona (**AA1**, 20 g, 68,8 mmol), y la reacción fue agitada por 2 h a 25 °C. Después de que la TLC (PE:EA = 3:1) mostró que la reacción fue completada, la reacción fue desactivada con NH₄Cl acuoso (300 mL). La reacción fue extraída con EtOAc (200 mL x2), lavada con salmuera (200 mL), secada en Na₂SO₄ y evaporada al vacío para permitir la obtención del producto crudo (5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-dimetilhexadecahidroespiro-[ciclopenta[a]fenantreno-3,2'-oxiran]-17-ol (**AA2**, 23 g) como

un sólido blanco, el cual fue usado de forma directa en el siguiente paso sin una purificación adicional.

Paso 2. Síntesis de AA3. A una solución de (5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-10,13-

5 dimetilhexadecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantreno-3,2'-oxiran]-17-ol (**AA2**, 23 g, 75,5 mmol) en MeOH (200 mL) en un matraz se le añadió MeONa (12,2 g, 226 mmol), y la mezcla de la reacción fue calentada a 60 °C y agitada por 4 h. Una vez que la TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que la reacción fue
10 completada, la reacción fue desactivada con NH₄Cl acuoso (300 mL). La reacción fue extraída con EtOAc (200 mL x2), lavada con salmuera (200 mL), secada en Na₂SO₄ y evaporada al vacío para permitir la obtención del producto crudo (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(metoximetil)-10,13-

15 dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol (**AA3**, 25 g) como un sólido amarillo, el cual fue usado de forma directa en el siguiente paso sin una purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δδ= 3.78-3.63 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 3H), 1.89-1.32 (m,
20 26H), 1.29-0.75 (m, 14H).

Paso 3. Síntesis de AA4. A una solución de (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol (**AA3**, 25 g, 74,2 mmol) en DCM seco (200 mL) se le añadió

reactivo de Dess-Martin (47,0 g, 111 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a 30 °C por 2 h. La TLC (PE/EA = 3:1) mostró que el material de partida fue consumido por completo. La mezcla fue desactivada con NaHCO₃/Na₂S₂O₃ saturada = 1:3 (200 mL) y extraída con EtOAc (200 mL x2). La fase orgánica fue lavada con salmuera (200 mL) y secada en Na₂SO₄, y el solvente fue evaporado a 40 °C para permitir la obtención del producto crudo (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-hidroxi-3-(metoximetil)-10,13-dimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17(2H)-ona (**AA4**, 26 g), el cual fue usado de forma directa en el siguiente paso sin una purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δδ= 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.09-1.41 (m, 28H), 1.38-1.31 (m, 11H)

Paso 4. Síntesis de AA5. A una suspensión de EtPPh₃Br (144 g, 388 mmol) en THF (500 mL) se le añadió t-BuOK (43,5 g, 388 mmol). Después de agitar a 60 °C por 1 h, se agregó (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S)-3-hidroxi-3-(metoximetil)-10,13-dimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17(2H)-ona (**AA4**, 26 g, 77,7 mmol) en partes a 60 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a la misma temperatura por 8 h. La TLC (PE/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción fue completada, y se halló un producto principal de una baja polaridad. La mezcla de la reacción fue desactivada con NH₄Cl acuoso (500 mL) y

extraída con EtOAc (500 mL) en tres ocasiones. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (500 mL), secada en Na₂SO₄ y concentrada al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo fue purificado a través de una cromatografía en columna (PE:EA = 10:1 - 6:1) para dar (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-3-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (**AA5**, 20 g) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δδ = 5.12-5.10 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.40-2.12 (m, 3H), 1.66-1.16 (m, 25H), 1.10-0.70 (m, 9H)

Paso 5. Síntesis de AA6. A una solución de (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,Z)-17-etiliden-3-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (**AA5**, 20 g, 57,7 mmol) en THF (200 mL) se le añadió una solución de BH₃-Me₂S (57,6 mL, 10 M) gota a gota a 0 °C. La solución fue agitada a 25 °C por 8 h. La TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que la reacción fue casi completa, y se halló un producto principal de una polaridad mayor. Después de enfriar a 0 °C, se agregó una solución de NaOH (230 mL, 3M) de forma muy lenta. Después de que la adición estuvo completa, se agregó H₂O₂ (104 mL, 33 %) de forma lenta y la temperatura interna fue mantenida por debajo de 10 °C. La solución resultante fue agitada a 25 °C por 2 h. La solución resultante fue extraída con EtOAc (200 mL x3). La solución

orgánica combinada fue lavada con Na₂S₂O₃ saturado (200 mL x 2), salmuera (200 mL), secada en Na₂SO₄ y concentrada al vacío para dar el producto crudo (**AA6**, 25 g) como un sólido amarillo. El producto crudo fue usado para el siguiente paso
5 sin una purificación adicional.

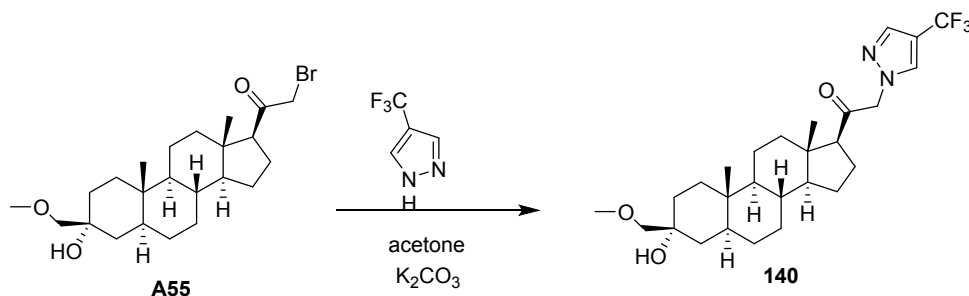
Paso 6. Síntesis de AA7. Una mezcla de (3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-17-((R)-1-hidroxietil)-3-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (**AA6**, 25 g, 68,5 mmol), PCC (21,9
10 g, 102 mmol) y gel de sílice (24 g, p/p = 1/1,1) en DCM (200 mL) fue agitada a 25 °C por 2 h. El color de la mezcla de la reacción se tornó marrón. La TLC (PE/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción fue completada, y se halló un producto principal de una baja polaridad. La solución fue filtrada y la torta de
15 filtración fue lavada con DCM (200 mL). El filtrado combinado fue concentrado al vacío. El residuo fue purificado a través de una columna de gel de sílice eluída con PE/EtOAc = 15/1 a 6/1 para dar 1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (**AA7**, 16 g) como un
20 sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δδ= 3.41 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 4H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.71-1.30 (m, 23H), 1.10-10.70 (m, 6H), 0.67 (s, 3H)

Paso 7. Síntesis de A55. A una solución de 1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (**AA7**, 15 g, 41,3 mmol) y una cantidad catalítica de HBr (167 mg, 40 % en agua) en MeOH (150 mL) se le añadió 5 dibromo gota a gota (2,32 mL, 45,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción fue agitada a 25 °C por 2 h. La TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que la reacción fue completada. La reacción fue desactivada con NaHCO₃ saturado y el pH fue ajustado a 7~8. 10 La mezcla de la reacción fue extraída con DCM (200 mL x2). La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera (200 mL), secada en Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto crudo 2-bromo-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H- 15 ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (**A55**, 16 g) como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δδ= 3.92-3.91 (m, 2H), 3.50 (s, 5H), 3.39 (s, 5H), 3.18 (s, 3H), 2.82-3.72 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.72-1.12 (m, 34H), 1.08-0.70 (m, 9H), 0.67 (s, 3H).

20 **Paso 8. Síntesis de 139.** Se añadió K₂CO₃ (125 mg, 906 umol) a una solución de **A55** (200 mg, 453 umol) y 4-metil-1H-pirazol (48 mg, 588 umol) en acetona (3 mL) a 25 °C. La mezcla resultante fue agitada a 25 °C por 12 horas, momento en el cual la TLC indicó que la reacción fue completada. La mezcla

de la reacción fue diluida con agua (10 mL) y extraída con EtOAc (10 mL*3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas en Na₂SO₄, filtradas, y evaporadas para permitir la obtención del producto crudo (200 mg). La mezcla de la reacción fue purificada a través de HPLC (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 5u, gradiente: 44 - 74 % B (A = 0,05 % amoníaco-ACN, B = acetonitrilo), velocidad de flujo: 25 mL/min) para obtener el Compuesto **139** (53,6 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (Cloroformo-d, 400 MHz) δ = 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.77-4.91 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.57 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 4H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.10-1.50 (m, 12H), 0.94-1.02 (m, 1H), 0.80-0.87 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.67 ppm (s, 3H). LCMS Rt = 2,848 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₄₂N₂O₃ [M+Na]⁺ 465,3, se halló 465,1 ([M+H-18]⁺).

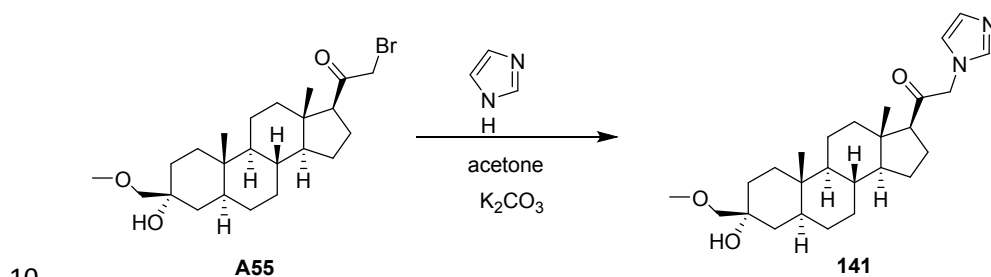
Ejemplo 68. Síntesis de 140.



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el Ejemplo 67.

Compuesto 140 (64,3 mg): ^1H RMN (Cloroformo-d, 400MHz) δ = 7.72 (s, 2H), 4.86-5.02 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.61 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 4H), 1.06-1.55 (m, 14H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.72-0.80 (m, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS:** Rt = 3,106 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,3, se halló 497,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 69. Síntesis de 141.



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 141 (59,4 mg): ^1H NMR (Cloroformo-d, 400MHz): δ = 9.65 (br. s., 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.44 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J=18.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.72 (t, J=9.0 Hz, 1H), 2.20 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.11 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.49-1.80 (m, 10H), 1.22-1.42 (m, 8H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.85 (t, J=9.6 Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS:** Rt = 2,074 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 451,3, se halló 451,2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

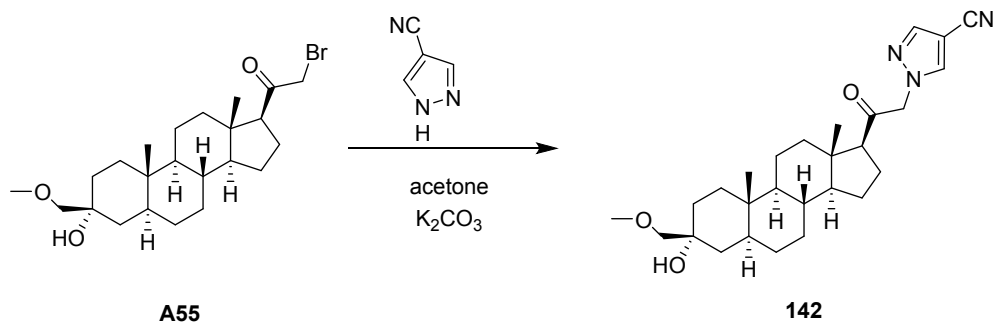
15

20

Compuesto 141 (59,4 mg): ¹HNMR (Cloroformo-d, 400MHz): δ = 9.65 (br. s., 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.44 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J=18.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.72 (t, J=9.0 Hz, 1H), 2.20 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.11 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.49-1.80 (m, 10H), 1.22-1.42 (m, 8H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.85 (t, J=9.6 Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS**: Rt = 2,074 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+Na]⁺ 451,3, se halló 451,2 ([M+Na]⁺).

10

Ejemplo 70. Síntesis de 142.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

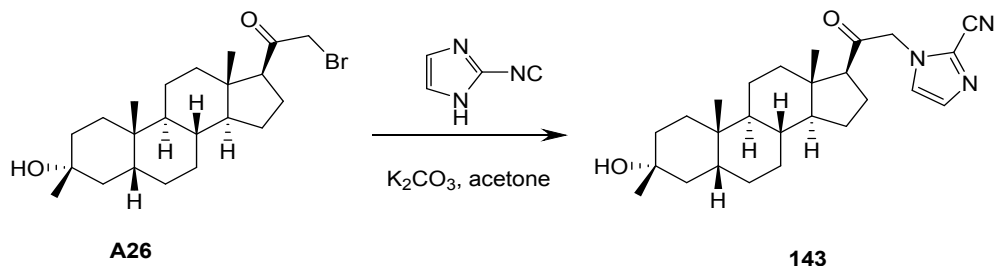
15

Compuesto 141 (59,4 mg): ¹HNMR (Cloroformo-d, 400MHz) δ = 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.87-5.05 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.61 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 4H), 1.14-1.55 (m, 14H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

20

LCMS Rt = 2,827 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₃₉N₃O₃ [M+H]⁺ 454,3, se halló 454,2 ([M+H]⁺).

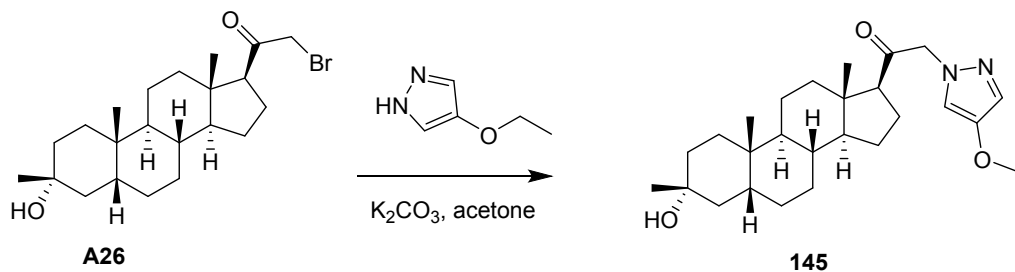
Ejemplo 71. Síntesis de 143.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4**.

Compuesto 143: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.0 Hz, 1H), 5.00 – 4.81 (m, 2H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.29 – 1.02 (m, 27H), 0.99 – 0.89 (m, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS:** Rt = 1,367 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₄₂N₂O₃ [M+H+Na]⁺ 424, se halló 424.

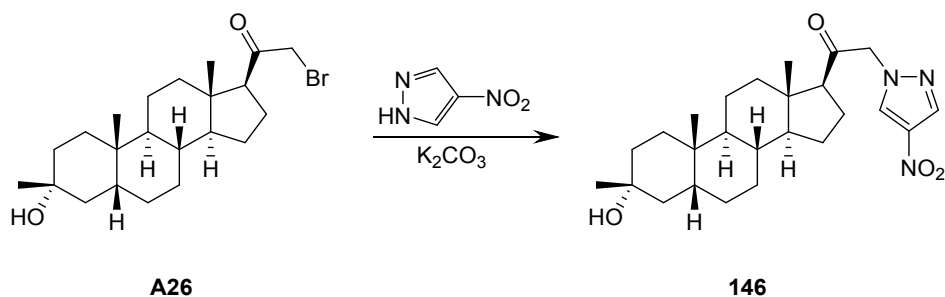
---Ejemplo 73. Síntesis de 145.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4**.

Compuesto 145: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.86-4.73 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.19-1.70 (m, 9H), 1.43-1.07 (m, 22H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS:** $R_t = 0,918$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443, se halló 443.

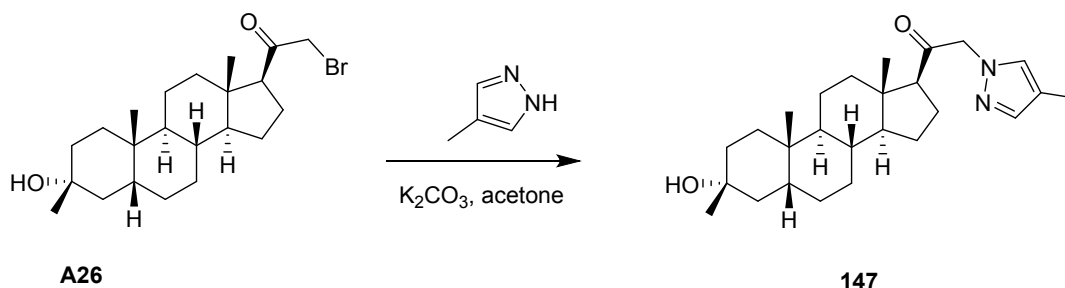
Ejemplo 74. Síntesis de 146.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

Compuesto 146: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.05 - 4.83 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.28 - 1.01 (m, 28H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS:** $R_t = 1,330$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 426, se halló 426.

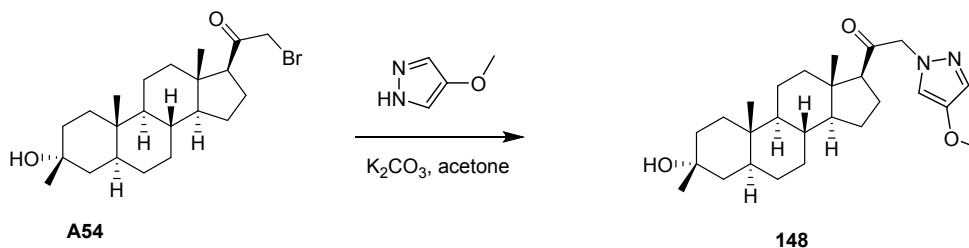
Ejemplo 75. Síntesis de 147.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

Compuesto 147: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.91 – 4.75 (m, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 1H), 2.27 – 1.00 (m, 31H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1.264 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413, se halló 413.

10 **Ejemplo 76. Síntesis de 148.**

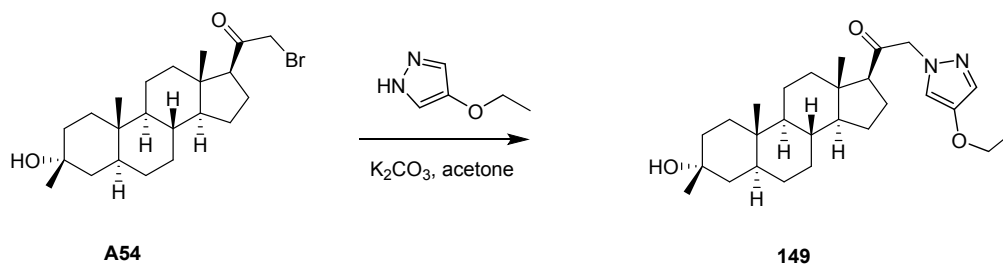


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 148: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.86–4.72 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.55 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.22–2.17 (m, 2H), 1.72–1.50 (m, 4H), 1.37–1.20 (m, 17H), 0.80–0.79 (m, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** R_t =

1,306 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{26}H_{40}N_2O_3$ $[M+Na]^+$ 429, se halló 429.

Ejemplo 77. Síntesis de 149.

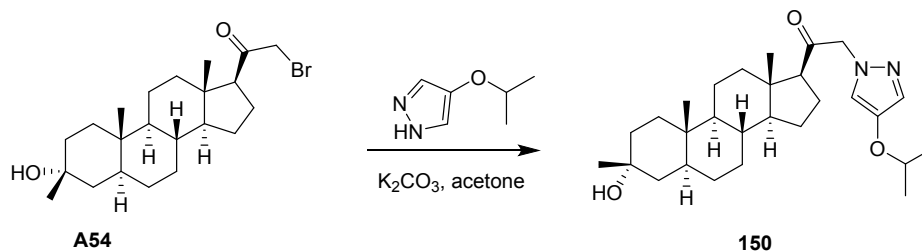


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7**.

Compuesto 149: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (s, 1H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.83–4.69 (m, 2H), 3.94–3.89 (m, 2H), 2.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17–1.99 (m, 2H), 1.67–1.18 (m, 24H), 0.78–0.77 (m, 3H) 0.73 (s, 3H), 0.64 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,334 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{27}H_{42}N_2O_3$ $[M+Na]^+$ 443, se halló 443.

10

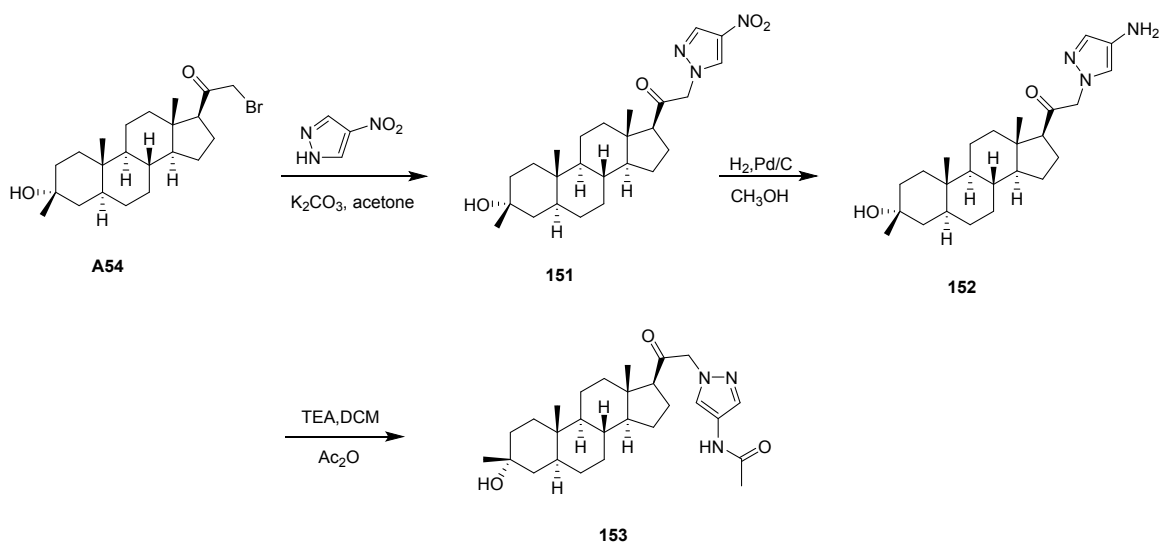
15 Ejemplo 78. Síntesis de 150.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7**.

Compuesto 149: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.84-4.71 (m, 2H), 4.14-4.13 (m, 1H), 2.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 24H), 1.36-1.19 (m, 22H), 0.79-0.78 (m, 2H) 0.74 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,957 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 479, se halló 479.

10 **Ejemplo 79. Síntesis de 151, 152, y 153.**



Compuesto 151 se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7**.

Compuesto 151: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.03-4.86 (m, 2H), 2.61 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.50-1.21 (m, 16H), 0.99-0.82 (m, 2H) 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,940 min

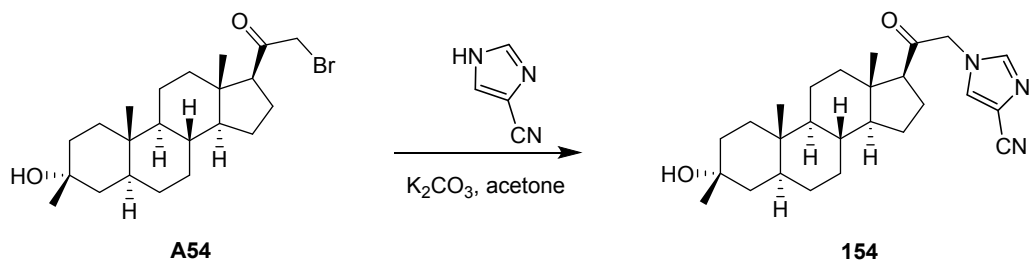
en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $C_{25}H_{37}N_3O_4$ $[M+H-H_2O]^+$ 426, se halló 426.

Síntesis del Compuesto 152: A una solución del **Compuesto 151** (400 mg, 0,901 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C (humedad, 10%, 40 mg). Después de desgasificar tres veces con H_2 , la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 25 °C en H_2 (15 psi). Cuando TLC(PE:EA) mostró que el material de partida se consumió, y la mezcla de reacción se filtró para eliminar Pd/C, el filtrado se concentró para dar 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il) etanona (200 mg). **Compuesto 152:** ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.83-4.70 (m, 2H), 2.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.69-1.50 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 15H), 0.79-0.78 (m, 2H) 0.75 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,754 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $C_{25}H_{39}N_3O_2$ $[M+Na]^+$ 436, se halló 436.

Síntesis del Compuesto 153: A una solución de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-yl)-1-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (150 mg, 0,362 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió anhídrido acético (44,3 mg, 0,434 mmol), seguido por TEA (0,15 mL, 0,362 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS indicó que el material de

partida se consumía completamente. A la mezcla se le añadió agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (8 mL*3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar un residuo, que se purificó por HPLC-prep para dar N-(1-(2-
 5 ((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)acetamida (13 mg). **Compuesto 153:**
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.91-4.78 (m, 2H), 2.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.19-2.01
 10 (m, 5H), 1.67-1.51 (m, 5H), 1.40-1.17 (m, 19H), 0.97-0.79 (m, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,205 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ 456, se halló 456.

15 **Ejemplo 80. Síntesis de 154.**

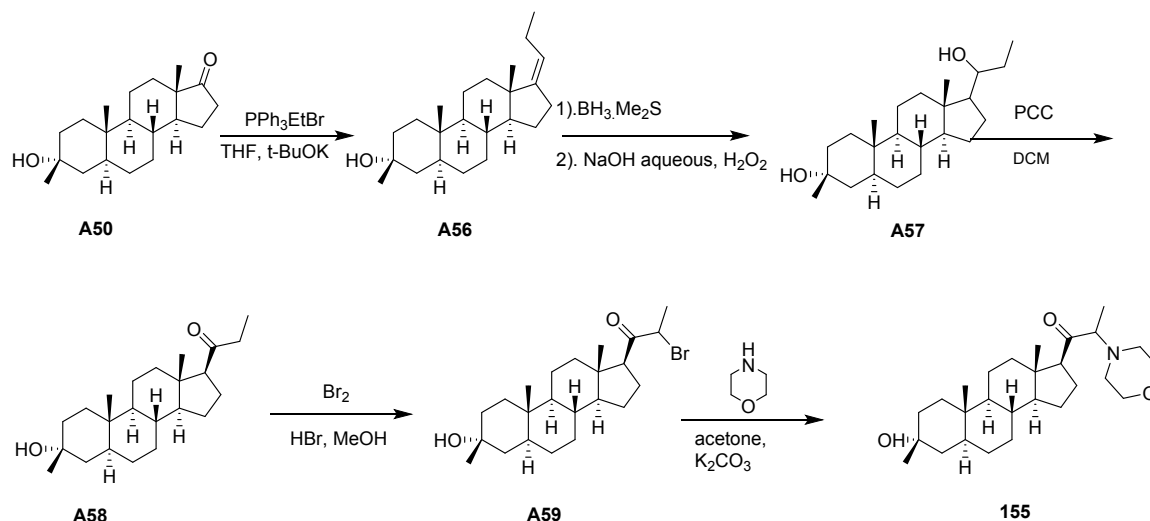


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 154: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 2H), 2.59 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.21-1.92
 20 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 22H), 0.85-0.83 (m,

4H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,888 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $C_{26}H_{37}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 424, se halló 424.

5 Ejemplo 81. Síntesis de 155.



El Compuesto A50 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 47, etapa 2.

Síntesis de A56. A una suspensión de Bromotrifeníl (propil) fosforano (11,6 g, 30,3 mmol) en THF anhidro (160 mL) se le
 10 añadió potasio 2-metilpropan-2-olato (3,40 g, 30,3 mmol) a 25 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1 hora, momento en el cual A50 (3,1 g, 10,1 mmol) en THF anhidro (40 mL) se añadió a 65 °C. La mezcla se
 15 agitó a 65 °C durante 16 horas, momento en el que TLC (PE: EA =2:1) indicó que el material de partida fue consumido. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3), y la fase orgánica combinada

se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por Cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc=6:1) para dar **A56** (2,2 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 - 4.90 (m, 1H), 2.37 (dd, J=6.8, 16.3 Hz, 1H), 2.24 - 1.99 (m, 4H), 1.77 - 1.10 (m, 23H), 1.04 - 0.67 (m, 13H).

Síntesis de A57. A una solución de **A56** en THF (30 mL) se le añadió gota a gota una solución de BH₃-Me₂S (7,01 mL, 70,01 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 12 horas, momento en el que TLC (PE:EA=3:1) mostró que la reacción estaba completa. Después de enfriar a 0 °C, se añadió lentamente una solución de NaOH (23,3 mL, 3M, 70,01 mmol), seguido de la adición de H₂O₂ (8,06 g, 33% w/w en agua, 70,1 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas, después se extrajo con EtOAc (40 mL×3). La fase orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (20 mL×2), salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **A57** en forma de un sólido blanco. El producto sin procesar se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de A58. Una mezcla de **A57**, PCC (2,32 g, 10 mmol) y gel de sílice (2,5 g) en DCM (30mL) se agitó a 25 °C durante 1 hora, después de lo cual TLC (PE: EA=3:1) mostró que la reacción estaba completa. La solución se concentró a vacío

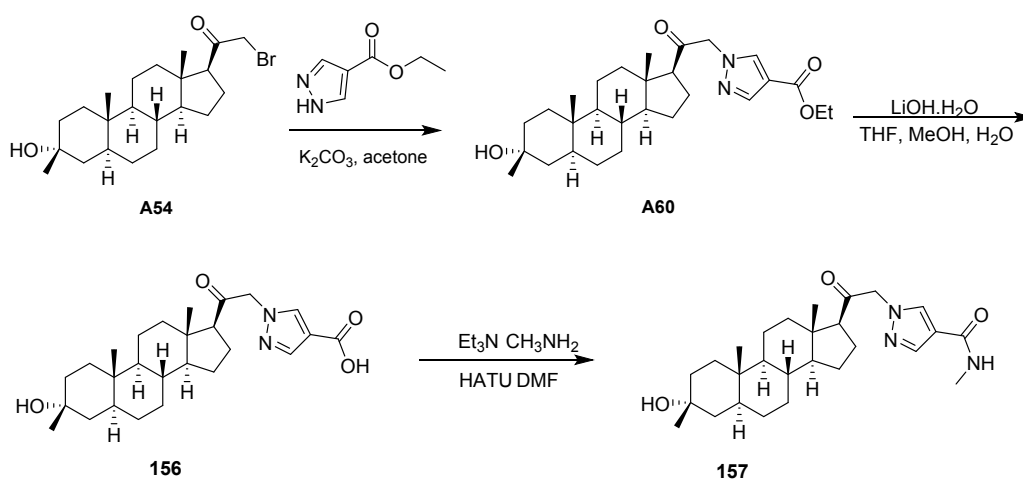
para dar el producto sin procesar, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA =5:1) para permitir la obtención de **A58** (1,05 g) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis de A59. A una solución de **A58** (200 mg, 577 μ mol) y
5 HBr concentrado (9,7 mg, 57,6 μ mol) en MeOH(5 mL) se le añadió bromo (138 mg, 865 μ mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 8 horas y luego se calentó a 50 °C durante 8 horas, momento en el que TLC (PE:EA=3:1) mostró que la reacción estaba completa. La reacción se
10 inactivó mediante NaHCO₃ acuoso saturado (4 mL) y el pH se ajustó a 7-8. La solución se extrajo con EtOAc (8 mL x 3), y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **A59** (210 mg).

Síntesis de 155. A una solución de **A59** (250 mg, 587 μ mol) en
15 acetona (6 mL) se le añadió carbonato de potasio (243 mg, 1,76 mmol) y morfolina (255 mg, 2,93 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 50°C durante 8 horas. El análisis de TLC(PE:EA=1:1) mostró que la reacción estaba completa, momento en el que la mezcla fue extraída con agua (8 ml) y EA
20 (12 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **155** (220 mg, crudo) como un sólido amarillo. El sólido sin procesar se purificó por HPLC preparativa (0,05% HCl-ACN) para permitir la obtención de **155** (42,0 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-

d4) δ 3.80 - 3.60 (m, 4H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.81 - 2.48 (m, 4H), 2.18 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.13 (m, 22H), 1.11 - 0.77 (m, 7H), 0.75 - 0.58 (m, 3H). **LCMS** R_t = 1.013 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{27}H_{45}NO_3$ $[M+H]^+$ 432, se halló 432 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 82. Síntesis de 156 y 157.



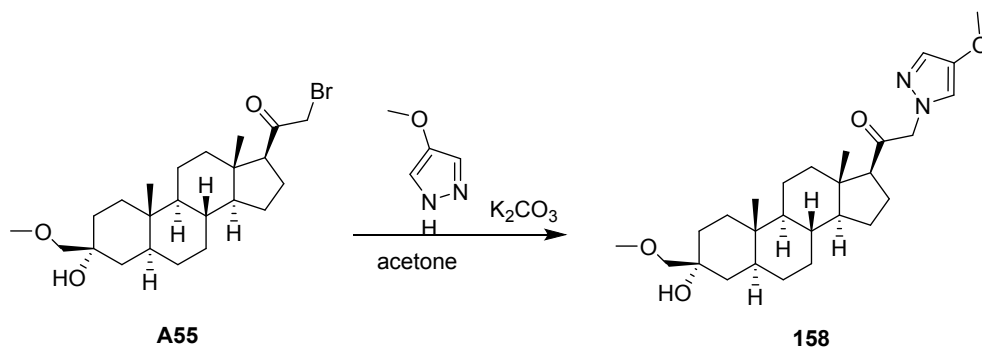
El Compuesto A60 se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47**, etapa 7.

Síntesis de 156. A una solución de **A60** (450 mg, 0,956 mmol) in THF (5 mL), CH_3OH (2 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (80,1 mg, 1,91 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas, momento en el que la TLC (PE:EA=1:1) indicó que el material de partida se consumía completamente. Después, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (8 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró para dar un

residuo sin procesar (400 mg), que se purificó por HPLC-prep para permitir la obtención de 16 mg de **156**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.02-4.87 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.73-1.51 (m, 5H), 1.45-1.21 (m, 14H), 0.99-0.81 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS**: Rt = 0,862 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₃₈N₂O₄ [M+H]⁺ 443, se halló 443.

Síntesis de 157. A una solución de **156** en DMF (2 mL) se le añadió HATU (170 mg, 0,450 mmol) y TEA (45,5 mg) seguido de metanamina (10,4 mg, 0,337 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas, después de lo cual TLC (DCM:MeOH=10:1) indicó que el material de partida fue consumido completamente. Después, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (8 mL x 3). La fase orgánica combinada se concentró, luego se purificó por HPLC-prep para permitir la obtención de **157** (5,5 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.00-4.87 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.60 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.77-1.20 (m, 18H), 0.98-0.81 (m, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,839 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₄₁N₃O₃ [M+Na]⁺ 455, se halló 478.

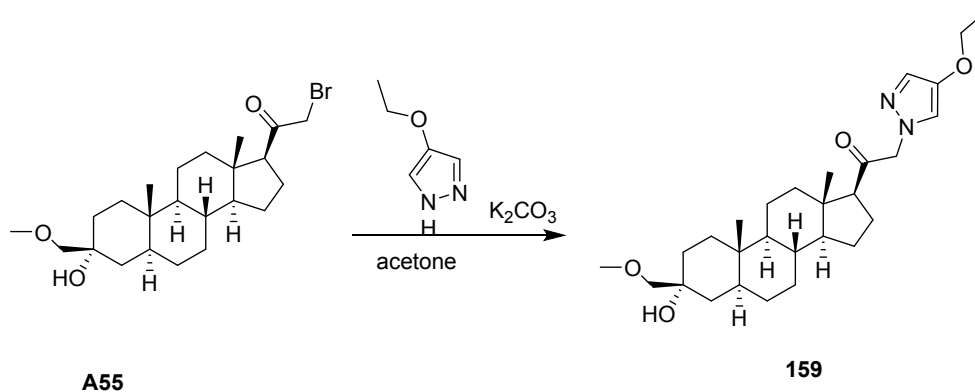
Ejemplo 83. Síntesis de 158.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 158 (34 mg): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (s, 1H),
 5 7.12 (s, 1H), 4.81-4.97 (m, 2H), 3.70-3.84 (m, 3H), 3.39 (s,
 3H), 3.19 (s, 2H), 2.58 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H),
 2.05 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.62-1.77 (m, 4H), 1.11-1.61 (m,
 15H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.80-0.88 (m, 1H), 0.76 (s, 3H),
 0.67 (s, 3H). **LCMS**: $R_t = 2,776$ min en una cromatografía de 4
 10 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,3, se halló
 459,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

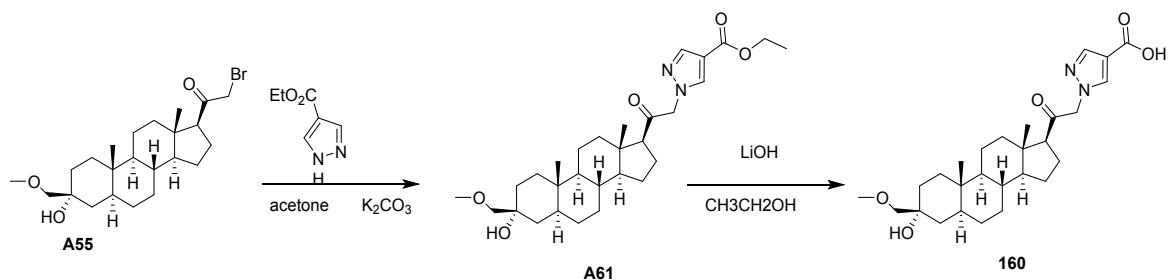
Ejemplo 84. Síntesis de 159.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 159 (33,2 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz): δ = 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.80-5.00 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.86 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.33 (br. s., 1H), 2.01 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.62 (br. s., 4H), 1.17-1.54 (m, 12H), 1.15 (d, $J=10.0$ Hz, 4H), 1.04 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 0.82-0.95 (m, 1H), 0.69 (s, 3H), 0.55 (s, 3H). **LCMS**: R_t = 2,869 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_{2}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473,3, se halló 473,6 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 85. Síntesis de 160.



El **Compuesto A55** se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

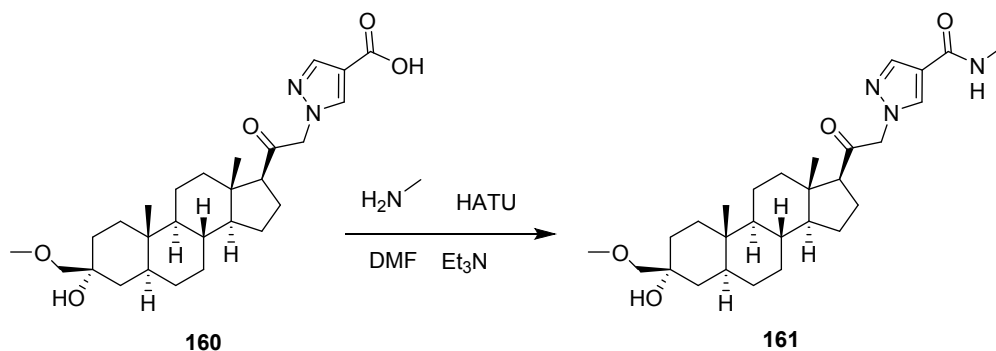
Síntesis de A61. Se añadió K_2CO_3 (937 mg, 6,78 mmol) a **A55** (1,5 g, 3,39 mmol) y etilo 1H-pirazol-4-carboxilato (616 mg, 4,4 mmol) en acetona (15 mL) a 25°C . La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 12 horas, momento en el que TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), después se extrajo con EtOAc (50

mL*3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó por cromatografía (gel de sílice: EtOAc en PE 20-50%) para permitir la obtención de A61 (1,4 g, 82,8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.81-5.04 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 2H), 3.33-3.46 (m, 3H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.60 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.15-1.55 (m, 19H), 0.99 (td, J=12.2, 4.8 Hz, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.74-0.79 (m, 3H), 0.47-0.73 (m, 3H). **LCMS:** Rt = 0,911 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₉H₄₄N₂O₅ [M+H]⁺ 501.3, se halló 501.7 ([M+H]⁺).

Síntesis de 160. LiOH (200 mg, 906 umol) fue añadido a A61 (1,4 g, 2,79 mol) en EtOH (10 mL) a 25°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 5 horas, momento en el que el análisis de TLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se acidificó a pH = 4-5 con HCl 1 M, después se filtró para permitir la obtención de un precipitado (1.4 g) que se purificó por HPLC para dar 160 (1,2 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.87-8.10 (m, 2H), 4.83-5.07 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.61 (br. s., 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 4H), 1.12-1.60 (m, 14H), 0.94-1.05 (m, 1H), 0.85 (t, J=9.6 Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS:**

Rt = 2,542 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₄₀N₂O₅ [M+H]⁺ 473,2, se halló 473,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 86. Síntesis de 161.



El **Compuesto 160** se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 85**. Se añadió Metilamina (1,26 mL, 1,26 mmol) a **A61** (300 mg, 634 μ mol), seguido por trietilamina (192 mg, 1,9 mmol) y HATU (288 mg, 760 μ mol) en DMF (3 mL) a 25°C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C por 3 horas, en cuyo punto LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para permitir la obtención de un producto sin procesar (300 mg), que se purificó por HPLC para obtener **161** (110 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 4.84-5.00 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.96 (br. s., 3H), 2.59 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.04 (d, J=11.6 Hz, 1H), 1.82 (br. s.,

10

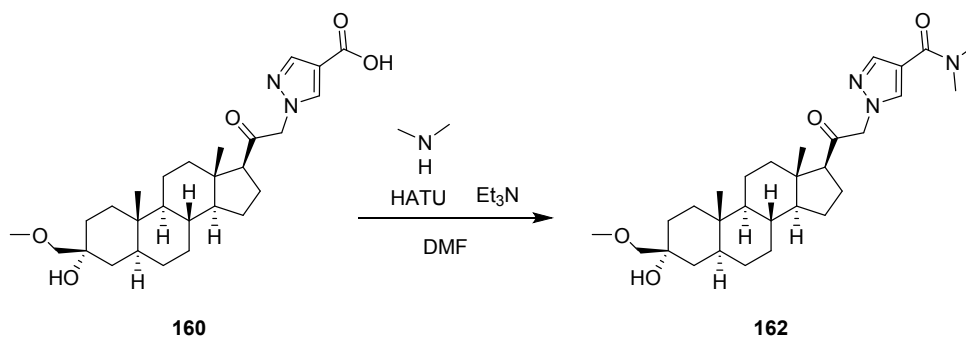
15

20

2H), 1.62-1.78 (m, 4H), 1.12-1.59 (m, 13H), 0.95-1.03 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS:** Rt = 2,487 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₃N₃O₄ [M+H] + 486,3, se halló 486,2 ([M+H] +).

5

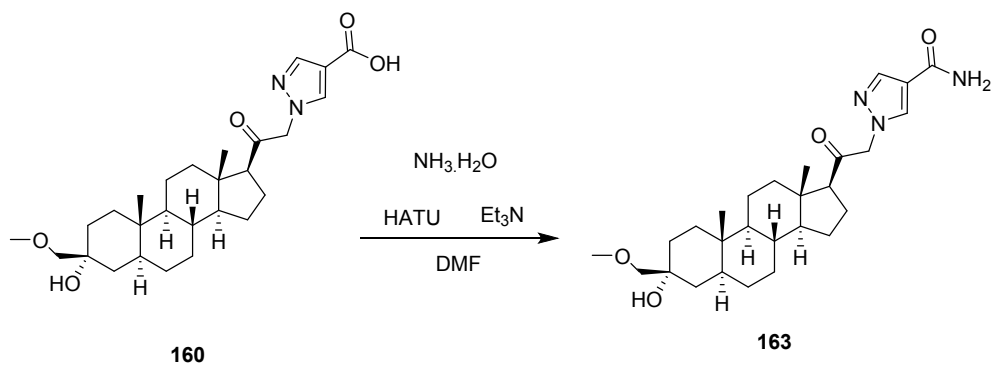
Ejemplo 87. Síntesis de 162.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 87**.

- 10 **Compuesto 162** (83,2 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.72-7.81 (m, 2H), 4.84-5.00 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 8H), 2.60 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.05 (d, J=11.6 Hz, 1H), 1.62-1.78 (m, 5H), 1.13-1.56 (m, 14H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.80-0.88 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.67 ppm (s, 3H). **LCMS**
- 15 Rt = 2,572 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para C₂₉H₄₅N₃O₄ [M+H] + 500,3, se halló 500,2 ([M+H] +).

Ejemplo 88. Síntesis de 163.

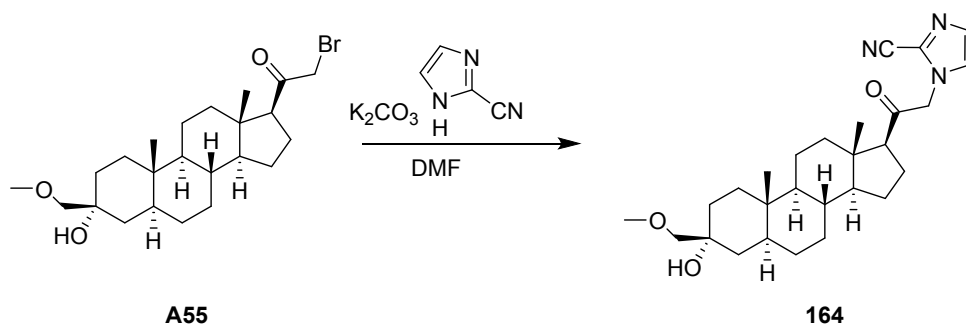


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 86**.

Compuesto 163 (102 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.89 (br. s., 1h), 7.80 (br. s., 1H), 5.78 (br. s., 2H), 4.94 (d, $J=19.2$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2h), 2.61 (br. s., 1H), 2.19 (br. s., 1h), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.90 (br. s., 2H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.12-1.60 (m, 13H), 0.98 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 0.84 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (br. s., 3H).

LCMS: $R_t = 2,293$ min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,3, se halló 472,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

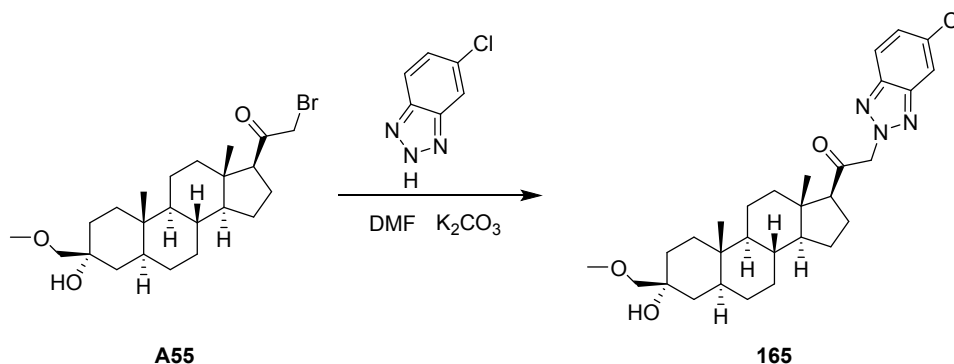
Ejemplo 89. Síntesis de 164.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 164 (8,2 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.82-5.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.63 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.07 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.09-1.58 (m, 15H), 0.96-1.05 (m, 1H), 0.86 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS**: R_t = 2,760 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,4, se halló 454,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 Ejemplo 90. Síntesis de 165.

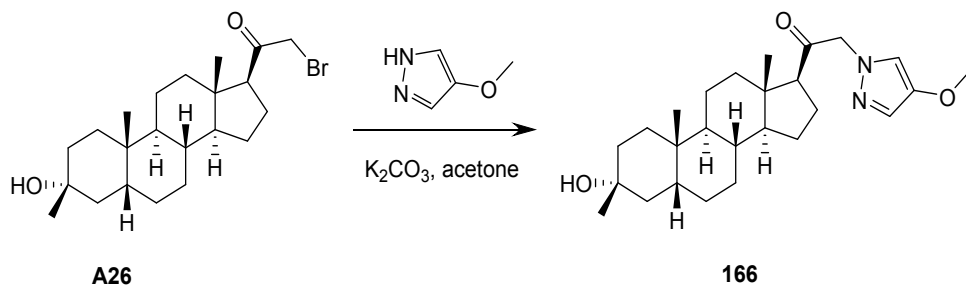


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 165 (15,6 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=9.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.44-5.55 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.14 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.02 (br. s., 1H), 1.65-1.81 (m, 4H), 1.12-1.54 (m, 14H), 0.95-1.04 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.73 ppm (s, 3H). **LCMS**: R_t = 3,012 min en una cromatografía de 4 min, MS

ESI calcd. para C₂₉H₄₀ClN₃O₃ [M+H]⁺ 514,2, se halló 514,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 91. Síntesis de 166.

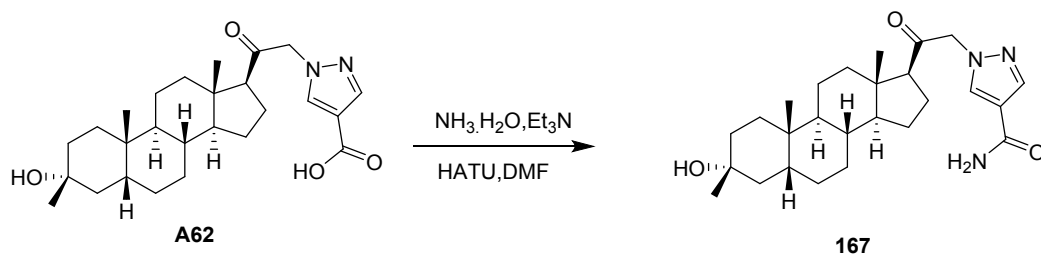


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4**.

Compuesto 166: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.28 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.87 - 4.71 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.55 (t, J=8.9 Hz, 1H), 2.25 - 1.01 (m, 31H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

LCMS: R_t = 1,263 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+H]⁺ 429, se halló 429.

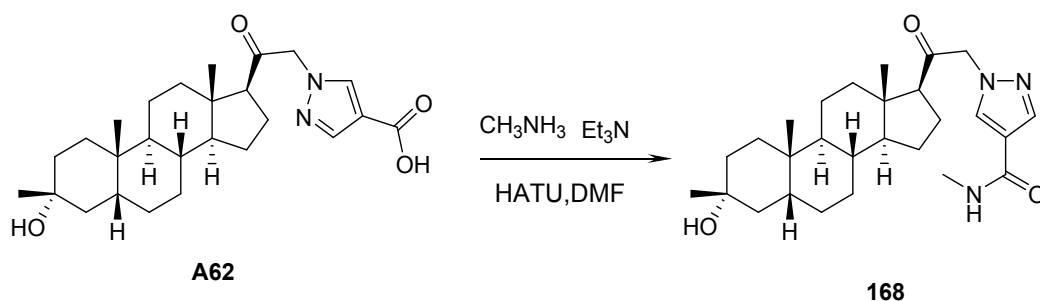
Ejemplo 92. Síntesis de 167.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 86**.

Compuesto 167: $^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz): δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 5.11 (d, $J=4.3$ Hz, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.27 - 1.06 (m, 27H), 1.00 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS:** R_t = 1,166 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₃₉N₃O₃ [M+H-H₂O]⁺ 424, se halló 424.

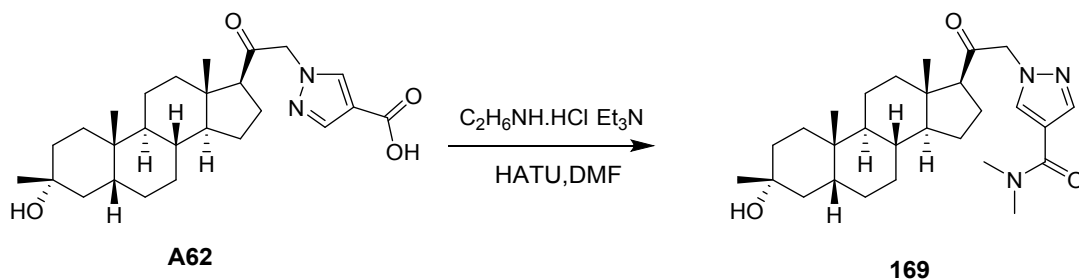
Ejemplo 93. Síntesis de 168.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 86**.

Compuesto 168: $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): Δ 8.01 - 7.76 (m, 2h), 6.10 (br. s., 1h), 4.96 (br. s., 2h), 2.97 (br. s., 3H), 2.60 (br. s., 1H), 2.28 - 1.00 (m, 31H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS:** R_t = 0,818 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+H-H₂O]⁺ 438, se halló 438.

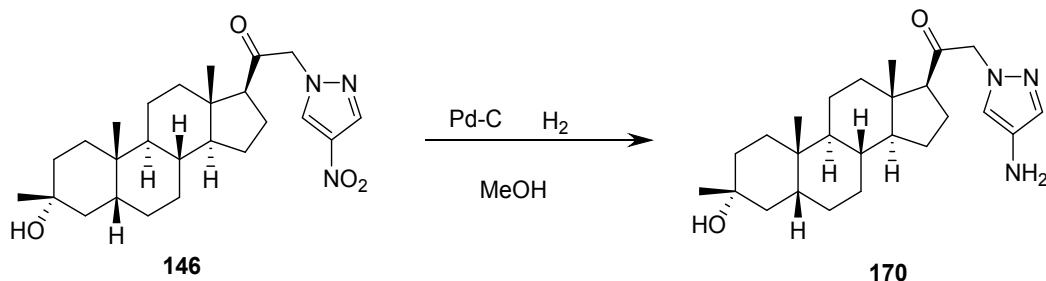
Ejemplo 94. Síntesis de 169.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 86**.

Compuesto 169: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.80 - 7.72 (m, 1H),
 5.05 - 4.81 (m, 1H), 3.12 (br. s., 3H), 2.71 - 2.53 (m, 1H),
 2.26 - 0.99 (m, 28H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS:** R_t =
 1,194 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 452, se halló 452.

10 **Ejemplo 95. Síntesis de 170.**

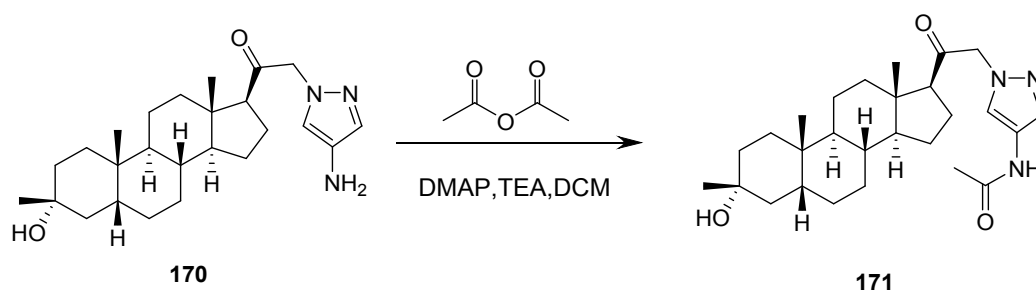


El **Compuesto 146** fue preparado según lo descrito en el **Ejemplo 74**. A una solución de 146 (50 mg, 0,112 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd-C (11,8 mg, 0,112 mmol) bajo N_2 a 25 °C, y la reacción se agitó a 25 °C por 3 h bajo H_2 . EL análisis de TLC (PE: EA= 1:1) mostró que la reacción fue completa, y la mezcla se filtró y se concentró para dar un

residuo sin procesar que se purificó por HPLC para dar **170** (149 mg) como un sólido rojo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.21 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.85 - 4.68 (m, 2H), 2.53 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.22 - 0.99 (m, 29H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

5 **LCMS**: $R_t = 1,019$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 396, se halló 396.

Ejemplo 96. Síntesis de 171.



10 El **Compuesto 170** fue preparado según lo descrito en el **Ejemplo 96**. A una solución de **170** (140 mg, 0,338 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó DMAP (41,2 mg, 0,338 mmol), anhídrido acético (69,0 mg, 0,676 mmol) y trietilamina (68,4 mg, 0,676 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, en cuyo punto

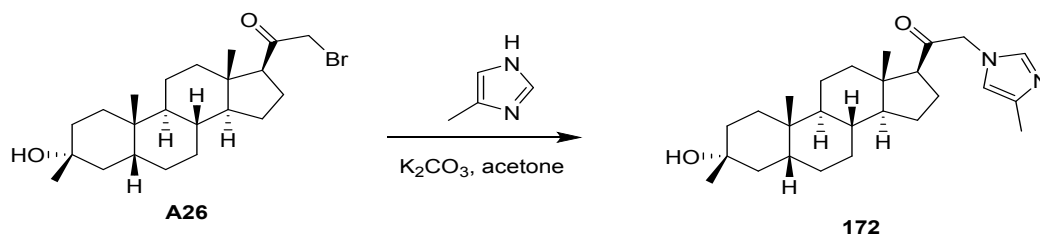
15 LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla se diluyó con agua (6 mL) y EtOAc (8 mL), y se extrajo con EtOAc (9 mL * 2). La fase orgánica combinada se lavó con HCl ac. (20 mL * 2, 4 M), NaCl sat. ac. (20 mL * 2), fue secado sobre Na_2SO_4 , y concentrado para dar

20 un residuo que se purificó por HPLC para dar **171** (33 mg) como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.93 (br. s., 1h),

7.44 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 4.97 - 4.79 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.22 - 0.98 (m, 32H), 0.94 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS:** Rt = 1,180 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₄₁N₃O₃ [M+H-H₂O]⁺ 438, se halló 438.

5

Ejemplo 97. Síntesis de 172.



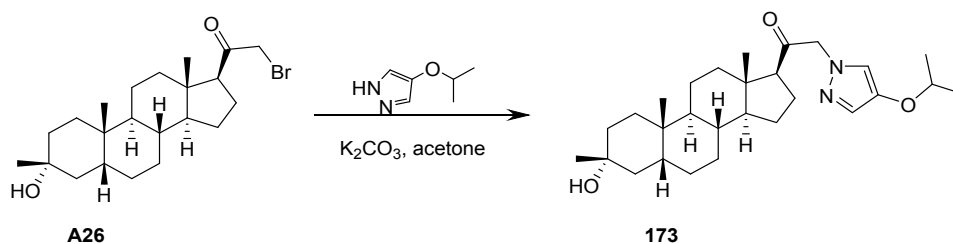
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

10 **Compuesto 172:** ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.30 (br. s., 1H), 6.54 (s, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 2H), 2.54 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.28 - 1.00 (m, 32H), 0.95 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,072 min en una cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calcd. para C₂₆H₄₀N₂O₂ [M+H]⁺ 413, se halló 413.

15

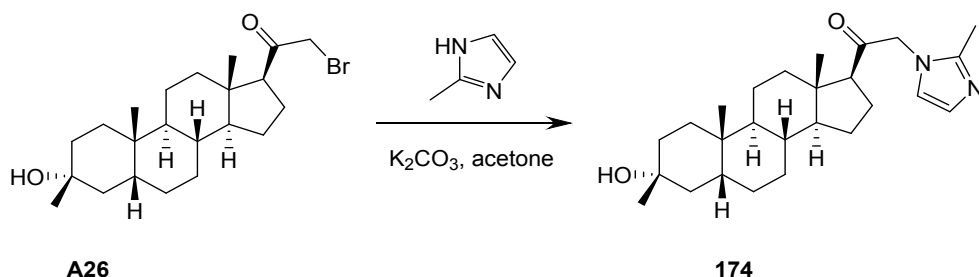
Ejemplo 98. Síntesis de 173.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

Compuesto 173: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.07 (br. s., 1H), 4.89 – 4.64 (m, 2H), 4.17 (td, $J=6.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.65 – 2.47 (m, 1H), 2.25 – 1.00 (m, 31H), 0.94 (s, 3H), 0.75 – 0.56 (m, 3H). **LCMS** $R_t = 1,338$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457, se halló 457.

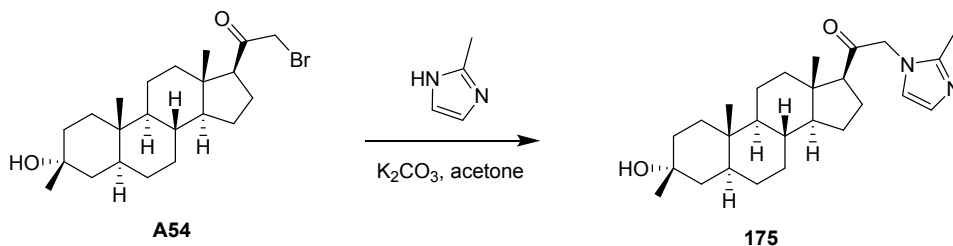
Ejemplo 99. Síntesis de 174.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

Compuesto 174: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.23 (br. s., 1H), 6.99 – 6.97 (m, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 5.12 – 4.77 (m, 2H), 2.65 (br. s., 3H), 2.27 – 1.01 (m, 28H), 0.99 – 0.87 (m, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS:** $R_t = 1,065$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413, se halló 413.

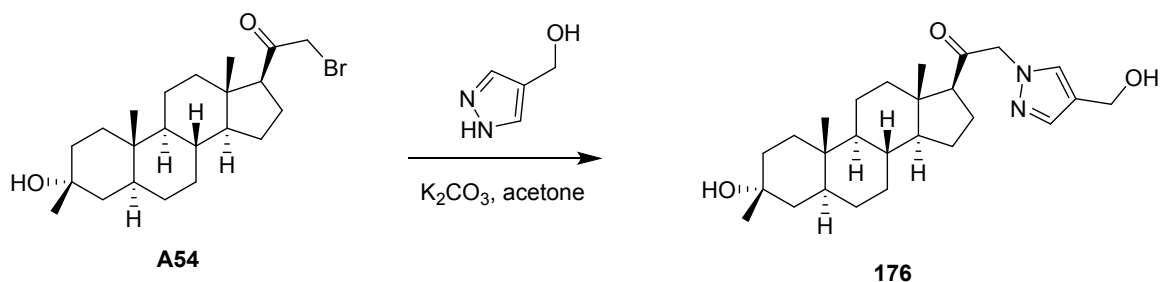
Ejemplo 100. Síntesis de 175.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 175: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.56 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.37-5.10 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.74 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32-2.03 (m, 3H), 1.72-1.10 (m, 20H), 1.05-0.74 (m, 2H), 0.70 (s, 3H), 0.58 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,775$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413, se halló 413.

10 **Ejemplo 101. Síntesis de 176.**

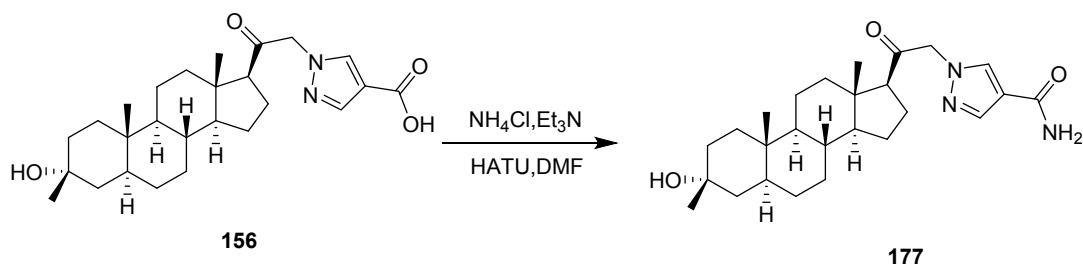


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 176: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.99-4.86 (m, 2H), 4.61 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.54-1.20 (m, 19H), 0.98-0.81 (m, 3H), 0.75 (s, 1H), 0.66 (s, 1H). **LCMS** $R_t = 1,200$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429, se halló 429.

20

Ejemplo 102. Síntesis de 177.

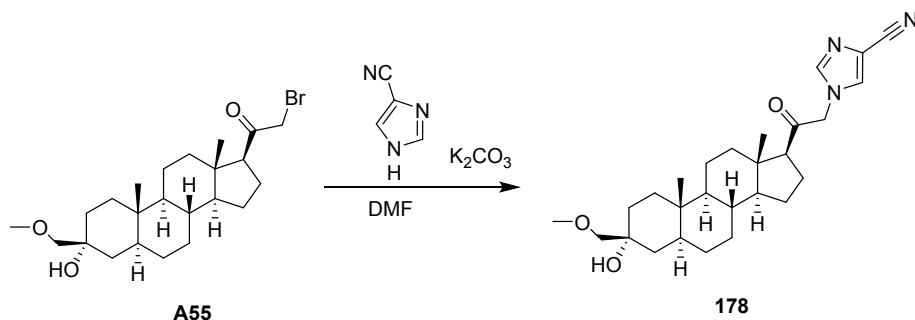


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 82**.

Compuesto 177: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.01-4.85 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.24-2.02 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.41-1.21 (m, 2H), 0.98-0.82 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 1.172$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442, se halló 442.

10

Ejemplo 103. Síntesis de 178.



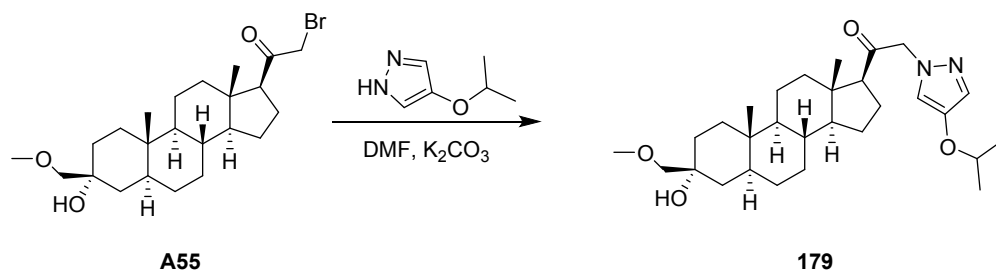
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

15 **Compuesto 178:** $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.87-5.05 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.61 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.66-1.77

(m, 4H), 1.14-1.55 (m, 14H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS**: Rt = 2,827 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₃₉N₃O₃ [M+H]⁺ 454.3, se halló 454.2 ([M+H]⁺).

5

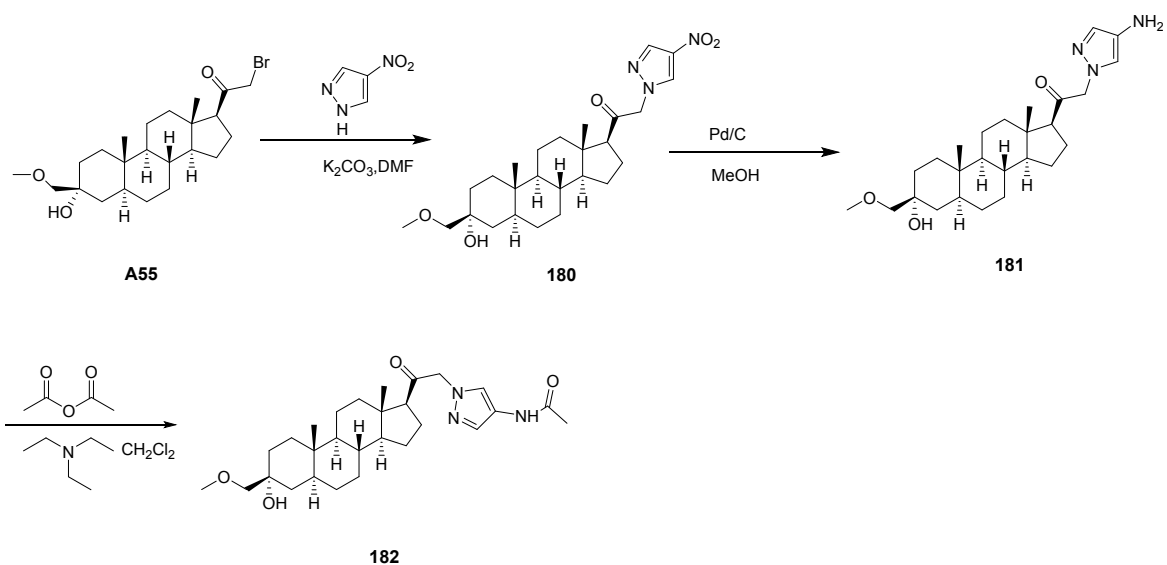
Ejemplo 104. Síntesis de 179.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

10 **Compuesto 179**: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.78 (d, J=19.6 Hz, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.69 (d, J=3.3 Hz, 5H), 1.59 - 1.49 (m, 4H), 1.49 - 1.35 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.0 Hz, 11H),
 15 1.25 - 1.12 (m, 4H), 1.02 - 0.91 (m, 1H), 0.87 - 0.79 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,046 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₉H₄₆N₂O₄ [M+H]⁺ 487, se halló 487.

20 **Ejemplo 105. Síntesis de 180, 181, y 182.**



Compuesto 180 se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**. ¹H

NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.20 - 8.06 (m, 1H), 5.05 - 4.82 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 4H), 1.56 - 1.13 (m, 13H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,042 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd, para C₂₆H₃₉N₃O₅ [M+H]⁺ 456, se halló 456 ([M+H]⁺).

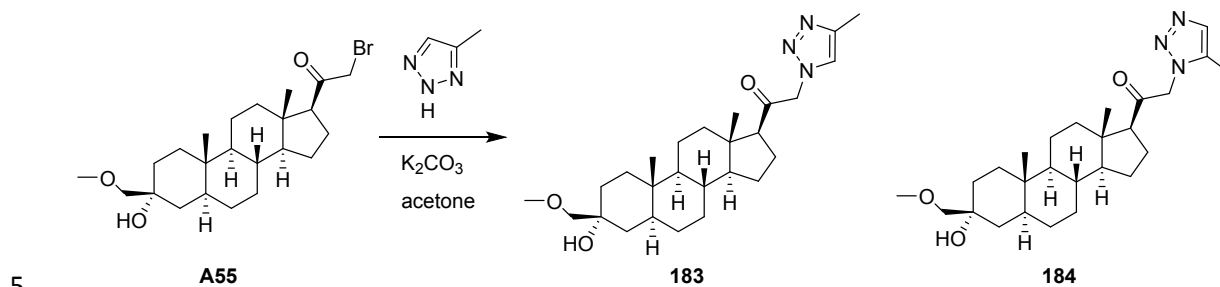
Síntesis de 181. A una solución de **180** (846 mg, 1,78 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (300 mg) at 25°C. La mezcla se agitó bajo un balón de H₂ a 25°C por 3 horas, en cuyo punto LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH (5 mL×2), y el filtrado combinado se concentró para dar un residuo sin procesar, que se purificó por HPLC para dar **181** (9,4 mg) como un sólido blanco. **¹H NMR** (CDCl₃

400MHz) δ 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.91 (br. s., 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 4H), 1.59 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.33 (m, 4H), 1.32 - 1.12 (m, 7H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.87 - 0.78 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,446 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd, para C₂₆H₄₁N₃O₃ [M+H] =444.

Síntesis de 182. A una solución de **181** (450 mg, 1,01 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió trietilamina (204 mg, 2,02 mmol) y anhídrido acético (206 mg, 2,02 mmol) a 25 °C por 2 horas, en cuyo punto LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL x2). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y la capa orgánica se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por HPLC hasta **182** (115 mg) como un sólido blanco. **¹H NMR** (CDCl₃ 400MHz) δ 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 4.93 - 4.76 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 5H), 1.55 - 1.49 (m, 3H), 1.30 (s, 15H), 1.04 - 0.92 (m, 1H), 0.88 - 0.79 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,898 min en una

cromatografía de 2 min, MS ESI calcd, para $C_{28}H_{43}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 486, se halló 486 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 106. Síntesis de 183 y 184.



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

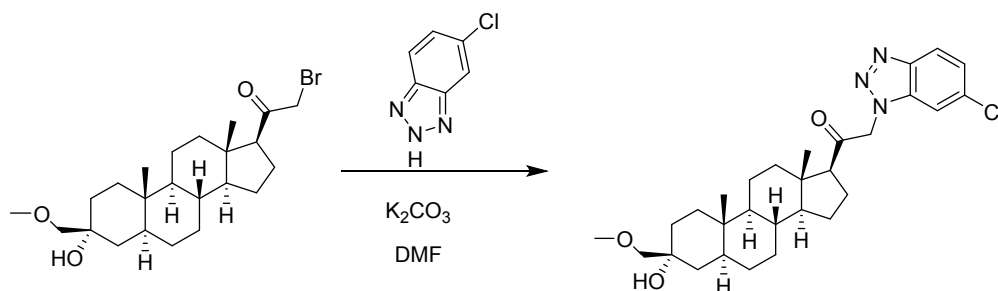
Compuesto 183: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.35 (s, 1H), 5.03-5.21 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.63 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 4H), 1.10-1.58 (m, 14H), 0.95-1.04 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,657 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para $C_{26}H_{41}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 444,3, se halló 444,1 ($[M+H]^+$).

15 **Compuesto 184:** ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz): δ 7.49 (s, 1H), 5.46 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.80 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.33 (br. s., 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J=16.6$ Hz, 4H), 1.49 (d, $J=9.0$ Hz, 13H), 0.93 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 0.76 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 0.70 (s, 3H), 0.58 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,683 min en una cromatografía de 4 min,

20

MS ESI calcd. para C₂₆H₄₁N₃O₃ [M+H]⁺ 444,3, se halló 444,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 107. Síntesis de 185.



5

A55

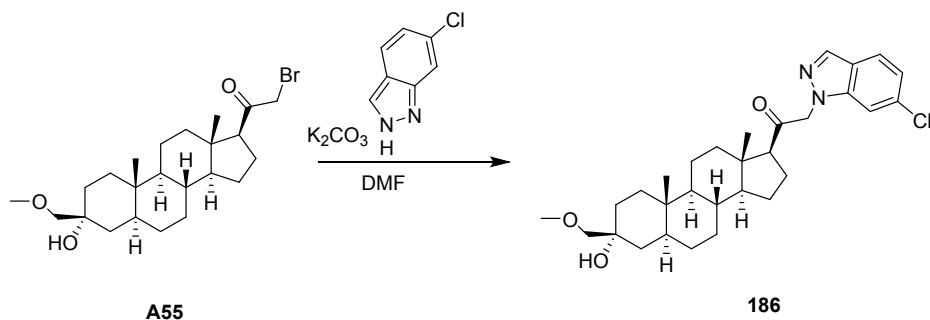
185

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 185: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.00 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 5.38 (q, J=18.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.73 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.13-1.56 (m, 14H), 0.97-1.06 (m, 1H), 0.84-0.91 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** Rt = 3,150 min en una cromatografía de 4,0 min, MS ESI calcd. para C₂₉H₄₀ClN₃O₃ [M+H]⁺ 514,1, se halló 514,1 ([M+H]⁺).

15

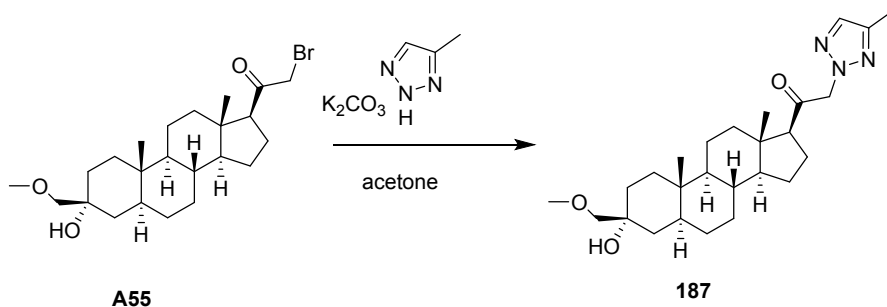
Ejemplo 108. Síntesis de 186.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 186: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.01 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 5.04-5.16 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.65 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.13-1.54 (m, 14H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.82-0.90 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 3,269 min en una cromatografía de 4,0 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 513,3, se halló 513,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

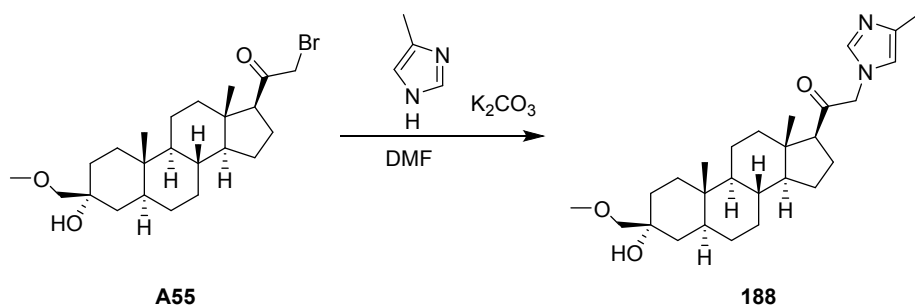
Ejemplo 109. Síntesis de 187.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 187: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.43 (s, 1H), 5.15 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.58 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.09-1.56 (m, 14H), 0.94-1.03 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.70 ppm (s, 3H). **LCMS:** R_t = 2,873 min en una cromatografía de 4,0 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444,3, se halló 444,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

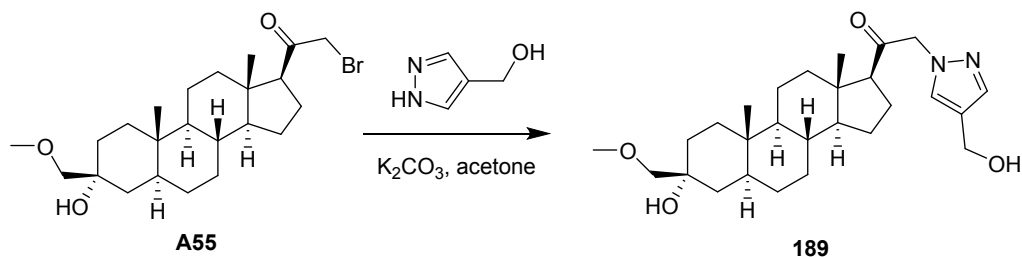
Ejemplo 110. Síntesis de 188.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 188: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.30 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.55-4.67 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.56 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.95 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.14-1.58 (m, 14H), 0.94-1.04 (m, 1H), 0.81-0.88 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS:** R_t = 2,194 min en una cromatografía de 4,0 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,3, se halló 443,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

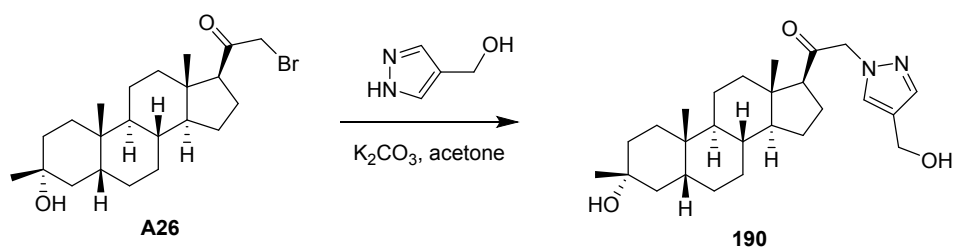
Ejemplo 111. Síntesis de 189.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

- 5 **Compuesto 189:** $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.96–4.82 (m, 1H), 4.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.59 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.20–2.01 (m, 4H), 1.71–1.22 (m, 22H), 0.99–0.84 (m, 2H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,818 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 481, se halló 481.
- 10

Ejemplo 112. Síntesis de 190.

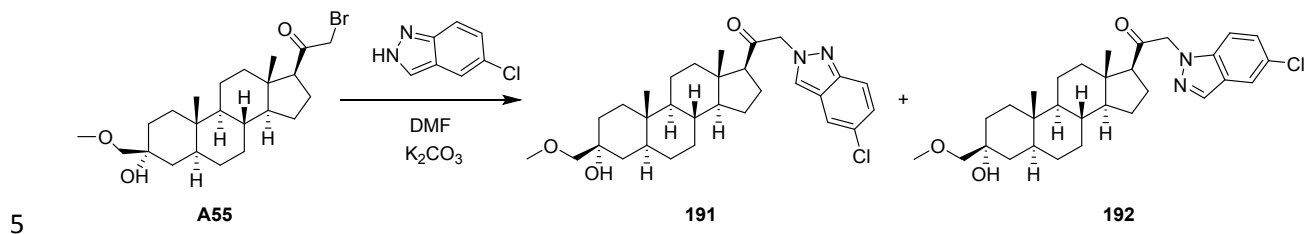


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5**, etapa 4.

Compuesto 190: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.96–4.82 (m, 1H), 4.61 (s, 3H), 2.58 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.07–1.71 (m, 8H), 1.57–1.11 (m, 23H), 0.95 (s, 1H), 0.66 (s,

1H). **LCMS** Rt = 0,823 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₄₀N₂O₃ [M+H]⁺ 429, se halló 429.

Ejemplo 113. Síntesis de 191 y 192.



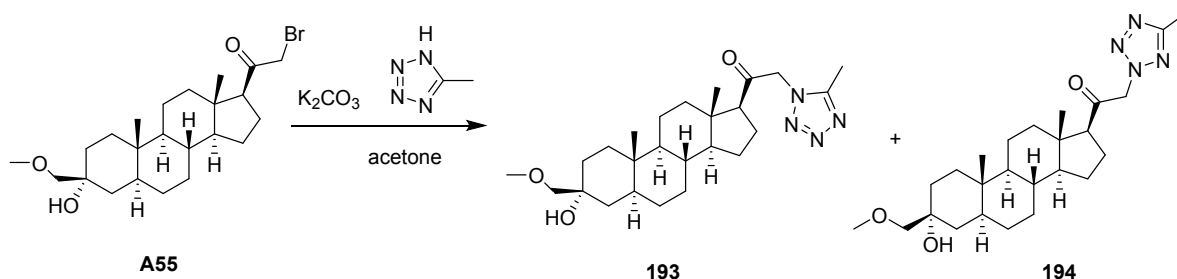
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 191: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.12 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.66 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.12 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.57 (br. s., 2H), 1.50 - 1.36 (m, 4H), 1.35 - 1.17 (m, 8H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.91 - 0.84 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,217 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₃₀H₄₁ClN₂O₃ [M+H]⁺ 513, se halló 513.

10

15

Ejemplo 114. Síntesis de 193 y 194.



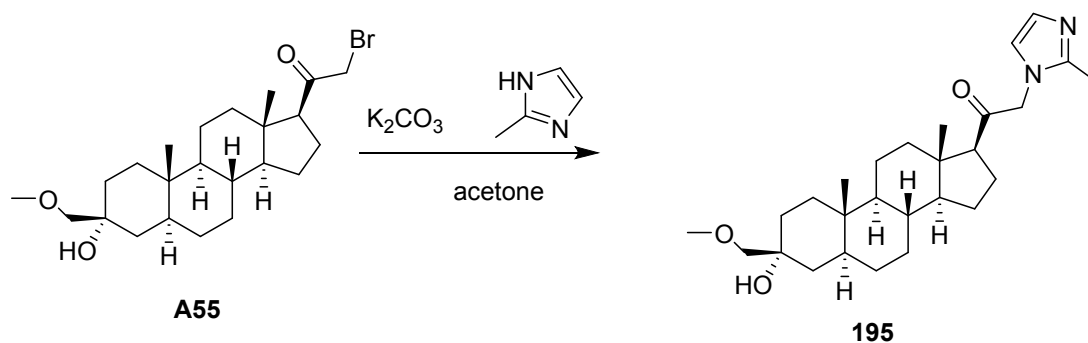
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 193: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 5.20 – 5.03 (m, 1H),
 5 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.49 (s, 3H),
 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 1H),
 1.84 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.57 – 1.15 (m, 13H),
 1.08 – 0.94 (m, 1H), 0.94 – 0.84 (m, 1H), 0.79 (s, 3H),
 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,999 min en una cromatografía de 2
 10 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445, se halló 445.

Compuesto 194: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 5.45 – 5.29 (m, 2H),
 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.65 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H),
 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 4H),
 1.58 – 1.14 (m, 14H), 1.06 – 0.94 (m, 1H), 0.92 –
 15 0.82 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)

LCMS: R_t = 1,056 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445, se halló 445.

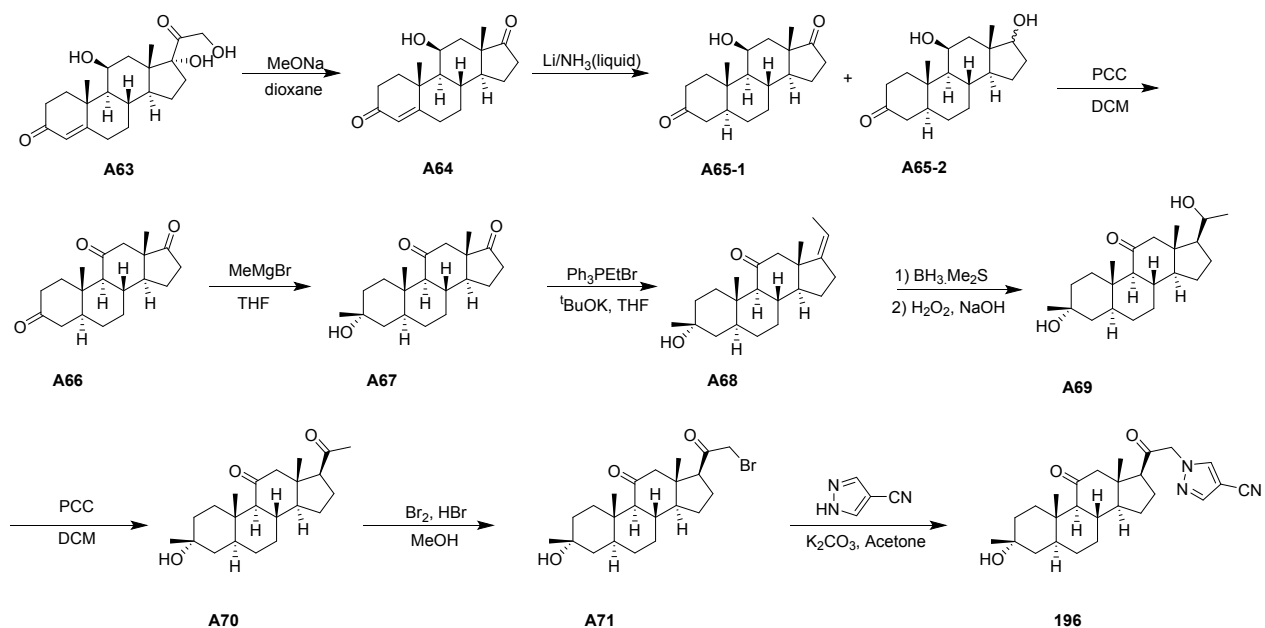
Ejemplo 115. Síntesis de 195.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 195: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.24 (s, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 5.05 – 4.73 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.68 (br. s., 3H), 2.20 (br. s., 1H), 1.96 (br. s., 1H), 1.90 – 1.63 (m, 6H), 1.59 – 1.16 (m, 14H), 1.06 – 0.95 (m, 1H), 0.93 – 0.82 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,681 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443, se halló 443.

Ejemplo 116. Síntesis de 196.



Síntesis de A64. A una solución de **A63** en dioxano seco (1000 mL) bajo N_2 se le añadió metóxido de sodio (74,0 g, 1,37 mol). La mezcla se agitó a 110°C durante 16 horas, en cuyo punto, el análisis de TLC ($\text{PE:EA} = 1:1$) indicó que la reacción estaba completa. El disolvente se redujo a 1/3 de volumen y la mezcla se acidificó con HCl 2 M a $\text{pH}=5\sim 6$, se extrajo con DCM ($1000\text{ mL}\times 2$), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (1000 ml) y salmuera (1000 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{PE:EA:MeOH}=3:1:0.1$) para dar **A64** (20 g) como un sólido blanco.

Síntesis de A65-1 y A65-2. Se añadió Li (4,62 g, 660 mmol) a amonio líquido (1500 mL, preparado en 13-601 durante 30 minutos) a -70°C en porciones pequeñas y la mezcla se agitó

a -70°C por 10 minutos hasta que todo el Li fue disuelto. Una solución de **A64** (20 g, 66,1 mmol) y tert-BuOH (14,6 g, 198 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadió gota a gota y se agitó durante 90 minutos hasta que la mezcla de reacción se volvió de color amarillo claro, en cuyo punto el análisis de TLC (PE: EA= 1:1, PMA) indicó que la reacción estaba completa. Se añadió cloruro de amonio (40 g) y se dejó evaporar el exceso de amoníaco. El residuo se extrajo con HCl 0,5 N (1000 ml) y diclorometano (1000 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una mezcla de **A65-1** y **A65-2** (18 g, impuro) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de A66. A una solución de **A65-1** y **A65-2** (18 g, 59,1 mmol) en 300 mL de diclorometano anhidro se le añadió PCC (25,3 g, 118 mmol) y gel de sílice (25,3 g). Después de agitar a 15 °C durante 2 h, el análisis de TLC (PE: EA = 1:1, PMA) mostró que la reacción estaba completa. La solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1 a 2:1) a **A66** (7,5 g, 42.1%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.80-2.70 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 4H), 2.15-1.85 (m, 6H), 1.75-1.15 (m, 9H), 0.84 (s, 3H).

Síntesis de A67. A una solución de **A66** (5 g, 16,5 mmol) in THF (80 mL) se le añadió MeMgBr (16,5 mL, 49,5 mmol, 3M en éter) a -70 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a -70°C por 30 minutos, después de lo cual TLC (PE : EA = 1:1, PMA) indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL*2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar 5 g de **A67**.

Síntesis de A68. A una suspensión de bromo (etilo) trifenilfosforano (29,1 g, 78,4 mmol) en THF (50 mL) se le añadió una solución de t-BuOK (8,78 g, 78,4 mmol) en THF (30 mL) bajo N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a 60 °C por 30 minutos, en cuyo punto se añadió **A67** (5 g, 15,7 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción final se agitó a 60 °C durante 2 horas hasta que TLC (PE: EA = 1:1, PMA) indicó que la reacción se había terminado. La mezcla se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl (100 mL) luego se extrajo con EtOAc (50 mL*2), y después la fase orgánica combinada se secó, filtró, concentró y purificó mediante un combi - flash (PE: EA = 100%- 80%) para dar **A68** (2,2 g) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.18-5.14 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 4H), 1.80-1.10 (m, 20H), 0.82 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

Síntesis de A69. A una solución de **A68** (2,2 g, 6,65 mmol) en THF (50 mL) se le añadió gota a gota una solución de $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (6,65 mL, 66,5 mmol, 10M en THF) a 0 °C. La solución se agitó a 15 °C por 3h, en cuyo punto TLC (PE/EtOAc = 1/1) indicó que la reacción estaba completa. Después de enfriar a 0 °C, se añadió muy lentamente una solución de NaOH (39,9 mL, 2M), seguido por la adición de H_2O_2 (15 g, 133 mmol, 30% en agua). La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 mL) hasta que la solución de reacción se volvió transparente, y después se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). La solución orgánica combinada se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (100 mL x 2), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el producto sin procesar **A69** (2,0 g) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

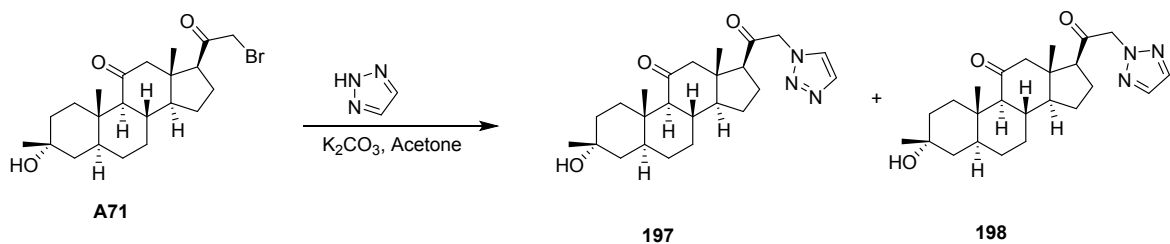
Síntesis de A70. A una solución de **A69** (2,0 g, 5,73 mmol) en 50 de diclorometano anhidro se añadieron PCC (2,45 g, 11,3 mmol) y gel de sílice (2,45 g). Después de agitar a 15 °C durante 2 h, TLC (PE: EA = 1:1, PMA) indicó un consumo completo del material de partida. La solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 2:1) para permitir la obtención de **A70** (1,0 g, 51,2%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

2.80-2.60 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.85-1.10 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.57 (s, 3H).

Síntesis de A71. A una solución de **A70** (1,0 g, 2,88 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió HBr (11,6 mg, 0,144 mmol) y Br₂ (552 mg, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C por 2 horas, en cuyo punto LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) para formar un precipitado blanco, el cual se filtró para permitir la obtención de **A71** (1,2 g, 98,3%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.05 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.56 (s, 3H).

Síntesis de 196. A una solución de **A71** (0,1 g, 0,235 mmol) en acetona (2 mL) se le añadió K₂CO₃ (63,9 mg, 0,47 mmol) y 1H-pirazol-4-carbonitrilo (43,7 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C por 2 horas, en cuyo punto LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC-prep para dar **196**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.81 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 2.79 (t, J = 8.6Hz, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.10 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). LCMS Rt = 1,205 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₃₆N₃O₃ [M+H]⁺ 437, se halló 420[M-18]⁺.

Ejemplo 117. Síntesis de 197 y 198.

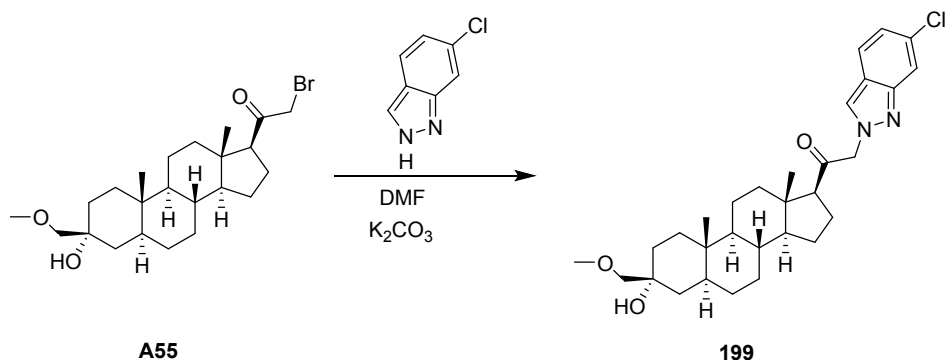


Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 116**.

- 5 **Compuesto 197:** $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.24-5.08 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.15 (m, 20H), 0.97 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,142 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414, se halló 414.
- 10 **Compuesto 198:** $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.68 (s, 2H), 5.23-5.13 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.15 (m, 20H), 0.96 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,180 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420, se halló 420.

15

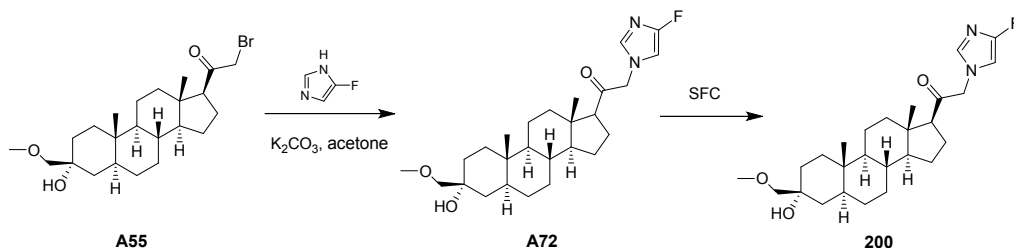
Ejemplo 118. Síntesis de 199.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto199: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.10-5.26 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.13-3.25 (m, 2H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.11 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.02 (br. s., 1H), 1.65-1.76 (m, 4H), 1.06-1.55 (m, 14H), 0.93-1.03 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** Rt = 3,190 min en una cromatografía de 4,0 min MS ESI calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 513,11, se halló 513,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 119. Síntesis de 200.



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

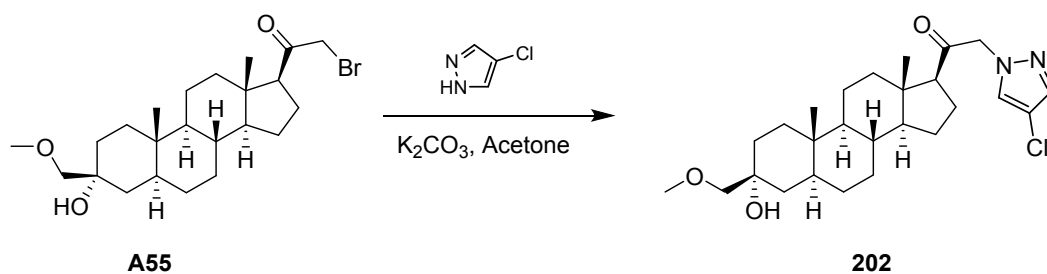
Síntesis de A72: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.00 (s, 1H), 6.33-6.41 (m, 1H), 4.52-4.64 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 3H), 3.06-3.25 (m, 3H), 2.56 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 4H), 1.15-1.50 (m, 13H), 0.93-1.01 (m, 1H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.73-0.79 (m, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** S Rt = 1,942 min en una

cromatografía de 4,0 min, MS ESI calcd. para $C_{26}H_{39}FN_2O_3$ $[M + H]^+$ 447, se halló 447.

La purificación del **Compuesto 200** se llevó a cabo por SFC.

5 **Compuesto 200:** ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.00 (s, 1H), 6.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.52-4.66 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.56 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.11-2.25 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.93 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.63-1.77 (m, 4H), 1.10-1.54 (m, 13H), 0.97 (dd, $J=12.0$, 4.5 Hz, 1H), 0.81-0.88 (m, 1H), 0.76
10 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,949 min en una cromatografía de 4,0 min, MS ESI calcd. para $C_{26}H_{39}FN_2O_3$ $[M + H]^+$ 447, se halló 447.

Ejemplo 120. Síntesis de 202.

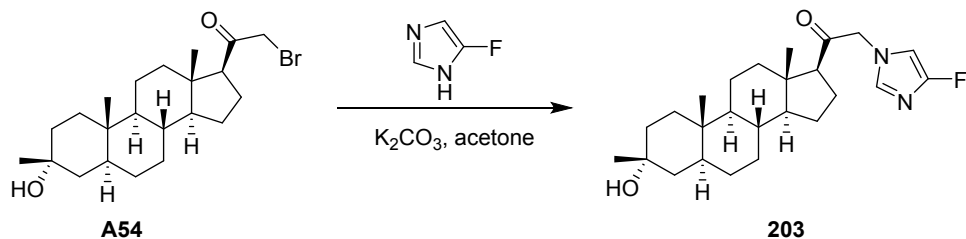


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 67**.

Compuesto 202: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 0.66 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.78-1.03 (m, 3 H), 1.55 (s, 27 H), 2.00 (s, 1 H),
20 2.04 (br. s., 1 H), 2.03-2.03 (m, 1 H), 2.13-2.23 (m, 1 H), 2.57 (t, $J = 8.78$ Hz, 1 H), 3.18 (s, 2 H), 3.39 (s, 3 H),

4.82 (s, 1 H), 4.87-4.94 (m, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H). **LCMS** Rt = 1,283 min en una cromatografía de 2,0 min, MS ESI calcd. para C₂₄H₃₆N₂O₂ [M+H]⁺ 463, se halló 463.

5 Ejemplo 121. Síntesis de 203.

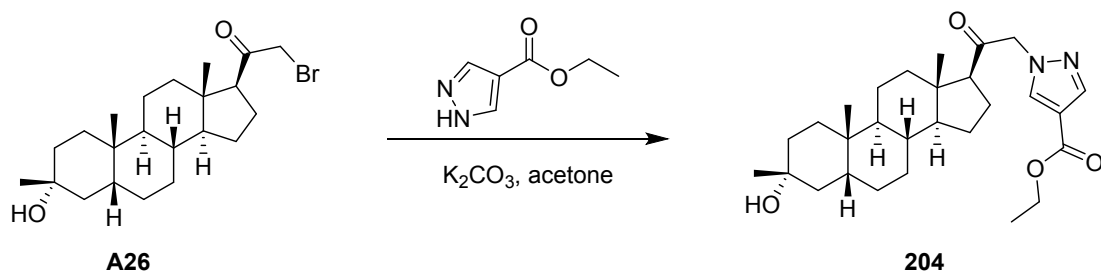


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7**.

Compuesto 203: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.00 (s, 1 H), 6.37 (dd, *J* = 8.16, 1.63 Hz, 1 H), 4.48-4.68 (m, 2 H), 2.56 (t, *J* = 8.78 Hz, 1 H), 2.13-2.30 (m, 1 H), 1.89-1.98 (m, 1 H), 1.63-1.81 (m, 4 H), 1.10-1.61 (m, 18 H), 0.89-1.03 (m, 1 H), 0.71-0.86 (m, 4 H), 0.65 (s, 3 H). **LCMS:** MS Calcd. para : C₂₅H₃₇FN₂O₂ [M+H]⁺) 417; se halló: 417.

15

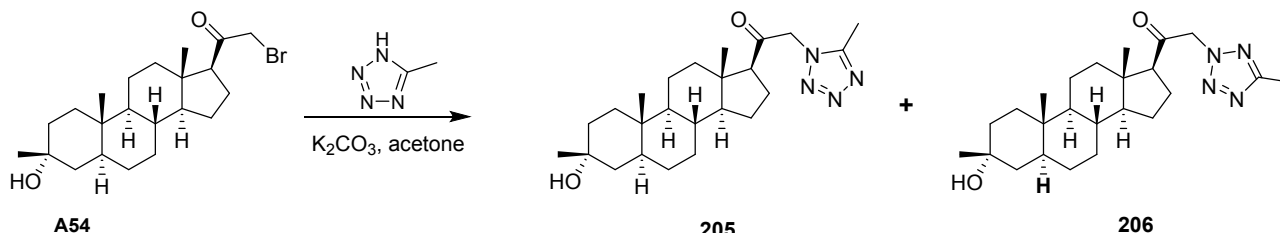
Ejemplo 122. Síntesis de 204.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

Compuesto 204: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01-4.82 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.53-1.38 (m, 8H), 1.37-1.31 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 8H), 1.18-1.00 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,088 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471, se halló 471.

Ejemplo 123. Síntesis de 205 y 206.



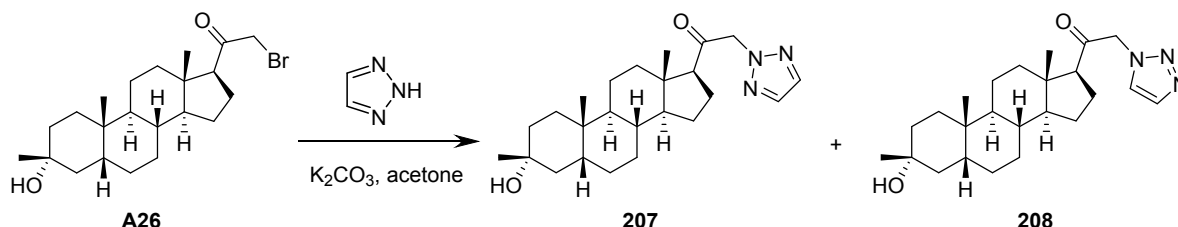
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 205: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 5.17-5.04 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.76-1.24 (m, 23H), 0.84-0.83 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,241 min en una cromatografía de 2,0 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415, se halló 415.

Compuesto 206: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 5.40-5.31 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.76-1.24

(m, 23H), 0.84-0.83 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 1,290$ min en una cromatografía de 2,0 min, MS ESI calcd. para $C_{24}H_{38}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 415, se halló 415.

5 Ejemplo 124. Síntesis de 207 y 208.

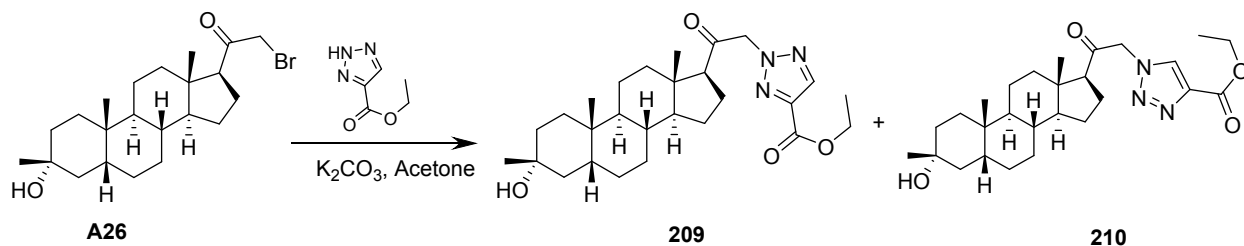


Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

Compuesto 207: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.69 (s, 2H), 5.30 - 5.17 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.26 - 1.01 (m, 31H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0.904$ min en una cromatografía de 1.5 min, ESI calcd. para $C_{24}H_{37}N_3O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 382, se halló 382.

Compuesto 208: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.32 - 5.24 (m, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 1.03 (m, 32H), 0.96 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,864$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $C_{24}H_{37}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 400, se halló 400.

20 Ejemplo 125. Síntesis de 209 y 210.



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

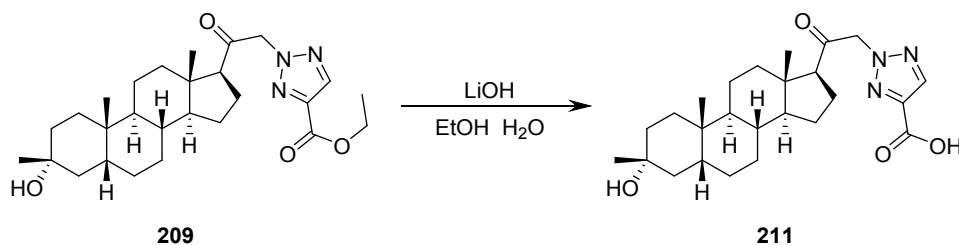
Compuesto 209: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.10 (s, 1H), 5.33 - 5.23 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.47 (br. s., 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.25 - 1.00 (m, 31H), 0.95 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,342 min en una cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 494$, se halló 494.

Compuesto 210: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.17 (s, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 2H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.29 - 1.02 (m, 33H), 0.96 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)

LCMS R_t = 1,278 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ 454$, se halló 454.

15

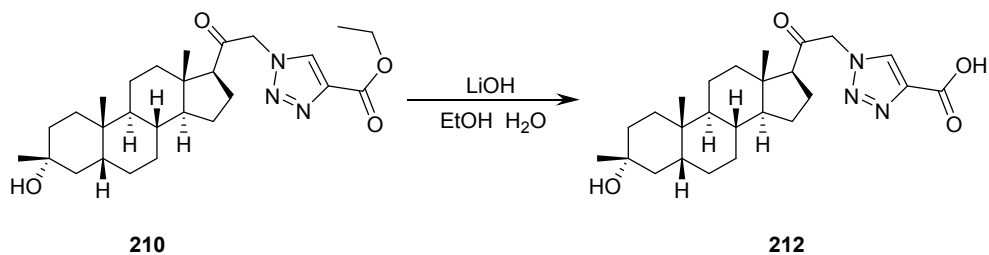
Ejemplo 126. Síntesis de 211.



Compuesto 209 se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 127.** A una solución de **209** (3,9 g, 8,26 mmol) en EtOH (50 mL) y H_2O

(12 mL) se le añadió LiOH (989 mg, 41,3 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 h, en cuyo punto LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo, que después se
 5 extrajo con EtOAc (100 mL * 2) y agua (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar producto sin procesar que se lavó con MeOH (100 mL) para permitir la obtención de 211 (2,9 g, 79,2%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18
 10 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.25-1.00 (m, 25H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). LCMS R_t = 0,874 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₅H₃₇N₃O₄ [M+ Na]⁺ 446, se halló 446.

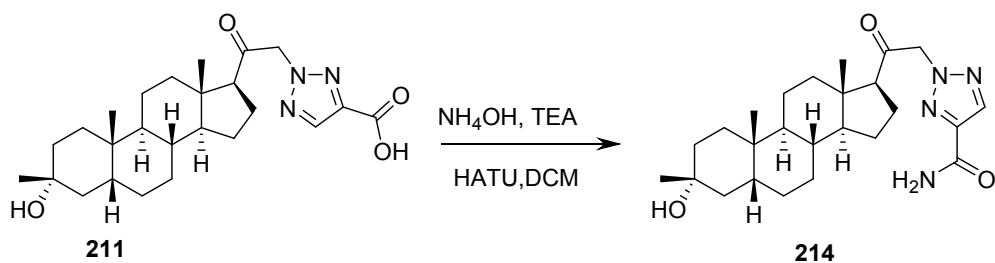
15 **Ejemplo 127. Síntesis de 212.**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 126**.

Compuesto 212: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.58 (s, 1H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.41 - 5.34 (m, 1H), 4.27 (brs., 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.20-1.00 (m, 26H), 0.92 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

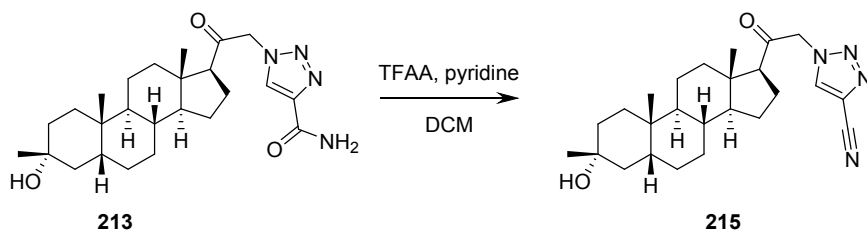
20



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**.

Compuesto 214: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.13 (s, 1h), 6.58 (br. s., 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.31 – 5.17 (m, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.30 – 1.03 (m, 26H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,189 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 465$, se halló 465.

10 **Ejemplo 130. Síntesis de 215.**

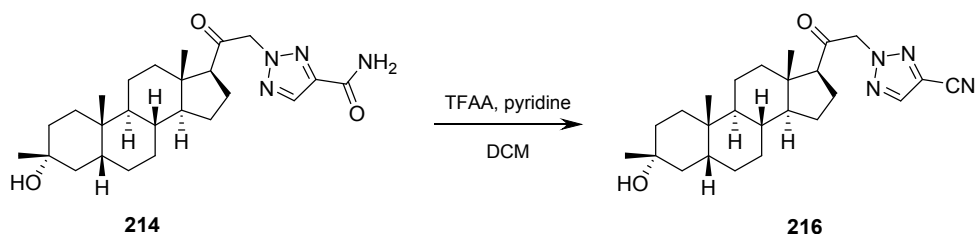


Compuesto 213 se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**. A una solución de **213** (50 mg, 0,112 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió piridina (70,8 mg, 0,896 mmol) y anhídrido trifluoroacético (141 mg, 0,672 mmol) a 25 °C bajo N_2 . La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, en cuyo punto LCMS mostró que se consumía el material de partida. La mezcla se concentró y el residuo se purificó para dar **215** (8 mg) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H),

5.35 - 5.13 (m, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 1H), 2.32 - 1.06 (m, 26H), 0.97 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,073 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $C_{25}H_{36}N_4O_2$ $[M+H-H_2O]^+ 407$, se halló 407.

5

Ejemplo 131. Síntesis de 216.

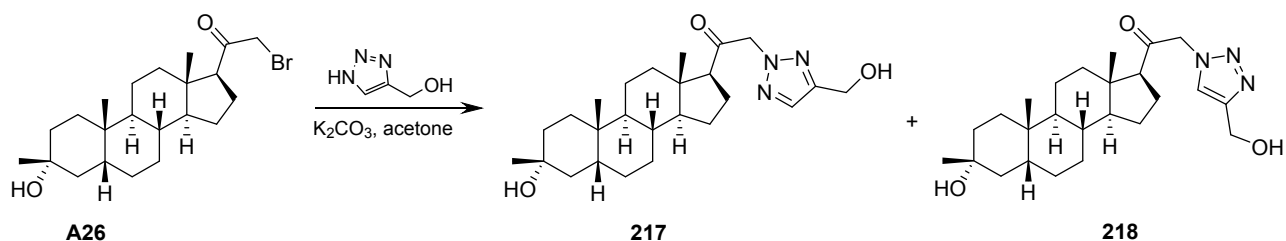


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 130**.

10 **Compuesto 216:** ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.02 (s, 1H), 5.34-5.24 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.32-1.07 (m, 25H), 0.98 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,532 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{25}H_{36}N_4O_2$ $[M+H-H_2O]^+ 407$, se halló 407.

15

Ejemplo 132. Síntesis de 217 y 218.

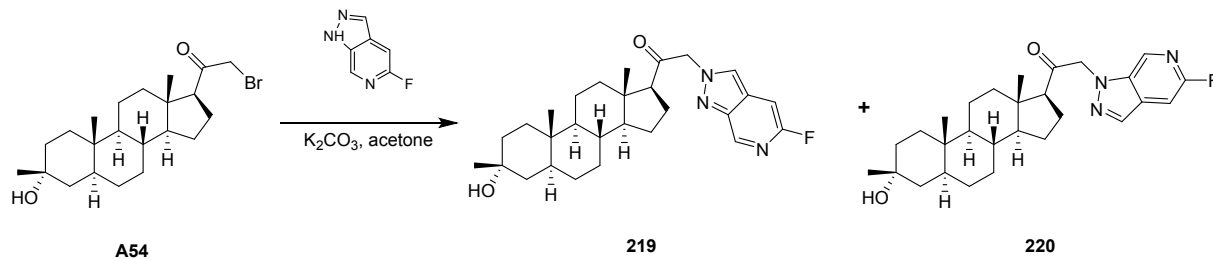


Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4**.

Compuesto 217: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.66 (s, 1H), 5.23-5.14 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.26-1.01 (m, 27H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1.165 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 452, se halló 452.

Compuesto 218: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.62 (s, 1H), 5.30-5.05 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.33-1.00 (m, 27H), 0.95 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,138 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430, se halló 430.

Ejemplo 133. Síntesis de 219 y 220.



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

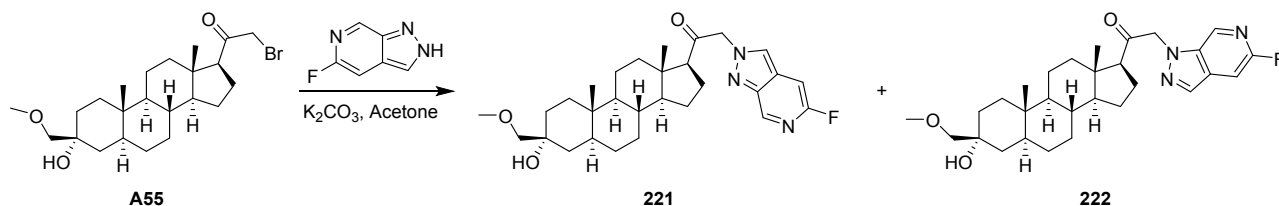
Compuesto 219: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.38 - 5.12 (m, 2H), 2.67 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.07 (m, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 4H), 1.62 - 1.10 (m, 35H), 1.05 - 0.90 (m, 1H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,135 min en una cromatografía

de 4 min, 30-90AB, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M + H]^+$ 468, se halló 468. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 400MHz): δ -85.326.

Compuesto 220: **^1H NMR** ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.29 - 5.15 (m, 2H), 2.68 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 4H), 1.63 - 1.12 (m, 21H), 0.97 (dq, $J=5.5, 12.0$ Hz, 1H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.77 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,631 min en una cromatografía de 4 min, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M + H]^+$ 468, se halló 468. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 400MHz): δ -84.137.

10

Ejemplo 134. Síntesis de 221 y 222.



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el

Ejemplo 67.

Compuesto 221: **^1H NMR** ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.70 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 1.56 - 1.14 (m, 14H), 1.08 - 0.84 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,928 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $C_{29}H_{40}FN_3O_3$ $[M+H]^+$ 498, se halló 498.

20

Compuesto 222: **^1H NMR** ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.37 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 2H), 3.41 (s,

3H), 3.21 (s, 2H), 2.70 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.28 - 1.99 (m, 3H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.59 - 1.15 (m, 14H), 1.08 - 0.83 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,950 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $C_{29}H_{40}FN_3O_3$ 5 [M+H]⁺ 498, se halló 498.

Ejemplo 135. Síntesis de 223.



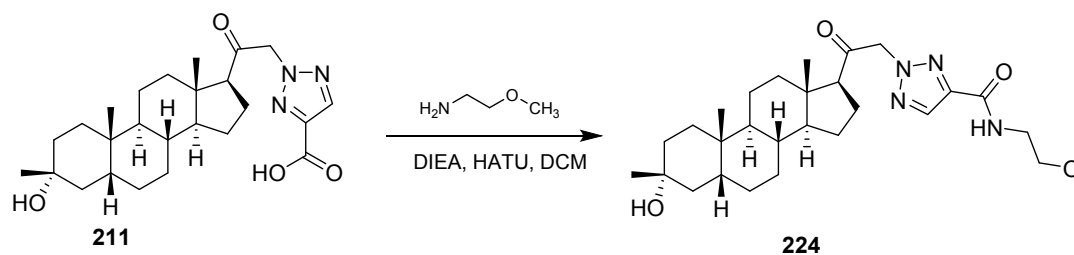
10

A una solución de **A72** (20 mg, 0,048 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (6,47 mg, 0,053 mmol) y anhídrido acético (7,38 mg, 0,072 mmol) a 25°C. La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, en cuyo punto LCMS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC para dar **223** (3 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 -s, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 5.13 - 5.01 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 - 1.01 (m, 26H), 0.95 (s, 3H), 0.67 15

20

(s, 3H). **LCMS** Rt = 1,209 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₄₀N₄O₃ [M+Na]⁺ 479, se halló 479.

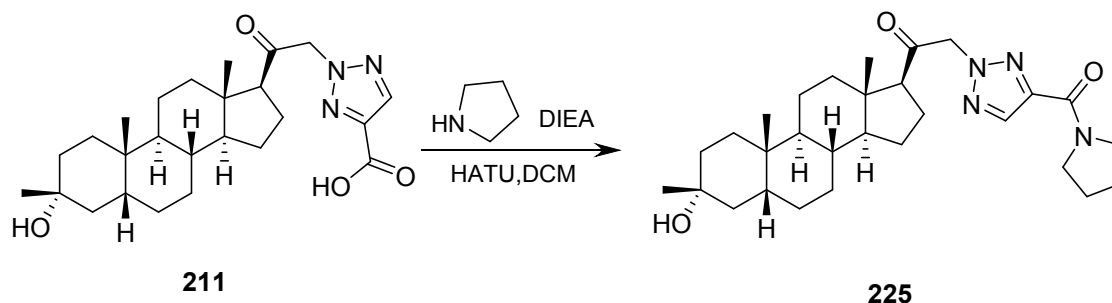
Ejemplo 134. Síntesis de 224.



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**.

Compuesto 224: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.10 (s, 1H), 7.01 (br. s., 1H), 5.28 – 5.15 (m, 2H), 3.65 – 3.61 (m, 2H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.27 – 0.99 (m, 26H), 0.96 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,891 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₈H₄₄N₄O₄ [M+Na]⁺ 523, se halló 523.

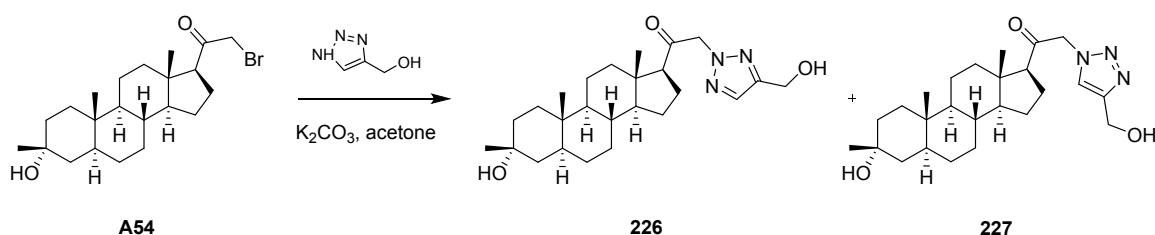
Ejemplo 135. Síntesis de 225.



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**.

Compuesto 225: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.12 (s, 1H), 5.30-5.15 (m, 2H), 4.06 - 3.56 (m, 4H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.25 - 1.01 (m, 30H), 0.95 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,263 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 519, se halló 519.

Ejemplo 136. Síntesis de 226 y 227.



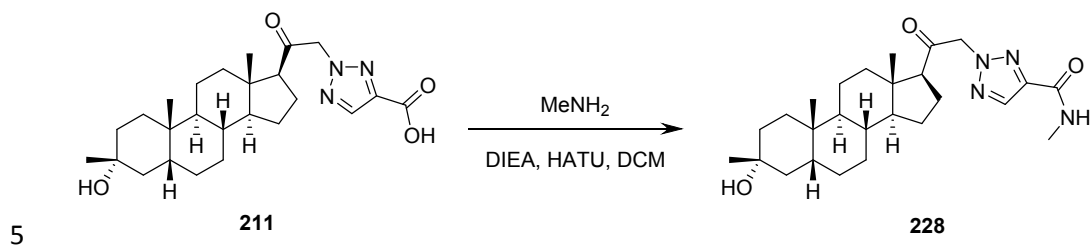
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 226: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.64 (s, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.58 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.79 - 1.10 (m, 23H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.85 - 0.78 (m, 1H), 0.75 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1.211 min en una cromatografía de 2,0 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430, se halló 430.

Compuesto 227: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.63 (s, 1H), 5.31 - 5.04 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.13 (m, 30H), 1.04 - 0.90 (m, 1H), 0.89 - 0.78 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (s, 3H). **LCMS**

Rt = 1,167 min en una cromatografía de 2,0 min, MS ESI calcd. para C₂₅H₃₉N₃O₃ [M+H]⁺ 430, se halló 430.

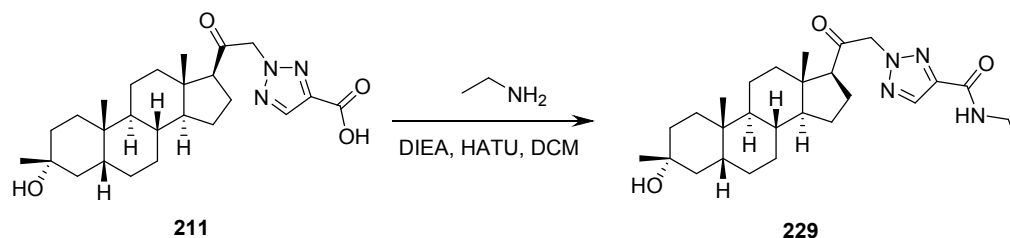
Ejemplo 137. Síntesis de 228.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**.

Compuesto 225: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.40-8.35 (m, 1H),
 10 8.15 (s, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.81 - 2.70
 (m, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.58 (m, 5H), 1.54 -
 1.31 (m, 7H), 1.29 - 1.08 (m, 10H), 1.08 - 0.95 (m, 2H), 0.92
 (s, 3H), 0.60 (s, 3H). **LCMS** Rt = 0,922 min en una
 cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₆H₄₀N₄O₃ [M+Na]⁺
 15 479, se halló 479.

Ejemplo 138. Síntesis de 229.

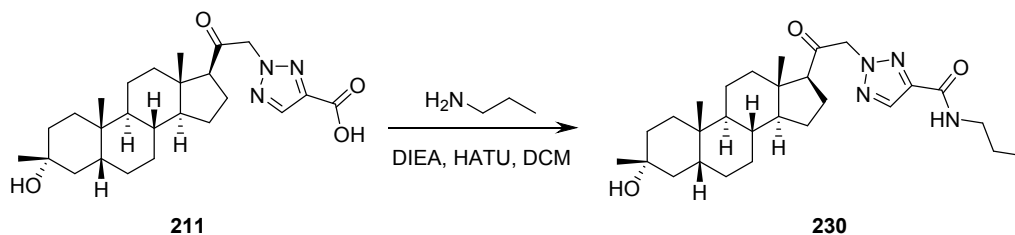


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**.

Compuesto 229: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.50 - 8.40 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.62-5.36 (m, 2H), 3.22 - 3.22 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.32 (m, 7H), 1.26 - 0.98 (m, 15H), 0.91 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,123 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 493, se halló 493.

10

Ejemplo 139. Síntesis de 230.



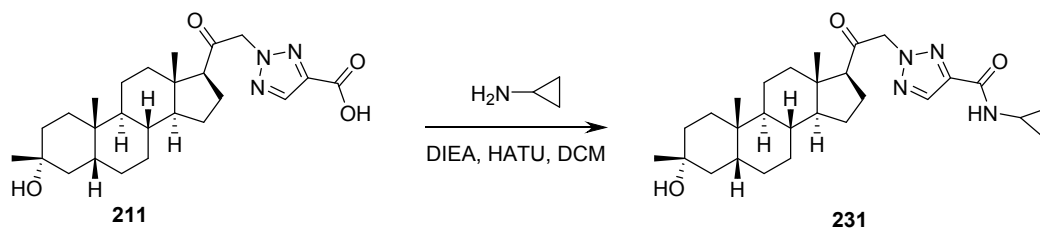
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**.

15

Compuesto 230: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.64 - 5.35 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.91 - 1.61 (m, 5H), 1.57 - 1.31 (m, 10H), 1.26 - 0.95 (m, 11H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.59 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,186 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 507, se halló 507.

20

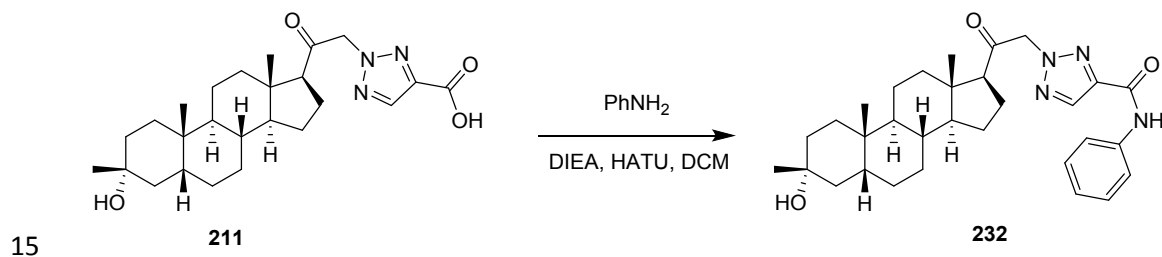
Ejemplo 140. Síntesis de 231.



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**.

Compuesto 231: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.59 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.75- 2.72 (m, 10 1H), 2.10 - 0.95 (m, 26H), 0.91 (s, 3H), 0.75 - 0.47 (m, 6H).
LCMS R_t = 1,337 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 505, se halló 505.

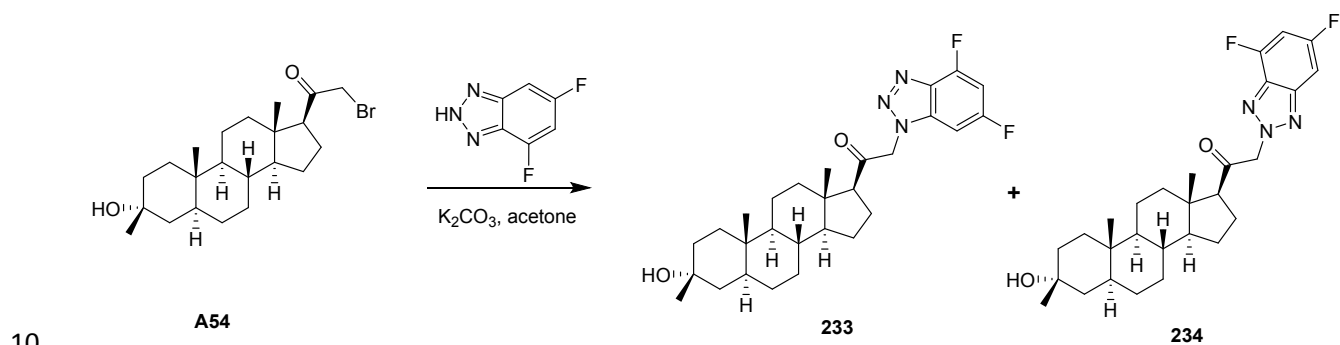
Ejemplo 141. Síntesis de 232.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 128**.

Compuesto 232: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 5.68 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.12 – 1.11 (m, 25H), 0.92 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,474 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 541, se halló 541.

Ejemplo 142. Síntesis de 233 y 234.



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7**.

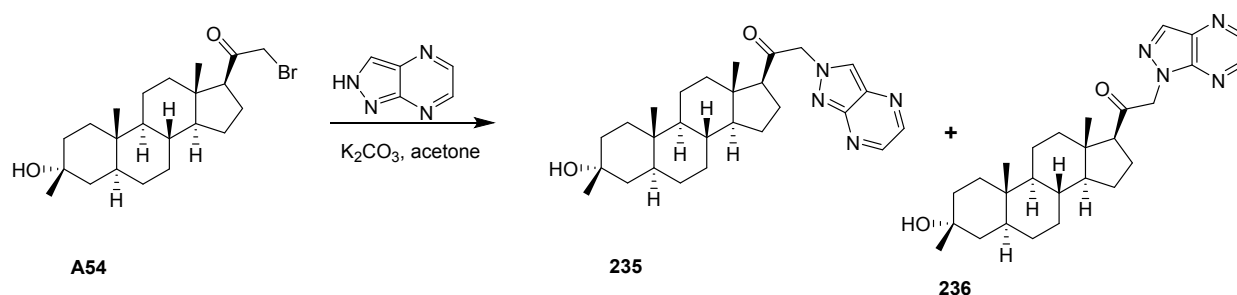
Compuesto 233: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.90–6.85 (m, 1H), 6.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.43–5.31 (m, 2H), 2.71 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.25–2.12 (m, 2H), 1.77–1.53 (m, 4H), 1.38–1.21 (m, 18H), 1.17–0.85 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0.974 min en una cromatografía de 1.5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486, se halló 486.

Compuesto 234: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.93–6.89 (m, 1H), 5.56–5.46 (m, 2H), 2.66 (t, J = 8.4

Hz, 1H), 2.59-2.12 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.47-1.24 (m, 18H), 1.21-0.84 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,011 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para C₂₈H₃₇F₂N₃O₂ [M+H]⁺ 486, se halló 468.

5

Ejemplo 143. Síntesis de 235 y 236.

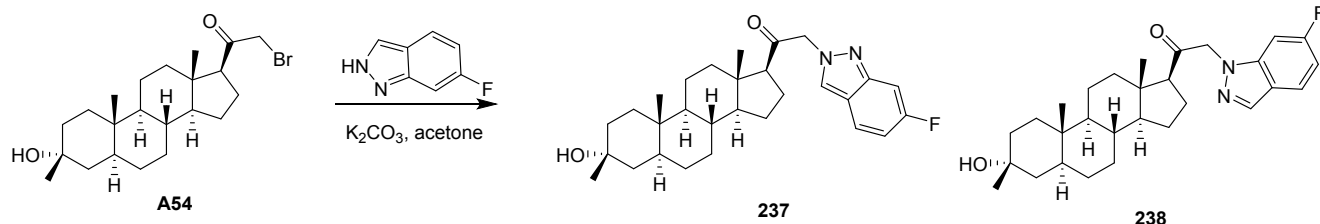


10 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 236: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H) 5.37-5.24 (m, 2H), 2.70 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 7H), 1.50-1.20 (m, 16H), 0.99-0.83 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,336 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para C₂₇H₃₈N₄O₂ [M+H]⁺ 451, se halló 451.

15

Ejemplo 144. Síntesis de 237 y 238.



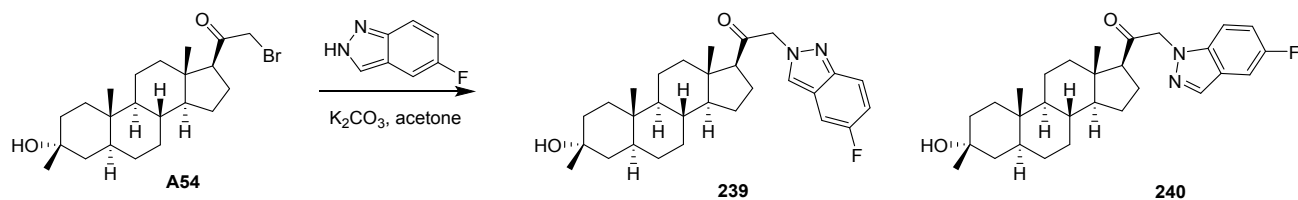
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 237: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.73-1.54 (m, 7H), 1.37-1.20 (m, 16H), 0.81-0.78 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 1,389$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467, se halló 467.

Compuesto 238: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 8H), 1.37-1.22 (m, 16H), 1.20-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

LCMS $R_t = 1,436$ min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467, se halló 467.

Ejemplo 145. Síntesis de 239 y 240.

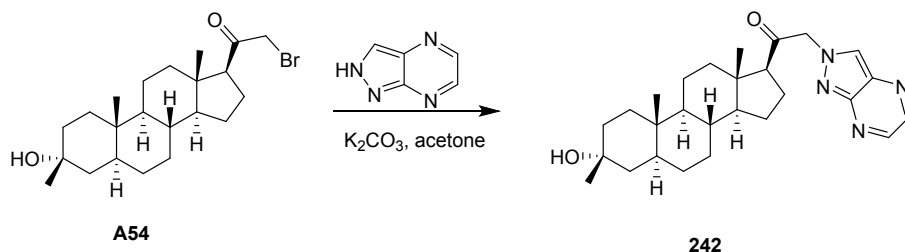


Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 239: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5.18-5.08 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.72-1.52 (m, 8H), 1.37-1.21 (m, 16H), 1.18-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,963$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467, se halló 467.

Compuesto 240: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.12-2.17 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.47-1.23 (m, 18H), 1.20-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 0,986$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467, se halló 467.

Ejemplo 147. Síntesis de 242.

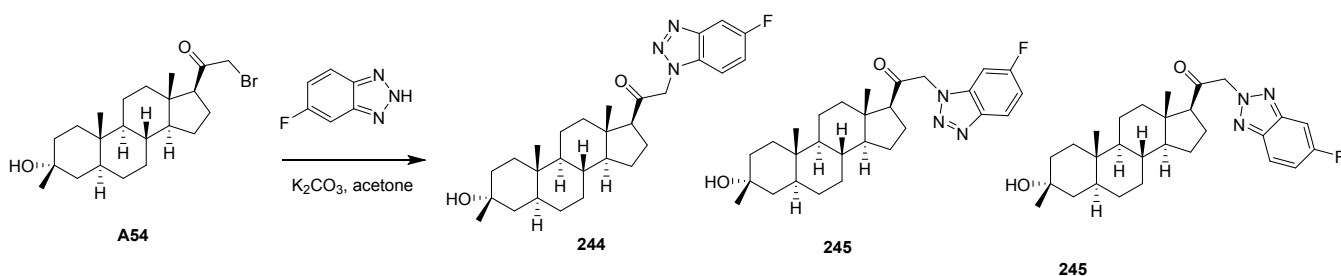


Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7**.

Compuesto 242: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) 5.37-5.20 (m, 2H), 2.69 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 7H), 1.37-1.20 (m, 16H), 0.86-0.83 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,257 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451, se halló 451.

10

Ejemplo 148. Síntesis de 244, 245, y 246.



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7**.

15

Compuesto 244: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 -7.27 (m, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 2.71 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.14-2.15 (m, 2H), 1.75-1.52 (m, 8H), 1.41-1.24 (m, 15H), 1.21-0.84 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t =

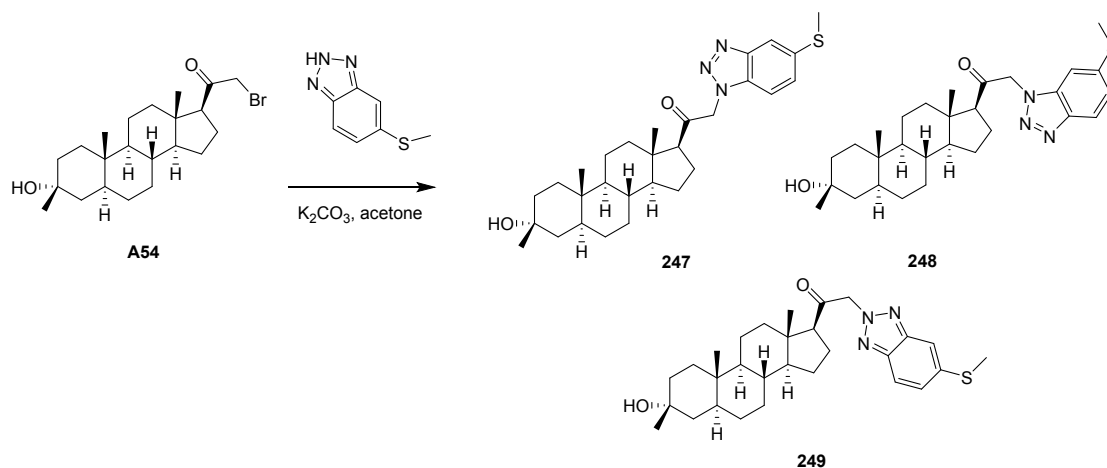
1,373 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 468.

Compuesto 245: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8.05-8.01 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.43-5.31 (m, 2H), 2.71 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12-2.11 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 6H), 1.41-1.25 (m, 16H), 1.21-0.84 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,392 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 468.

Compuesto 246: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 7.87-7.84 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.20 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.54-5.44 (m, 2H), 2.65 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 6H), 1.46-1.24 (m, 16H), 1.20-0.82 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0.999 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $C_{28}H_{38}FN_3O_2$ $[M+H]^+$ 468, se halló 468.

15

Ejemplo 149. Síntesis de 247, 248, y 249.



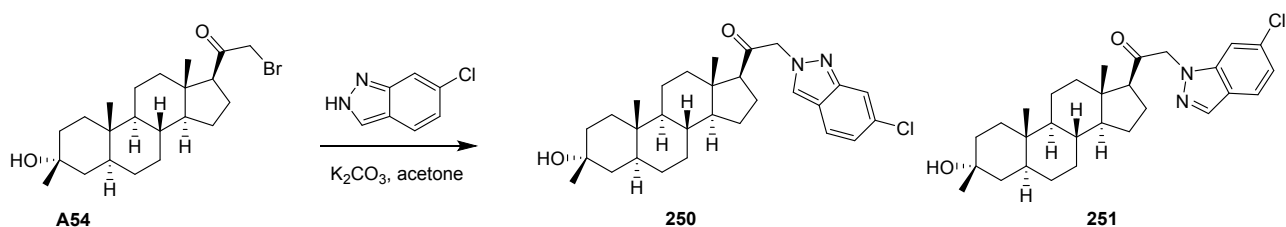
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 247: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.43-5.30 (m, 2H), 2.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 5H), 1.41-1.21 (m, 17H), 0.85-0.83 (m, 4H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,002 min en una cromatografía de 1.5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496, se halló 496.

Compuesto 248: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 2.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 6H), 1.41-1.21 (m, 16H), 0.85-0.83 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,970 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496, se halló 496.

Compuesto 249: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.51-5.41 (m, 2H), 2.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52-2.11 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 5H), 1.40-1.23 (m, 17H), 1.20-0.81 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,959 min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496, se halló 496.

Ejemplo 150. Síntesis de 250 y 251.



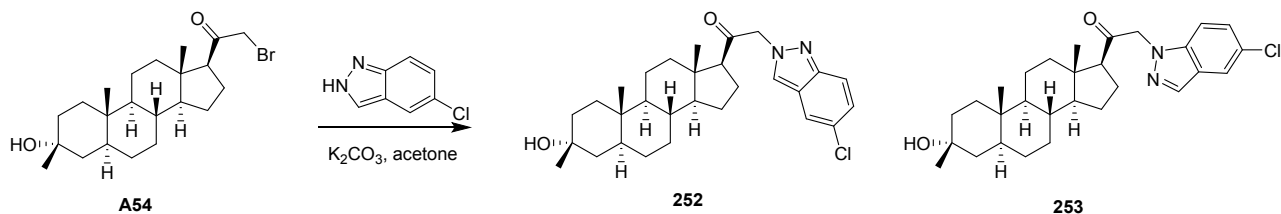
Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

Compuesto 250: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.24-5.11 (m, 2H), 2.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.28-1.21 (m, 20H), 1.18-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). **LCMS** R_t = 0,993 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483, se halló 483.

Compuesto 251: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15-5.04 (m, 2H), 2.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 4H), 1.38-1.21 (m, 22H), 1.18-0.83 (m, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.71 (s, 3H)

LCMS R_t = 1,019 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483, se halló 483.

Ejemplo 151. Síntesis de 252 y 253.



Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 47, etapa 7.**

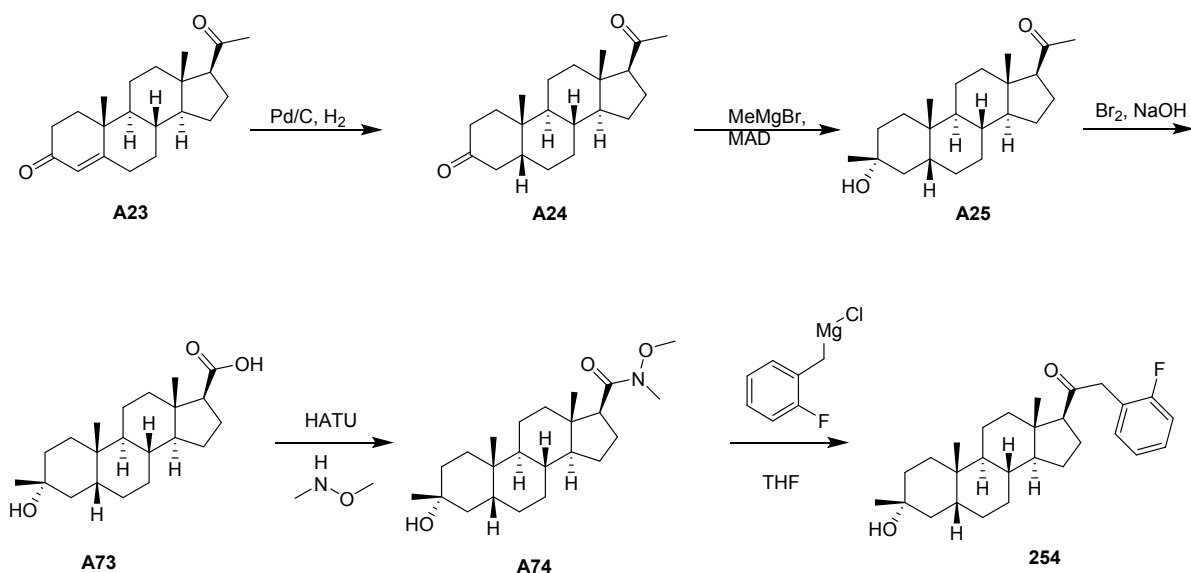
Compuesto 252: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 5.30-5.12 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.37-1.21 (m, 19H), 1.18-0.98 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 1.016$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483, se halló 483.

10

Compuesto 253: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.37-1.21 (m, 21H), 1.18-0.82 (m, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 1.013$ min en una cromatografía de 1,5 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483, se halló 483.

15

Ejemplo 152. Síntesis de 254.



Síntesis de A24. Una mezcla de **A23** (40 g, 127 mmol) y Pd/C (4 g) en etil acetato (200 mL) y THF (200 mL) se agitó a 25 °C

5 bajo H₂ (15 psi) por 4 horas, en cuyo punto, el análisis TLC (PE:EA=5:1) mostró que el material de partida fue consumido completamente. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se lavó con acetato de etilo (40 mL x 5). La fase orgánica combinada se concentró a vacío para dar **A24** (41 g,

10 sin procesar) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ2.69 (t, J=14.1 Hz, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 8H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.07 (m, 15H), 1.03 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

Síntesis de A25. A una solución de 2,6-di-terc-butil-4-

15 metilfenol (170 g, 774 mmol) en tolueno (150 mL) se le añadió trimetilaluminio (193 mL, 387 mmol, 2,0 M en tolueno) gota a gota a 25°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se

agitó a 25°C por 1 hora, después se añadió **A24** (41 g, 129 mmol) en tolueno (50 mL) a -78 °C y se agitó durante una hora. Se añadió luego bromuro de metilmagnesio (129 mL, 387 mmol, 3,0 M en éter dietílico), y la mezcla de reacción se
5 agitó a -78 °C por 4 horas, en cuyo punto el análisis de TLC (PE: EA =2:1) mostró que el material de partida fue consumido completamente. La mezcla se inactivó mediante NH₄Cl acuoso saturado (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (150mL * 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150
10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc=7/1) para permitir la obtención del producto deseado **A25** (36 g, impuro) como un sólido amarillo claro.¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.79 (m, 3H), 1.78
15 - 0.99 (m, 25H), 0.94 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

Síntesis de A73. Se añadió lentamente bromo líquido (5,76 g, 36,0 mmol) a una solución acuosa de hidróxido sódico vigorosamente agitada (48,0 mL, 3 M, 144 mmol) a 0 °C. Cuando se disolvió todo el bromo, la mezcla se diluyó con dioxano
20 frío (10 mL) y se añadió lentamente a una solución agitada de **A25** (4 g, 12,0 mmol) en dioxano (15 mL) y agua (10 mL). La solución amarilla homogénea se volvió incolora lentamente y se formó un precipitado blanco, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 16 horas. El reactivo oxidante restante se

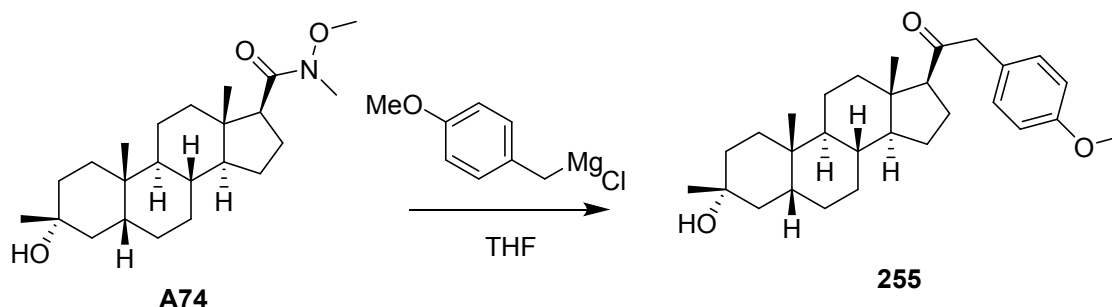
inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (30 mL) y la mezcla se calentó después a 80 °C hasta que el material sólido se disolvió. La acidificación de la solución con ácido clorhídrico (3N) proporcionó un precipitado blanco. El sólido se filtró y se lavó con agua (100 mL x 3) para dar un sólido blanco, que se secó a vacío para permitir la obtención de **A73** (4,01 g, 100%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 11.90 (br. s., 1H), 4.24 (s, 1H), 2.28 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.01 - 1.54 (m, 8H), 1.50 - 1.28 (m, 6H), 1.26 - 0.92 (m, 13H), 0.91 (s, 3H), 0.61 (s, 3H).

Síntesis de A74. A una suspensión de **A73** (4,01 g, 11,9 mmol) y clorhidrato de N,O- dimetilhidroxilamina (4,64 g, 47,6 mmol) en DMF (40 mL) se añadió HATU (9,04 g, 23,8 mmol) a 25 °C. Se añadió DIPEA (15,3 g, 119 mmol) a la mezcla resultante. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 horas, en cuyo punto el análisis de TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida fue consumido completamente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 mL) y se formó un precipitado en la mezcla y posteriormente se filtró, se lavó con agua (40 mL x 3), y se secó al vacío para permitir la obtención de **A74** (4,31 g, 95,9 %) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 11.90 (br. s., 1H), 4.24 (s, 1H), 2.28 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.01 - 1.54 (m, 8H), 1.50 - 1.28 (m, 6H), 1.26 - 0.92 (m, 13H), 0.91 (s, 3H), 0.61 (s, 3H)

Síntesis de 254. A una solución de **A74** (100 mg, 264 μmol) en THF anhidro (2 mL) se le añadió cloruro de (2-fluorobencil)magnesio (5,26 mL, 0,5 M, 2,63 mmol) a 25 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C por 2 horas en cuyo punto LCMS mostró que el material de partida fue consumido completamente. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (1 mL) y se concentró a vacío para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC-prep (0.05% HCl -ACN) para permitir la obtención de **254** (22.5 mg, 20.0%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.80 – 3.60 (m, 4H), 3.28 – 3.17 (m, 1H), 2.81 – 2.48 (m, 4H), 2.18 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.13 (m, 22H), 1.11 – 0.77 (m, 7H), 0.75 – 0.58 (m, 3H). LCMS R_t = 1,383 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427, se halló 409,3 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 153. Síntesis de 255.



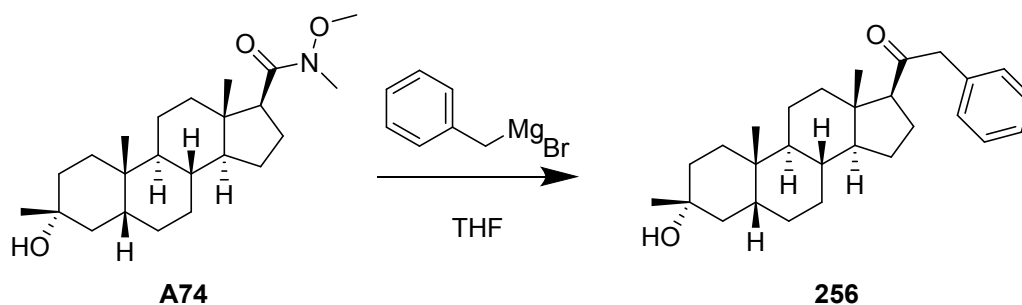
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 152, etapa 4**.

Compuesto 255: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 2.66 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.22 – 1.72 (m, 5H), 1.65 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.59 – 1.58 (m, 1H), 1.53 – 1.40 (m, 8H), 1.35 – 1.04 (m, 11H), 0.97 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

LCMS R_t = 1,224 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd, para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_3$ $[\text{M}-18+\text{H}]^+$ 421, se halló 421.

Ejemplo 154. Síntesis de 256.

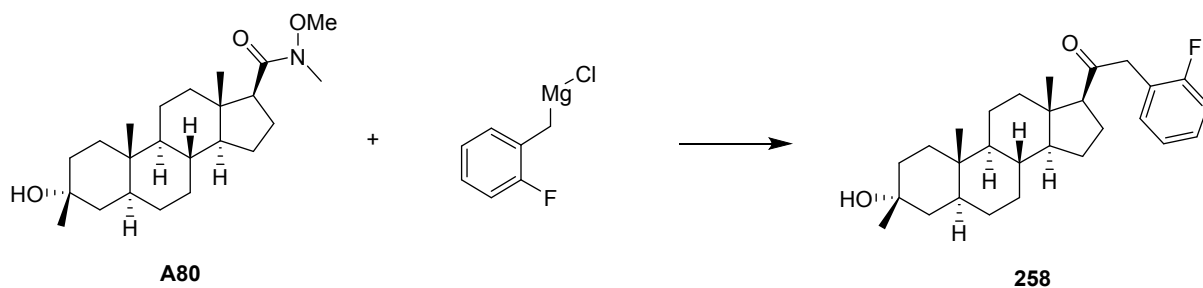
10



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 152, etapa 4**.

Compuesto 256: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 2.67 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.25 – 2.02 (m, 2H), 1.97 (t, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.92 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 3H), 1.55 – 1.39 (m, 9H), 1.36 – 1.26 (m, 5H), 1.25 – 1.18 (m, 3H), 1.16 – 1.02 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,240 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$ $[\text{M}-18+\text{H}]^+$ 391, se halló 391.

Ejemplo 156. Síntesis de 258.

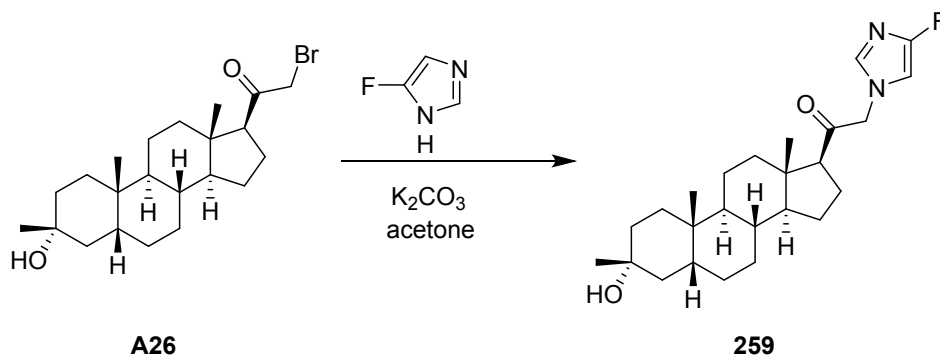


5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 155, etapa 8.**

Compuesto 258: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.25 – 7.00 (m, 4H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 1.74 – 1.11 (m, 22H), 1.01 – 0.89 (m, 1H), 0.76 (s, 4H), 0.66 (s, 3H). **LCMS** 1,484 min en una cromatografía de 2 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{28}\text{F}_{40}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427, se halló $409[\text{M}-18]^+$.

10

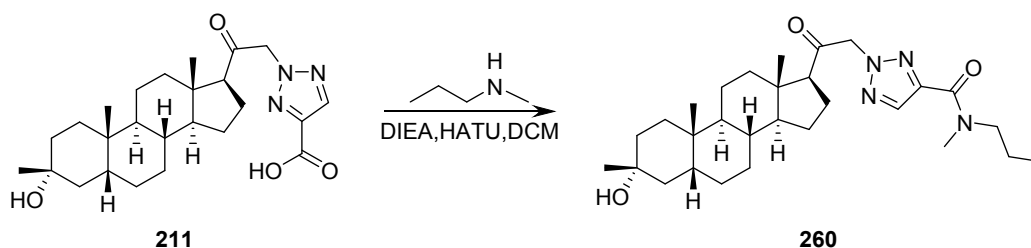
Ejemplo 157. Síntesis de 259.



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 5, etapa 4.**

Compuesto 259: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.01 (s, 1H), 6.38 (dd, $J=8.2$, 1.5 Hz, 1H), 4.55-4.66 (m, 2H), 2.57 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 3H), 1.75 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.41-1.55 (m, 9H), 1.22-1.29 (m, 8H), 1.03-1.19 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). **LCMS** R_t = 2,747 min en una cromatografía de 4,0 min, MS ESI calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 417,28, se halló 417,0 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

Ejemplo 158. Síntesis de 260.

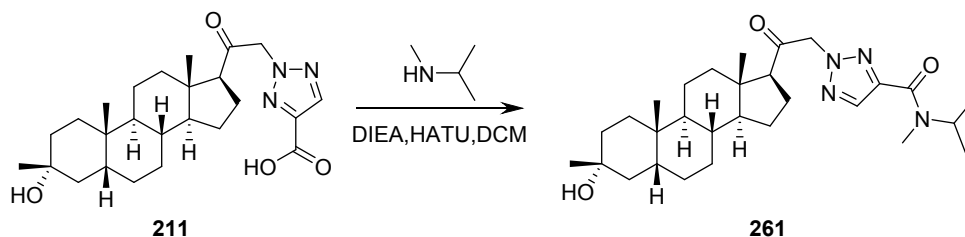


A una solución del compuesto **211** (50 mg, 112 μmol) en DCM (2 mL) se le añadió DIEA (36,1 mg, 280 μmol) y HATU (85,1 mg, 224 μmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25°C por 30 minutos. Se añadió N-metilpropan-1-amina (16,3 mg, 224 μmol). La mezcla se agitó a 25°C por 30 minutos. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto sin procesar, que se purificó por separación por HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 250*21.2mm*4um, gradiente: 50-80%

condición: (0,05% HCl-ACN), velocidad de flujo: 25 mL/min) para dar **260** (16 mg) como un sólido blanco.

¹H NMR (260): (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.03 (m, 1H), 5.27-5.17 (m, 2H), 3.65-3.48 (m, 2H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.06-2.05 (m, 3H), 1.95-1.67 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 5H), 1.57-1.45 (m, 8H), 1.42-1.27 (m, 9H), 1.23-1.05 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.85-0.83 (m, 2H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** t_R = 1,238 min en una cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para C₂₉H₄₆N₄O₃ [M+Na]⁺ 521, se halló 521.

Ejemplo 159. Síntesis de 261.

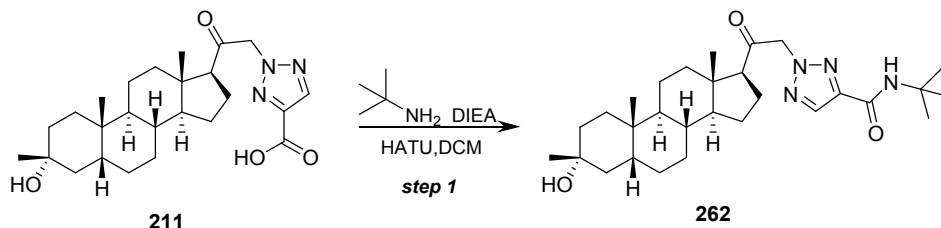


A una solución del compuesto **211** (50 mg, 112 μmol) en DCM (2 mL) se le añadió DIEA (36,1 mg, 280 μmol) y HATU (85,1 mg, 224 μmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 30 minutos. Se añadió N-metilpropan-2-amina (16,3 mg, 224 μmol) en la mezcla a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C por 30 minutos. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto sin procesar, que se purificó por separación

por HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 250*21.2mm*4um, gradiente: 50-80% condición: (0,05%HCl-ACN), velocidad de flujo: 25 mL/min) para dar **261** (16,4 mg) como un sólido blanco.

5 **¹H NMR (261):** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.98 (m, 1H), 5.27-5.21 (m, 2H), 4.98-4.68 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 3H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 2H), 1.73-1.70 (m, 3H), 1.52-1.47 (m, 9H), 1.43-1.07 (m, 16H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** Rt = 1,213 min en una
10 cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calcd. para C₂₉H₄₆N₄O₃ [M+Na]⁺ 521, se halló 521.

Ejemplo 160. Síntesis de 262.

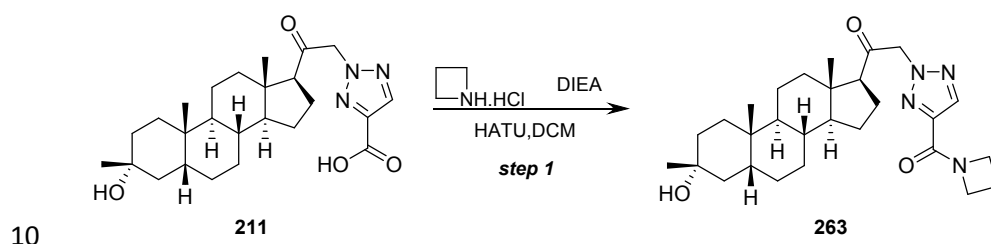


15 A una solución del compuesto **211** (50 mg, 0,112 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió HATU (85,1 mg, 0,224 mmol) y trietilamina (22,6 mg, 0,224 mmol) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C por 1 h. Se añadió 2-metilpropan-2-amina (16,3 mg, 0,224 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 16 h. LCMS mostró que se
20 encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto sin procesar, que se purificó mediante HPLC prep. (columna:

Phenomenex Synergi C18 150*25*10um, gradiente: 52-77% B (A= 0,05% HCl -ACN, B= acetonitrilo), velocidad de flujo: 30 mL/min) para dar **262** (14 mg, 25%) como sólido blanco.

^1H NMR (262): (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (s, 1H), 7.51 (s, 1H),
5 5.63 – 5.36 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 2.78 – 2.73 (m, 1H), 2.14 – 1.00 (m, 34H), 0.92 (s, 3H), 0.60 (m, 3H). **LCMS** t_R = 1,472 min en una cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 481, se halló 481.

Ejemplo 161. Síntesis de 263.



A una solución del compuesto **211** (50 mg, 0,112 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió diisopropiletilamina (43,4 mg, 0,336 mmol) y HATU (85,1 mg, 0,224 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 1 h. Se añadió clorhidrato de azetidina (26,1 mg, 0,28
15 mmol) y se agitó durante 16 h. LCMS mostro que se observó la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto sin procesar, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um, gradiente: 0-68% B (A= agua (0.05% HCl)-ACN, B= acetoneitrilo), velocidad de flujo: 30 mL/min) para dar el
20 producto (4 mg) como un sólido blanco.

¹H NMR (263): (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 5.26 - 5.15 (m, 2H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.57 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 1.06 (m, 28H), 0.95 (s, 3H), 0.68 (m, 3H).
LCMS t_R = 1,333 min en una cromatografía de 2 min, 10-80AB,
5 MS ESI calcd. para C₂₈H₄₂N₄O₃ [M-H₂O+H]⁺ 453, se halló 453.

[2] Métodos de ensayo

Los compuestos aquí proporcionados pueden evaluarse usando diversos ensayos; Ejemplos de los cuales se describen a
10 continuación.

Inhibición de esteroides de la unión de TBPS

[3] Se han descrito ensayos de unión de TBPS usando membranas corticales de cerebro de rata en presencia de GABA
15 5 μM (Gee et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, **241**, 346-353; Hawkinson et al, *Mol. Pharmacol.* 1994, **46**, 977-985; Lewin, A.H et al., *Mol. Pharmacol.* 1989, **35**, 189-194).

[4] En resumen, los córtices se eliminan rápidamente tras la decapitación de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con
20 dióxido de carbono (200-250 g). Las cortezas se homogeneizan en 10 volúmenes de sacarosa ice-c356eflon32 M usando un homogeneizador de vidrio/teflón y se centrifugan a 1500 x g durante 10 minutos a 4°C. Los sobrenadantes resultantes se centrifugan a 10,000 x g por 20 min a 4 °C para obtener los

gránulos de P2. Los gránulos de P2 se resuspendieron en tampón de NaCl 200 mM/tampón fosfato de Na-K 50 mM pH 7,4 y se centrifugaron a 10,000 x g por 10 min a 4 °C. Este procedimiento de lavado se repite dos veces y los gránulos se resuspenden en 10 volúmenes de tampón. Se incuban alícuotas (100 µL) de las suspensiones de membrana con [³⁵S]-TBPS 3 nM y alícuotas de 5 µL del fármaco de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) (final 0,5%) en la presencia de GABA 5 µM. La incubación se lleva a un volumen final de 1.0 mL con tampón. La unión no específica se determina en presencia de TBPS 2 µM no marcado y osciló entre el 15 y el 25%. Después de una incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, los ensayos se terminaron por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell No. 32) usando un recogedor de células (Brandel) y se aclararon tres veces con tampón enfriado con hielo. La radiactividad unida a un filtro se mide por espectrometría de centelleo líquido. El ajuste de curva no lineal de los datos globales para cada fármaco promediado para cada concentración se realiza usando Prism (GraphPad). Los datos se ajustan a un modelo parcial en lugar de un modelo de inhibición completa si la suma de cuadrados es significativamente menor por la prueba F. De forma similar, los datos se ajustan a un modelo de dos componentes en lugar de un modelo de inhibición de un

componente si la suma de cuadrados es significativamente menor por la prueba F. Para los experimentos individuales se determina la concentración del compuesto de ensayo que produce una inhibición del 50% (IC_{50}) de la unión específica y la extensión máxima de la inhibición (I_{max}) con el mismo modelo utilizado para los datos globales y después se calculan los medios $\pm$ SEM.s de los experimentos individuales. La picrotoxina sirve como el control positivo para estos estudios, ya que se ha demostrado que inhibe fuertemente la unión de TBPS.

[5] Diversos compuestos son o pueden ser seleccionados para determinar su potencial como moduladores de la unión [^{35}S]-TBPS *in vitro*. Estos ensayos se realizan o se pueden realizar de acuerdo con los procedimientos antedichos.

[6] Para la **Tabla 1**, "A" indica un $IC_{50} < 10$ nM, "B" indica un IC_{50} de 10 nM a 50 nM, "C" indica un $IC_{50} > 50$ nM a 100 nM, "D" indica un $IC_{50} > 100$ nM a 500 nM, y "E" indica $IC_{50} > 500$ nM.

Tabla 1.

Compuesto	35S-TBPS Desplazamiento del Radioligando (IC50)
1	D
2	B
3	D
4	C
5	D
6	D
7	E
8	E
9	E
10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	A
16	A
17	B
18	A

19	A
21	A
22	A
23	A
24	A
26	A
27	B
28	A
29	A
30	B
31	B
33	B
34	B
35	A
36	A
37	B
38	B
39	B
40	A
42	B
43	D
44	B
45	A

46	B
47	B
48	B
49	B
50	A
51	B
52	B
53	A
54	A
55	B
56	C
57	D
58	E
59	D
60	B
61	D
62	D
63	B
64	C
65	B
66	B
67	B
68	B

69	B
70	B
71	B
72	B
73	B
74	A
75	B
76	B
77	B
78	A
80	D
81	B
86	A
90	E
91	C
92	E
93	D
98	C
99	B
100	E
101	C
102	E
103	A

104	A
105	B
106	C
107	B
108	B
109	C
110	B
111	C
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	A
118	B
119	B
120	B
121	B
124	A
125	B
126	B

127	B
128	A
129	C
130	D
131	C
133	A
134	B
135	C
136	D
137	B
138	D
139	B
140	B
141	C
142	B
143	B
145	B
146	A
147	B
148	B
149	D
150	D
151	B

152	D
153	D
154	B
155	E
156	E
157	E
158	B
159	B
160	E
161	D
162	B
163	D
164	C
165	A
166	B
167	B
168	B
169	C
170	B
171	C
172	B
173	B
174	D

176	D
177	D
178	C
179	D
180	C
181	D
182	E
183	C
184	D
185	A
186	B
187	B
188	C
189	D
190	D
191	A
193	C
194	B
195	D
196	D
197	E
198	D
199	B

200	C
202	B
203	B
204	A
205	D
206	B
207	B
208	C
209	B
210	C
211	E
212	E
213	E
214	D
215	D
216	C
217	C
218	D
219	C
220	C
221	D
222	B
223	C

224	B
225	D
226	D
227	D
228	B
229	C
230	B
231	B
232	B
233	B
234	B
236	B
237	B
238	C
239	B
240	B
242	C
244	B
245	B
246	A
247	B
248	A

249	A
250	B
251	B
252	B
253	B
254	C
255	B
256	B
257	D
258	C
259	A
260	A
261	B
262	B
263	B

Electrofisiología de patch clamp de receptores recombinantes de GABAA $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y $\alpha_4\beta_3\delta$ GABA_A

[7] La electrofisiología celular se utiliza para medir las propiedades farmacológicas de nuestros moduladores del receptor GABA_A en sistemas celulares heterólogos. Cada compuesto se somete a ensayo para determinar su capacidad para afectar las corrientes mediadas por GABA a una dosis

agonista submáxima (GABA $EC_{20} = 2\mu M$). Las células LTK se transfectan establemente con las subunidades $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ del receptor GABA y las células CHO son transitoriamente transfectadas con las subunidades $\alpha_4\beta_3\delta$ a través del método Lipofectamina. Las células se pasaron a una confluencia de aproximadamente 50-80% y luego se sembraron en placas de cultivo estériles de 35 mm que contenían 2 ml de medio completo de cultivo sin antibióticos o antimicóticos. Los cúmulos confluentes de células están acoplados eléctricamente (Pritchett et al., Science, 1988, **242**, 1306-1308). Debido a que las respuestas en células lejanas no están adecuadamente sujetas a tensión y debido a incertidumbres sobre el grado de acoplamiento (Verdoorn et al., Neuron 1990, 4, 919-928), las células se cultivaron a una densidad que permite el registro de células individuales (sin conexiones visibles a otras células).

[8] Las corrientes de células enteras se midieron con amplificadores HEKA EPC-10 utilizando el software PatchMaster o utilizando la plataforma QPatch de alto rendimiento (Sophion). Solución de baño para todos los experimentos contenidos (en mM): NaCl 137 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM, D-Glucosa 10 mM, pH (NaOH) 7,4. En algunos casos también se añadió cremophor al 0.005%. La solución intracelular (pipeta) contenía: KCl 130

mM, MgCl_2 1 mM, Mg-ATP 5mM, HEPES 10 mM, EGTA 5mM, pH 7,2. Durante los experimentos, las células y las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente (19°C - 30°C). Para los registros manuales de patch clamp, las placas de cultivo de la célula fueron colocadas en la platina del microscopio y continuamente perfundido (1 ml/min) con la solución del baño. Después de la formación de un sello de Gigaohm entre los electrodos del parche y la célula (rango de resistencia de la pipeta: 2,5 $\text{M}\Omega$ - 6,0 $\text{M}\Omega$; rango de resistencia del sello: $>1 \text{ G}\Omega$) la membrana celular a través de la punta de la pipeta se rompió para asegurar el acceso eléctrico al interior de la célula (configuración patch de células enteras). Para experimentos que utilizan el sistema QPatch, las células se transfirieron como suspensión al sistema QPatch en la solución de baño y se realizaron registros automatizados de células enteras.

Las células se sujetaron por voltaje a un potencial de retención de -80 mV. Para el análisis de los artículos de ensayo, los receptores GABA fueron estimulados por GABA 2 μM después de una preincubación secuencial de concentraciones crecientes del artículo de prueba. La duración de la preincubación fue de 30 s y la duración del estímulo GABA fue de 2 s. Los artículos de prueba se disolvieron en DMSO para formar soluciones stock (10 mM). Los artículos de ensayo se

diluyeron hasta 0,01, 0,1, 1, y 10 μM en solución de baño. Se ensayaron todas las concentraciones de los artículos de ensayo en cada célula. El porcentaje relativo de potenciación se definió como la amplitud máxima en respuesta a GABA EC_{20} en presencia del artículo de ensayo dividido por la amplitud de pico en respuesta a GABA EC_{20} solo, multiplicado por 100. Para la Tabla 2. % de eficacia de los receptores GABAA $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 4\beta 3\delta$: "A" 10-100, "B"> 100-500, "C"> 500; D indica que los datos no están disponibles o no se han determinado.

Tabla 2. Evaluación electrofisiológica de los compuestos ejemplares en GABA_A-R.

Nombre	GABA ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$)	GABA ($\alpha 4\beta 3\delta$)
	Parche Q en Ltk, % eficacia a 10	Patch manual en CHO, % eficacia a 10 μM
1	B	D
2	B	B
3	B	D
42	B	D
106	B	D
108	B	D
112	B	D
113	B	D
116	B	D

117	B	D
118	B	C
121	C	C
124	B	C
125	B	D
126	B	D
127	B	D
128	B	D
129	B	D
130	B	D
131	B	D
133	B	C
134	C	C
135	B	D
136	B	D
137	B	D
138	C	D
140	B	D
141	C	D
142	C	C
143	C	C
145	C	D
147	C	D
148	B	D
152	B	D
153	B	D
154	B	D
158	B	D
159	C	D
161	A	D

162	C	D
165	B	D
166	B	D
167	B	D
168	B	D
169	B	D
171	B	D
172	B	D
173	B	D
174	B	D
178	C	D
193	C	C
194	D	C
196	B	D
206	D	C
207	D	C
234	D	B

Método PTZ agudo

El efecto anticonvulsivo de los compuestos de ensayo se evaluó en un ensayo de convulsiones inducido por pentilentetrazol en ratones similares a los métodos descritos en Giardina & Gasior (Curr Protoc Pharmacol., 2009). Los ratones CD-1 machos se alojaron en grupos de cinco en condiciones controladas (temperatura de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y ciclo 12:12 luz-oscuridad, luces encendidas a las 8:00 am) y agua y alimento estaban disponibles ad libitum. Los ratones se alojaron durante 1 semana antes de la prueba de

comportamiento, momento en el que pesaron 25-35 g. Se disolvió pentilentetrazol (PTZ, Sigma) en solución salina estéril al 0,9% a una concentración de 12 mg/ml de concentración para administración subcutánea. Los compuestos de ensayo se formularon y administraron por alimentación forzada oral o inyección intraperitoneal en un punto de tiempo predeterminado (típicamente 30 ó 60 minutos) antes de la inyección de PTZ. Todas las soluciones se hicieron frescas y se administraron en un volumen correspondiente a 10 ml/kg de peso corporal.

Los ratones se aclimataron a la sala de ensayo durante al menos 30 minutos antes de la administración del compuesto. Los ratones se asignaron al azar a al menos cuatro grupos de ensayo (vehículo y al menos tres dosis del compuesto de ensayo) con 10 ratones por grupo. Después de la administración del compuesto, se observaron ratones para la evaluación cualitativa de la sedación durante un tiempo predeterminado (30 ó 60 minutos). Después del tiempo de pretratamiento del fármaco, los ratones fueron inyectados s.c. con PTZ (120 mg/kg). Inmediatamente después de la inyección de PTZ, los ratones se colocaron individualmente en cámaras de observación (25x15x15cm) y se inició un temporizador de tres canales. Cada ratón se observó continuamente durante 30 minutos y los siguientes

comportamientos fueron registrados por observadores cegados a los tratamientos: 1) latencia a convulsiones clónicas que persisten durante 3 segundos y seguidas por ausencia de reflejo de enderezamiento 2) latencia a convulsiones tónicas, caracterizadas por la extensión rígida de las cuatro extremidades que superan un ángulo de 90 grados con el cuerpo 3) latencia hasta la muerte 4) Número de convulsiones clónicas y tónicas. Los datos se presentan como media $\pm$ S.E.M y la prueba de análisis de una vía de varianza post-hoc con Dunnett o Bonferroni se utilizó para detectar diferencias significativas en la latencia y el número entre el vehículo y el grupo de dosis. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Tabla 3. Las dosis anticonvulsivantes eficaces mínimas se definen como la dosis más baja que reduce significativamente la latencia a las convulsiones tónicas en ratones tratados con PTZ

Compuesto	Dosis de Efecto Anticonvulsivo
19	A
24	B
28	A

31	C
54	B
206	A
132	B
194	A
193	B
207	C

A $\leq$ 1 mpk; B $>$ 1 - 5 mpk; C $\geq$ 5 mpk; PO - administración oral.