

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 445**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07J 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026784**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14160480**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14774060 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2968369**

54 Título: **Esteroides neuroactivos y métodos de utilización de los mismos**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361779735 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.02.2019

73 Titular/es:

**SAGE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
215 First Street
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**MARTINEZ BOTELLA, GABRIEL;
HARRISON, BOYD, L.;
ROBICHAUD, ALBERT, J. y
SALITURO, FRANCESCO, G.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 699 445 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Esteroides neuroactivos y métodos de utilización de los mismos

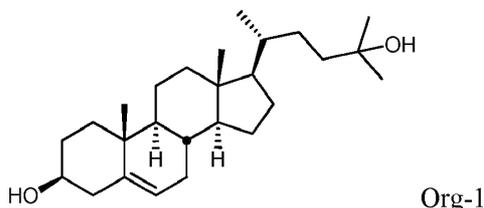
5 Antecedentes de la invención

La excitabilidad cerebral se define como el nivel de estimulación de un animal, un continuo que abarca desde el coma hasta convulsiones, y se encuentra regulado por diversos neurotransmisores. En general, los neurotransmisores son responsables de regular la conductancia de iones a través de las membranas neuronales. En reposo, la membrana neuronal posee un potencial (o voltaje membranar) 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 equilibrio de iones (K^+ , Na^+ , Cl^- , aniones orgánicos) entre fuera y dentro de la membrana semipermeable neuronal. Los neurotransmisores se almacenan en vesículas presinápticas y son liberados como resultado de los potenciales de acción neuronal. Al liberarse a la hendidura sináptica, un transmisor químico excitatorio, tal como la acetilcolina, causará una despolarización de la membrana (cambio de potencial de -70 mV a -50 mV). Este efecto está mediado por receptores nicotínicos postsinápticos que son estimulados por la acetilcolina, incrementando la permeabilidad celular de iones Na^+ . El potencial membranar reducido incrementa la probabilidad de generar un potencial de acción postsináptico, lo que equivale a un incremento de la excitabilidad neuronal.

20 Los receptores de NMDA se expresan a nivel elevado en el SNC y participan en la transmisión sináptica excitatoria. La activación de estos receptores contribuye a la plasticidad sináptica en algunas circunstancias y a la excitotoxicidad, en otras. Estos receptores son canales iónicos activados por ligando que admiten Ca^{2+} después de la unión de los neurotransmisores glutamato y glicina, y resultan fundamentales para la neurotransmisión excitatoria y la función normal del SNC. Los receptores de NMDA son complejos heteroméricos que comprenden subunidades NR1, NR2 y/o NR3 y posee sitios de reconocimiento claros para ligandos exógenos y endógenos. Entre estos sitios de reconocimiento se incluyen sitios para la glicina y agonistas y moduladores del glutamato. Los moduladores positivos pueden resultar útiles como agentes terapéuticos con potenciales usos clínicos como potenciadores cognitivos y en el tratamiento de trastornos psiquiátricos en los que la transmisión glutamatérgica se encuentra reducida o es defectuosa (ver, p.ej., Horak et al., J. of Neuroscience 24(46):10318-10325, 2004). En contraste, los moduladores negativos pueden resultar útiles como agentes terapéuticos con potenciales usos clínicos en el tratamiento de trastornos psiquiátricos en los que la transmisión glutamatérgica se encuentra patológicamente incrementada (p.ej., la depresión resistente al tratamiento).

35 Los esteroides neuroactivos tales como el sulfato de pregnenolona (PS) se ha demostrado que ejercen efectos moduladores directos sobre varios tipos de receptor de neurotransmisor, tales como los receptores de GABAA, glicina, AMPA, cainato y NMDA. Los receptores de NMDA son modulados positivamente por PS; sin embargo, el grado de modulación varía considerablemente, p.ej. dependiendo de la composición de subunidades del receptor.

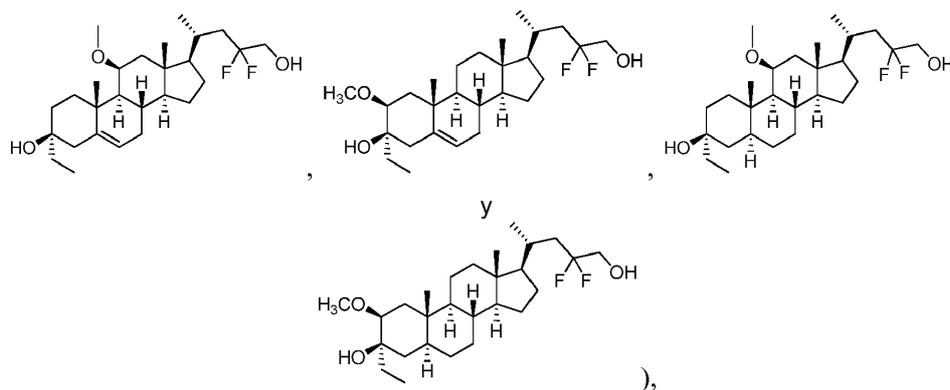
40 Además de PS, se han demostrado efectos de potenciación de receptores de NMDA por varios otros 3β -hidroxiesteroides (ver, p.ej., Paul et al., J. Pharm. and Exp. Ther. 271:677-682, 1994). Recientemente, se ha informado que un derivado del esteroide 3β -hidroxi-ergost-5-eno denominado Org-1 es un modulador positivo de NMDA (NR1a/NR2A). Se ha encontrado que Org-1 modula selectivamente NMDA frente a GABAA (ver, p.ej., Madau et al., Program No. 613.2/B87. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009; Connick et al., Program No. 613.1/B86. 2009 Neuroscience Meeting Planner. Chicago, IL: Society for Neuroscience, 2009; Paul et al., J. Neurosci. 33:17290-17300, 2013).



50 Se requieren nuevos y mejores esteroides neuroactivos que modulen la excitabilidad cerebral para la prevención y tratamiento de condiciones relacionadas con el SNC. Los compuestos, composiciones y métodos indicados en la presente memoria están destinados a este fin.

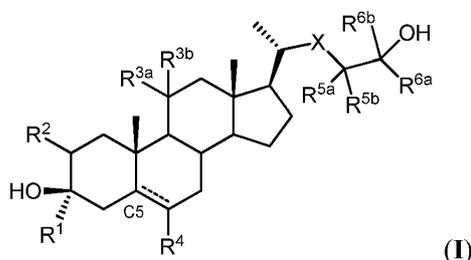
Descripción resumida de la invención

55 Los inventores de la presente invención, durante una exploración todavía en marcha de análogos de Org-1 para la modulación de NMDA, una parte de los cuales se describe en el documento n° WO-A-2013/036835 (que da a conocer, entre otros, los cuatro compuestos siguientes:



5 encontraron varias combinaciones específicas de elementos que proporcionaban moduladores de NMDA con propiedades comparativamente superiores. Por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla 1, los compuestos que portan un hidrógeno *beta* en C₅ resultan desfavorecidos en comparación con compuestos que portan hidrógeno *alfa* en C₅ o un doble enlace en C₅-C₆ debido a la pérdida de potenciación del receptor de NMDA. La eliminación del metilo en C₂₁ también resulta en una pérdida significativa de la potenciación de NMDA. La disustitución en C₃ se espera que incremente la estabilidad metabólica de estos compuestos y es, de esta manera, una característica preferente de la invención. La fluoración en la cadena lateral de C₁₇ se ha demostrado que mejora la potencia y limita la potenciación máxima del receptor de NMDA al someterla a una concentración de hasta 1 μ M de compuesto. Se ha demostrado que un alcohol terminal secundario o terciario en la cadena lateral de C₁₇ mejora la potencia y limita la potenciación máxima del receptor de NMDA al someterlo a ensayo a una concentración de hasta 1 μ M de compuesto y, de esta manera, es una característica preferente de la invención, con una preferencia para grupos más voluminosos en el extremo terminal que contiene 2-3 carbonos, o un grupo que comprende una sustitución de flúor. Se espera que tales propiedades limiten el riesgo de inducir neurotoxicidad controlada por glutamato respecto a compuestos que consiguen una potenciación máxima mayor del receptor de NMDA. Los compuestos de la presente invención comprenden diversas combinaciones de estas características específicas, proporcionando moduladores de NMDA superiores.

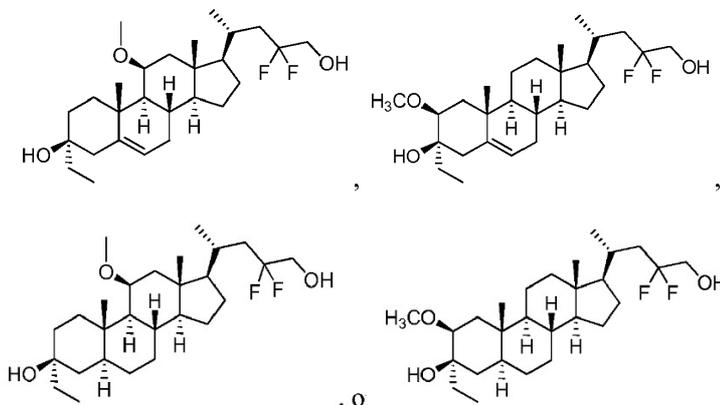
De esta manera, en un aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula (I),



25 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:
 R¹ es una cadena alifática sustituida o no sustituida,
 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o -OR^{A2}, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido,
 30 R^{3a} es hidrógeno o -OR^{A3}, en donde R^{A3} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno, o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O),
 R⁴ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno,
 X es -C(R^X)₂- o -O-, en donde R^X es hidrógeno o flúor, o un grupo R^X y R^{5b} están unidos formando un doble enlace,
 35 cada caso de R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno o flúor,
 R^{6a} es un grupo no hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo sustituido y no sustituido, alqueno sustituido y no sustituido, alquino sustituido y no sustituido, y carbociclo sustituido y no sustituido, heterociclilo sustituido y no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, y grupo heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el grupo no hidrógeno se sustituye opcionalmente con flúor, y
 40 R^{6b} es hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con flúor,
 ----- representa un enlace sencillo o doble enlace, con la condición de que, en caso de hallarse presente un enlace sencillo, el hidrógeno en C₅ se encuentra en configuración *alfa*,
 y además con la condición de que:

- 45 (1) por lo menos uno de R^X, R^{5a} y R^{5b} sea flúor, o
 (2) por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} sea un grupo no hidrógeno sustituido con un flúor, o

(3) R^{6a} sea un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono, y con la condición además de que el compuesto no sea uno de los compuestos siguientes:



En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En todavía otro aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir una condición relacionada con el SNC asociada a la modulación de NMDA que comprende administrar en un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del mismo. En determinadas realizaciones, la condición relacionada con el SNC es un trastorno de la adaptación, trastorno de ansiedad (incluyendo trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, fobia social y trastorno de ansiedad generalizada), trastorno cognitivo (incluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia), trastorno disociativo, trastorno de la alimentación, trastorno afectivo (incluyendo la depresión, el trastorno bipolar y el trastorno distímico), esquizofrenia u otros trastornos psicóticos (incluyendo el trastorno esquizoafectivo), trastorno del sueño (incluyendo el insomnio), trastorno relacionado con el abuso de sustancias, el trastorno de personalidad (incluyendo el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva), trastornos del espectro autista (incluyendo los que implican mutaciones en el grupo de proteínas Shank), trastorno del neurodesarrollo (incluyendo el síndrome de Rett), dolor (incluyendo el dolor agudo y crónico), trastorno convulsivo (incluyendo el estado de mal epiléptico y formas monogénicas de epilepsia, tales como la enfermedad de Dravet y el complejo de esclerosis tuberosa (CET)), ictus, lesión cerebral traumática, trastorno del movimiento (incluyendo la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson) y el tinnitus. En determinadas realizaciones, estos compuestos pueden utilizarse para inducir sedación o anestesia.

Otros objetivos y ventajas resultarán evidentes al experto en la materia a partir de la consideración de la descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones, a continuación.

Definiciones

Definiciones químicas

A continuación, se proporcionan en mayor detalle definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a ed., tapa interior, y los grupos funcionales específicos se definen de manera general tal como se describen en dicha obra. Además, los principios generales de química orgánica, así como las fracciones funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5a Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989, y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más centros asimétricos y, de esta manera, existir en diversas formas isoméricas, p.ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria pueden encontrarse en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden encontrarse en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse a partir de mezclas mediante métodos conocidos por el experto en la materia, incluyendo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales, o pueden prepararse isómeros preferentes mediante síntesis asimétricas. Ver, por ejemplo, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981), Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977), Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962), y Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención comprende además compuestos descritos en la presente memoria como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.

En el caso de que se proporcione un intervalo de valores, se pretende que se encuentre comprendido cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" pretende comprender alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

- 5 Los términos a continuación pretenden presentar los significados presentados posteriormente y resultan útiles para la comprensión de la descripción y alcance pretendido de la presente invención. Durante la descripción de la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos de utilización de tales compuestos y composiciones, los términos siguientes, en caso de hallarse presentes, presentan los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que, en la descripción en la presente memoria, cualquiera de las fracciones definidas posteriormente puede sustituirse con una diversidad de sustituyentes y que las definiciones respectivas pretenden incluir tales fracciones sustituidas dentro de su alcance tal como se proporciona posteriormente. A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" debe definirse tal como se indica posteriormente. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables en su utilización en la presente memoria. Los artículos "un" y "una" se utilizan en la presente memoria para referirse a uno o a más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A título de ejemplo, "un análogo" se refiere a un análogo o a más de un análogo.

"Alifático" se refiere a un grupo alquilo, alqueno, alquino o carbocíclico, tal como se define en la presente memoria.

- 20 "Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆", también denominado en la presente memoria "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ se 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-pentano (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Entre los ejemplos adicionales de grupos alquilo se incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se indique lo contrario, cada caso de grupo alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes, p.ej., 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ no sustituido (p.ej., -CH₃). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ sustituido. Entre las abreviaturas de alquilo comunes se incluyen Me(-CH₃), Et(-CH₂CH₃), iPr(-CH(CH₃)₂), nPr(-CH₂CH₂CH₃), n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃), o i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂).

- Tal como se utiliza en la presente memoria, "alqueno", "alqueno" y "alquino" se refieren a un radical divalente de un grupo alquilo, alqueno y alquino, respectivamente. En el caso de que se proporcione un intervalo o número de carbono para un grupo "alqueno", "alqueno" y "alquino" particular, se entiende que el intervalo o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena divalente lineal de carbonos. Los grupos "alqueno", "alqueno" y "alquino" pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se indica en la presente memoria.

- 50 "Alqueno" se refiere a un grupo alquilo en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente que puede estar sustituido o no sustituido. Entre los grupos alqueno no sustituidos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), pentileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), hexileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares. Entre los grupos alqueno sustituidos ejemplares, p.ej. sustituidos con uno o más grupos alquilo (metilo, se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metileno sustituido (-CH(CH₃)-, (-C(CH₃)₂-), etileno sustituido (-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-), propileno sustituido (-CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-) y similares.

- 60 "Alqueno" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que presenta 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (p.ej., 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) y opcionalmente uno o más triples enlaces carbono-carbono (p.ej., 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) ("alqueno C₂₋₂₀"). En determinadas realizaciones, alqueno no contiene ningún triple enlace. En algunas realizaciones, un grupo alqueno contiene 2 a 10 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno contiene 2 a 9 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno contiene 2 a 8 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno contiene 2 a 7 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno contiene 2 a 6 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₆").

En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). El doble enlace o dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ se incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ se incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ anteriormente mencionados, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Entre los ejemplos adicionales de alquenilo se incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares. A menos que se indique lo contrario, cada caso de grupo alquenilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes, p.ej., 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ sustituido.

"Alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente y que puede estar sustituido o no sustituido. Entre los grupos alquenileno divalente no sustituidos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etenileno (-CH=CH-) y propenileno (p.ej., -CH=CHCH₂-, -CH₂-CH=CH-). Entre los grupos de alquenileno sustituido ejemplares, p.ej. Sustituidos con uno o más grupos alquilo (metilo) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etileno sustituido (-C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃-), propileno sustituido (p.ej., -C(CH₃)=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH(CH₃-), -CH=CHC(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-C(CH₃)=CH-, -CH₂-CH=C(CH₃-) y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que presenta 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono (p.ej., 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) y opcionalmente uno o más dobles enlaces carbono-carbono (p.ej., 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) ("alquinilo C₂₋₂₀"). En determinadas realizaciones, alquinilo no contiene ningún doble enlace. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El triple enlace o triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Entre los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ se incluyen, aunque sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄) y similares. Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ se incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ anteriormente mencionados, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆) y similares. Entre los ejemplos adicionales de alquinilo se incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈) y similares. A menos que se indique lo contrario, cada caso de grupo alquinilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes, p.ej., 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

"Alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente y que puede estar sustituido o no sustituido. Entre los grupos de alquinileno divalente ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etinileno sustituido o no sustituido, propinileno sustituido o no sustituido, y similares.

El término "heteroalquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en la presente memoria, que comprende además 1 o más (p.ej., 1, 2, 3 o 4) heteroátomos (p.ej., oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio o fósforo) dentro de la cadena parental, en la que el heteroátomo o heteroátomos se insertan entre átomos de carbono contiguos dentro de la cadena parental de carbonos y/o se inserta uno o más heteroátomos entre un átomo de carbono y la molécula parental, es decir, el punto de unión. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que presenta 1 a 10 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 1 a 9 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 1 a 8 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 1 a 7 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo que presenta 1 a 6 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 3 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 1 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁").

En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que presenta 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroalquilo se encuentra independientemente no sustituido (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C₁₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C₁₋₁₀ sustituido.

El término "heteroalqueno", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueno, tal como se define en la presente memoria, que comprende además uno o más (p.ej., 1, 2, 3 o 4) heteroátomos (p.ej., oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio o fósforo), en el que el heteroátomo o heteroátomos se insertan entre átomos de carbono contiguos dentro de la cadena parental de carbonos y/o se inserta uno o más heteroátomos entre un átomo de carbono y la molécula parental, es decir, el punto de unión. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalqueno se refiere a un grupo que presenta 2 a 10 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueno C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, el grupo heteroalqueno se refiere a un grupo que presenta 2 a 9 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueno C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno presenta 2 a 8 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueno C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno presenta 2 a 7 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueno C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno presenta 2 a 6 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalqueno C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno presenta 2 a 5 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueno C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno presenta 2 a 4 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueno C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno presenta 2 a 3 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1 heteroátomo ("heteroalqueno C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno presenta 2 a 6 átomos de carbono, por lo menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueno C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroalqueno se encuentra independientemente no sustituido (un "heteroalqueno no sustituido") o sustituido (un "heteroalqueno sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalqueno es un heteroalqueno C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalqueno es un heteroalqueno C₂₋₁₀ sustituido.

El término "heteroalquino", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alquino, tal como se define en la presente memoria, que comprende además uno o más (p.ej., 1, 2, 3 o 4) heteroátomos (p.ej., oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio o fósforo), en el que el heteroátomo o heteroátomos se insertan entre átomos de carbono contiguos dentro de la cadena parental de carbonos y/o se inserta uno o más heteroátomos entre un átomo de carbono y la molécula parental, es decir, el punto de unión. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquino se refiere a un grupo que presenta 2 a 10 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquino C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino presenta 2 a 9 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquino C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino presenta 2 a 8 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquino C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino presenta 2 a 7 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquino C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino presenta 2 a 6 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalquino C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino presenta 2 a 5 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquino C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino presenta 2 a 4 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquino C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino presenta 2 a 3 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1 heteroátomo ("heteroalquino C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino presenta 2 a 6 átomos de carbono, por lo menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquino C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroalquino se encuentra independientemente no sustituido (un "heteroalquino no sustituido") o sustituido (un "heteroalquino sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquino es un heteroalquino C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquino es un heteroalquino C₂₋₁₀ sustituido.

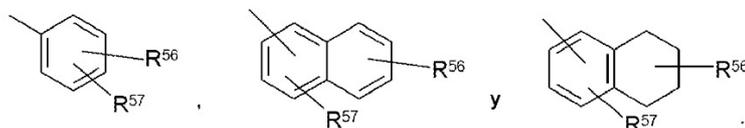
Tal como se utiliza en la presente memoria, "alquileo", "alqueno", "alquino", "heteroalquileo", "heteroalqueno" y "heteroalquino" se refieren a un radical divalente de un grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno y heteroalquino, respectivamente. En el caso de que se proporcione un intervalo o número de carbono para un grupo "alquileo", "alqueno", "alquino", "heteroalquileo", "heteroalqueno" o "heteroalquino" particular, se entiende que el intervalo o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena divalente lineal de carbonos. Los grupos "alquileo", "alqueno", "alquino", "heteroalquileo", "heteroalqueno" y "heteroalquino" pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se indica en la presente memoria.

"Ariolo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromático 4n+2 monocíclico o policíclico (p.ej., bicíclico o tricíclico) (p.ej., que presenta 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un matriz cíclica) que presenta 6 a 14 átomos de carbono anular y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("ariolo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo ariolo presenta seis átomos de carbono anular ("ariolo C₆", p.ej., fenilo). En algunas realizaciones, un grupo ariolo presenta diez átomos de carbono anular ("ariolo C₁₀", p.ej., naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En

algunas realizaciones, un grupo arilo presenta catorce átomos de carbono anular ("arilo C₁₄", p.ej., antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo arilo, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico, en donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos arilo. Entre los grupos arilo típicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente, entre los grupos arilo se incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sustituido.

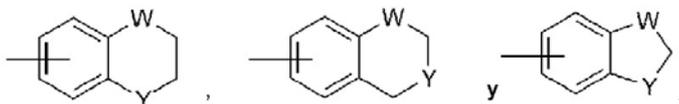
En determinadas realizaciones, un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈ y amino.

Entre los ejemplos de arilos sustituidos representativos se incluyen los siguientes



En donde uno de entre R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y por lo menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ se selecciona, cada uno independientemente, de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, heterocíclico de 4-10 elementos, alcanilo, alcoxi C₁₋₈, heteroarilo, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵¹SOR⁵⁹NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalquilo, COOarilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquilo, SO-alquilo, SO₂-alquilo, S-arilo, SO-arilo, SO₂-arilo, o R⁵⁶ y R⁵⁷ pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R⁶⁰ y R⁶¹ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 4-10 elementos, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5-10 elementos o heteroarilo de 5-10 elementos sustituido.

Otros grupos arilo representativos que presentan un grupo heterocíclico fusionado incluyen lo siguiente:



en los que cada W se selecciona de C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O y S, y cada Y se selecciona de carbonilo, NR⁶⁶, O y S; y R⁶⁶ es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 4-10 elementos, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 elementos.

"Arilo fusionado" se refiere a un arilo que presenta dos de sus carbonos anulares en común con un segundo anillo arilo o heteroarilo o con un anillo carbocíclico o heterocíclico.

"Aralquilo" es un subgrupo de alquilo y arilo, tal como se definen en la presente memoria, y se refiere a un grupo alquilo sustituido opcionalmente sustituido con un grupo arilo sustituido opcionalmente.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos 4n+2 monocíclico o bicíclico de 5-10 elementos (p.ej., que presenta 6 o 10 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que presenta átomos de carbono anular y 1 a 4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 elementos"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según permita la valencia. Entre los sistemas de anillos bicíclicos heteroarilo pueden incluirse uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, se encuentra fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico, en donde el punto de unión se encuentra en el anillo heteroarilo y en tales casos, el número de elementos anulares continúa designando el número de elementos anulares en el sistema de anillos heteroarilo. "Heteroarilo" incluye además sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, se encuentra fusionado con uno o más grupos arilo, en donde el punto de unión se encuentra en el anillo arilo o heteroarilo y en tales casos, el número de elementos anulares designa el número de elementos anulares en el sistema de anillos (arilo/heteroarilo) fusionado. Grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (p.ej., indolilo, quinolinilo,

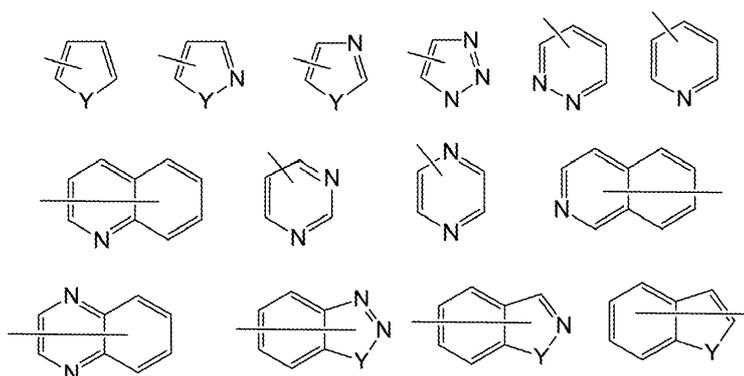
carbozolilo y similares), el punto de unión puede encontrarse en cualquier anillo, es decir, el anillo que porta un heteroátomo (p.ej., 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (p.ej., 5-indolilo).

5 En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-10 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-8 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5-6 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 elementos"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 elementos presenta 1-3 heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 elementos presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 elementos presenta 1 heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-14 elementos no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-14 elementos sustituido.

Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitación, pirrolilo, furanilo y tioenilo. Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. 25 Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen tres heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen cuatro heteroátomos se incluyen, aunque sin limitación, tetrazolilo. Entre los grupos heteroarilo de 6 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitación, piridinilo. Entre los grupos heteroarilo de 6 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Entre los grupos heteroarilo de 6 elementos ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Entre los grupos heteroarilo de 7 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Entre los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, 35 bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzitiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizínilo y purínilo. Entre los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

Entre los ejemplos de heteroarilos representativos se incluyen los siguientes:

40



45

En los que cada Y se selecciona de carbonilo, N, NR⁶⁵, O y S; y R⁶⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 elementos

50 "Heteroaralquilo" es un subgrupo de alquilo y heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, y se refiere a un grupo alquilo sustituido opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente.

55 "Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo cíclico no aromático que presenta 3 a 10 átomos de carbono anulares ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo presenta 3 a 8 átomos de carbono anulares ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo presenta 3 a 6 átomos de carbono anulares ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo presenta 3 a 6 átomos de carbono anulares ("carbociclilo C₃₋₆"). En

algunas realizaciones, un grupo carbociclilo presenta 5 a 10 átomos de carbono anulares ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Entre los grupos carbociclilo C₃₋₆ ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Entre los grupos carbociclilo C₃₋₈ ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los grupos carbociclilo C₃₋₆ anteriormente mencionados, 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. Entre los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los grupos carbociclilo C₃₋₈ anteriormente mencionados, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), spiro[4.5]decanilo (C₁₀) y similares. Tal como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillos fusionados, puenteados o espiro, tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y pueden ser saturados o pueden ser parcialmente insaturados. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo carbociclilo, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión se encuentra en el anillo carbociclilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

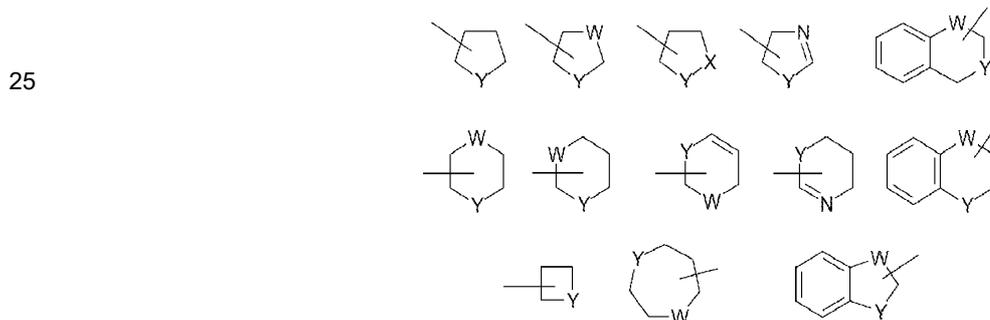
En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo saturado monocíclico que presenta 3 a 10 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo presenta 3 a 8 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo presenta 3 a 6 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo presenta 5 a 6 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo presenta 5 a 10 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ se incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₅). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ se incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ anteriormente mencionados, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ se incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ anteriormente mencionados, así como ciclopropilo (C₇) y ciclobutilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo se encuentra independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido.

"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 10 elementos que presentan átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3-10 elementos"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillos fusionados, puenteados o espiro, tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") y puede ser saturado o puede ser parcialmente insaturado. Entre los sistemas de anillos bicíclicos heterociclilo pueden incluirse uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, tal como se ha definido anteriormente, se encuentra fusionado con uno o más grupos carbociclilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o un sistema de anillos en el que el anillo heterociclilo, tal como se ha definido anteriormente, se encuentra fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo heterociclilo, y en tales casos, el número de elementos anulares continúa designando el número de elementos anulares en el sistema de anillos heterociclilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heterociclilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-10 elementos no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-10 elementos sustituido.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-10 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 5-10 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-8 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-8 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-6 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1-4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-6 elementos"). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 elementos presenta 1-3 heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 elementos presenta 1-2 heteroátomos anulares seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 elementos presenta 1 heteroátomo anular seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Entre los grupos heterociclilo de 3 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azidinilo, oxiraniilo y tioreniilo. Entre los grupos heterociclilo de 4 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azetidiniilo, oxetaniilo y tietaniilo. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos ejemplares que contienen tres heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Entre los grupos heterociclilo de 6 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidinilo, tetrahidropiraniilo, dihidropiridinilo y tianilo. Entre los grupos heterociclilo de 6 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperazinilo, morfolinilo, ditianiilo y dioxaniilo. Entre los grupos heterociclilo de 6 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazinaniilo. Entre los grupos heterociclilo de 7 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azepaniilo, oxepaniilo y tiepaniilo. Entre los grupos heterociclilo de 8 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azocaniilo, oxecaniilo y tiecaniilo. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos fusionados con un anillo arilo C₆ (también denominado en la presente memoria anillo heterociclilo 5,6-bicíclico) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinaniilo y similares. Entre los grupos heterociclilo de 6 elementos fusionados con un anillo arilo (también denominado en la presente memoria anillo heterociclilo 6,6-bicíclico) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

Se muestran ejemplos particulares de grupos heterociclilo en los ejemplos ilustrativos a continuación:



en los que cada W se selecciona de CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O y S, y cada Y se selecciona de carbonilo, NR⁶⁷, O y S; y R⁶⁷ es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 elementos. Estos anillos heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcocarbonilo, alcocarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (carbamoilo o amido), aminocarbonilamino, aminosulfoniilo, sulfoniilamino, 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. Entre los grupos de sustitución se incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados lactamo y urea.

"Hetero" utilizado para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto se refiere a que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido sustituidos por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. "Hetero" puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo indicados anteriormente, tal como alquilo, p.ej., heteroalquilo, cicloalquilo, p.ej., heterociclilo, arilo, p.ej., heteroarilo, cicloalqueniilo, p.ej., cicloheteroalqueniilo, y similares, que presentan 1 a 5, y particularmente 1 a 3 heteroátomos.

"Acilo" se refiere a un radical -C(O)R²⁰, en el que R²¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueniilo sustituido o no sustituido, alquiniilo 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, tal como se define en la presente memoria. "Alcanoilo" es un grupo acilo en el que R²⁰ es un grupo diferente de hidrógeno. Entre los grupos acilo representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, formilo (-CHO), acetilo (-C(=O)CH₃), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo (-C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-C(=O)CH₂Ph), -C(O)-alquilo C₁-C₈, -C(O)-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 elementos), -C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -C(O)-(CH₂)_t(heterociclilo de 4-10 elementos), en donde t es un número entero entre 0 y 4. En determinadas realizaciones, R²¹ es alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo, o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 elementos, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sustituido o 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.

"Acilamino" se refiere a un radical $-NR^{22}C(O)R^{23}$, en el que cada caso de R^{22} y R^{23} es independientemente 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, tal como se define en la presente memoria, o R^{22} es un grupo protector de amino. Entre los grupos "acilamino" ejemplares se incluye, aunque sin limitarse a ellos, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Son grupos "acilamino" ejemplares particulares, $-NR^{24}C(O)$ -alquilo C_1-C_8 , $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 elementos), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 elementos), en donde t es un número entero entre 0 y 4, y cada R^{24} independientemente representa H o alquilo C_1-C_8 . En determinadas realizaciones, R^{25} es H, alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 elementos, cada uno de los cuales se sustituye con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo, y R^{26} es H, alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 elementos, cada uno de los cuales se sustituye 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, con la condición de que por lo menos uno de R^{25} y R^{26} sea diferente de H.

"Aciloxi" se refiere a un radical $-OC(O)R^{27}$, en el que 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, tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. En determinadas realizaciones, R^{28} es alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo, o cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 elementos, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo.

"Aciloxi" se refiere a un radical $-OC(O)R^{29}$, en el que R^{29} 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. Son grupos alcoxi particulares, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Son grupos alcoxi particulares, alcoxi inferior, es decir, con 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares adicionales presentan entre 1 y 4 átomos de carbono.

En determinadas realizaciones, R^{29} es un grupo que presenta 1 o más sustituyentes, por ejemplo 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C_6-C_{10} , ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 elementos, halógeno, heteroarilo de 5-10 elementos, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂. Entre los grupos alcoxi sustituidos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, $-O-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-O-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 elementos), $-O-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-O-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 elementos), en donde t es un número entero entre 0 y 4 y cualesquiera grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes pueden encontrarse ellos mismos sustituidos con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo. Son grupos 'alcoxi' ejemplares particulares, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2$ -ciclopropilo, $-OCH_2CH_2OH$ y $-OCH_2CH_2NMe_2$.

El término "amino" se refiere al grupo $-NH_2$.

"Amino sustituido" se refiere a un grupo amino de fórmula $-N(R^{38})_2$ en la que R^{38} 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, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de amino, en donde por lo menos un R^{38} no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, cada R^{38} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_3-C_8 , alquinilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5-10 elementos, heterociclilo de 4-10 elementos, o cicloalquilo C_3-C_{10} ; o alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo, alquenilo C_3-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo, alquinilo C_3-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo, o $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 elementos), $-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), o $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 elementos), en donde t es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales se sustituye con alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido, o hidroxilo, o ambos grupos R^{38} se unen para formar un grupo alquilenilo.

Entre los grupos de "amino sustituido" ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, $-NR^{39}$ -alquilo C_1-C_8 , $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 elementos), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 elementos), en donde t es un número entero entre 0 y 4, por ejemplo 1 o 2, cada R^{39} representa independientemente H o alquilo C_1-C_8 , y cualesquiera grupos alquilo presentes pueden encontrarse ellos mismos sustituidos con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxilo, y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente puede encontrarse sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido,

haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo. En aras de la claridad, la expresión 'amino sustituido' incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido tal como se define posteriormente. Amino sustituido comprende tanto grupos de amino monosustituido como de amino disustituido.

5 "Azido" se refiere al radical -N₃.

"Carbamoilo" o "amido" se refiere al radical -C(O)NH₂.

10 "Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical -C(O)N(R⁶²)₂ en el que cada R⁶² es, independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de amino, en donde por lo menos un R⁶² no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁶² se selecciona de H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 elementos, y heteroaralquilo; o alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxilo, o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C₆-C₁₀, aralquilo, heteroarilo de 5-10 elementos, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales es alquilo C₁-C₄ sustituido o 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, con la condición de que por lo menos un R⁶² es diferente de H.

20 Entre los grupos de "carbamoilo sustituido" se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -C(O)NR⁶⁴-alquilo C₁-C₈, -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 elementos), -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -C(O)NR⁶⁴-(CH₂)_t(heterociclilo de 4-10 elementos), en donde t es un número entero entre 0 y 4, cada R⁶⁴ representa, independientemente, H o alquilo C₁-C₈ y cualesquiera grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes pueden ellos mismos sustituirse 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.

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

30 "Ciano" se refiere al radical -CN.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). En determinadas realizaciones, el grupo halo es de flúor o cloro.

35 "Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

40 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido con un grupo cicloalquilo. Entre los grupos cicloalquilalquilo típicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo y ciclooctiletilo y similares.

45 "Heterocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido con un grupo heterociclilo. Entre los grupos heterocicilalquilo típicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo y similares.

50 "Cicloalquenilo" se refiere a un grupo sustituido o no sustituido que presenta 3 a 10 átomos de carbono y que presenta un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillos fusionados o puenteados y que presenta por lo menos un sitio, y particularmente 1 a 2 sitios, de insaturación olefínica. Entre tales grupos de cicloalquenilo se incluyen, a título de ejemplo, estructuras de anillo único, tales como ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopropenilo y similares.

55 "Cicloalquenilo fusionado" se refiere a un cicloalquenilo que presenta dos de sus átomos de carbono anulares en común con un segundo anillo alifático o aromático y que presenta su insaturación olefínica situada para proporcionar aromaticidad al anillo cicloalquenilo.

"Etenilo" se refiere a -(C=C)- sustituido o no sustituido.

60 "Etileno" se refiere a -(C-C)- sustituido o no sustituido.

"Etilino" se refiere a -(C≡C)-.

65 Grupo "heterociclilo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 elementos que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, aunque sin limitarse a ellos, morfolina, piperidina (p.ej., 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (p.ej., 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolona,

imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil-piperazinas, tales como N-metilpiperazina. Entre los ejemplos particulares se incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

"Tioqueto" se refiere al grupo =S.

5 Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, se sustituyen opcionalmente (p.ej., un grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alqueno "sustituido" o "no sustituido", alquino "sustituido" o "no sustituido", carbocíclico "sustituido" o "no sustituido", heterocíclico "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", esté precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a que por lo menos un hidrógeno presente en un grupo (p.ej., un átomo de carbono o nitrógeno) se sustituye con un sustituyente permisible, p.ej., un sustituyente que tras la sustitución resulta en un compuesto estable, p.ej., un compuesto que no experimenta espontáneamente transformación, tal como mediante reorganización, ciclización, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" presenta un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo y, en el caso de que más de una posición en cualquier estructura dada se encuentre sustituido, el sustituyente es el mismo o es diferente en cada posición. El término "sustituido" se contempla que incluya la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes indicados en la presente memoria que resulte en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de dichas combinaciones con el fin de alcanzar un compuesto estable. Para los fines de la presente invención, heteroátomos tales como el nitrógeno pueden presentar sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado tal como se indica en la presente memoria que satisfaga las valencias de los heteroátomos y que resulte en la formación de una fracción estable.

25 Entre los sustituyentes ejemplares de átomo de carbono se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃+X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbocíclico C₃₋₁₀, heterocíclico de 3-14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se sustituyen con el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

40 cada R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo C₁₋₁₀-perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbocíclico C₃₋₁₀, heterocíclico de 3-14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 elementos, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un heterocíclico de 3-14 elementos o anillo heteroarilo de 5-14 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd};

45 cada R^{bb} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{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 C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbocíclico C₃₋₁₀, heterocíclico de 3-14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 elementos, o dos grupos R^{bb} unidos formando un anillo heterocíclico de 3-14 elementos o un anillo heteroarilo de 5-14 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

55 cada R^{cc} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbocíclico C₃₋₁₀, heterocíclico de 3-14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 elementos, o se unen dos grupos R^{cc} formando un heterocíclico de 3-14 elementos o un anillo heteroarilo de 5-14 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

60 cada R^{dd} se selecciona, independientemente, de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -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}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{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}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)₂R^{ee}, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbocíclico C₃₋₁₀, heterocíclico de 3-10 elementos, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbocíclico, heterocíclico, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5

grupos R^{gg}, o se unen dos sustituyentes R^{dd} geminales formando =O o =S;

cada R^{ee} se selecciona, independientemente, de alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 elementos y heteroarilo de 3-10 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg};

cada R^{ff} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 elementos, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 elementos, o se unen dos grupos R^{ff} formando un heterociclilo de 3-14 elementos o un anillo heteroarilo de 5-14 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}, y

cada R^{gg} se selecciona, independientemente, de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₄)₃+X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂+X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)+X⁻, -NH₃+X⁻, -N(O-alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₄)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)O-alquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂O-alquilo C₁₋₆, -OSO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)S-alquilo C₁₋₆, -SC(=S)S-alquilo C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(O-alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 elementos, heteroarilo de 5-10 elementos, o pueden unirse dos sustituyentes R^{gg} geminales formando =O o =S, en donde X es un contraión.

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado a un grupo de amino cuaternario catiónico con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Entre los contraiones ejemplares se incluyen iones haluro (p.ej. F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, SO₄²⁻, iones sulfonato (p.ej., metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-canforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etán-1-sulfónico-2-sulfonato y similares), e iones carboxilato (p.ej., acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden encontrarse sustituidos o no sustituidos según permita la valencia, y entre ellos se incluyen los átomos de nitrógeno primario, secundario, terciario y cuaternario. Entre los sustituyentes de átomo de nitrógeno se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{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 C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 elementos, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen formando un heterociclilo de 3-14 elementos o un anillo heteroarilo de 5-14 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son tal como se ha definido anteriormente.

Estos sustituyentes y otros sustituyentes ejemplares se describen en mayor detalle en la Descripción detallada, Ejemplos y reivindicaciones. La invención no pretende encontrarse limitada de cualquier manera por la lista ejemplar anterior de sustituyentes.

Otras definiciones

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del criterio médico razonable, resultan adecuadas para la utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivos, y acordes con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas de la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19, 1977. Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables se encuentran las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante la utilización de otros métodos utilizados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Entre otras sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato,

hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Entre las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas se incluyen las sales de metal alcalino, las sales de metal alcalino-térreo, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Entre las sales de metal alcalino o alcalino-térreo representativas se incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Entre las sales farmacéuticamente aceptables adicionales se incluyen, en caso apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, formados utilizando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y arilsulfonato.

Un "sujeto" en el que se contempla la administración incluye, aunque sin limitación, seres humanos (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, p.ej. un sujeto pediátrico (p.ej., bebé, niño o adolescente) o sujeto adulto (p.ej., adulto joven, adulto de mediana edad o adulto de edad avanzada) y/o un animal no humano, p.ej., un mamífero, tal como primates (p.ej., monos *Cynomolgus*, monos *Rhesus*), vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se utilizan intercambiamente en la presente memoria.

Enfermedad, trastorno y condición se utilizan intercambiamente en la presente memoria.

Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras el sujeto sufre de una enfermedad, trastorno o condición especificada, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o condición, o que retrasa o enlentece la progresión de la enfermedad, trastorno o condición ("tratamiento terapéutico") y también contempla una acción que se produce antes de que un sujeto empiece a sufrir de la enfermedad, trastorno o condición especificada ("tratamiento profiláctico").

En general, la "cantidad eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para inducir la respuesta biológica deseada. Tal como apreciará el experto ordinario en la materia, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de evaluación biológica deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad bajo tratamiento, el modo de administración, y la edad, salud y condición del sujeto. Una cantidad eficaz comprende el tratamiento terapéutico y profiláctico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad, trastorno o condición, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad, trastorno o condición. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad, trastorno o condición. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede comprender una cantidad que mejora globalmente la terapia, reduce o evita los síntomas o causas de una enfermedad, trastorno o condición, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o condición, o uno o más síntomas asociados a la enfermedad, trastorno o condición, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, trastorno o condición. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede comprender una cantidad que mejora la profilaxis global o que potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

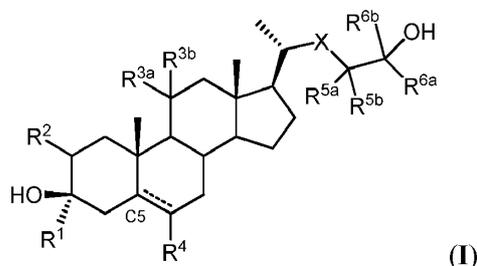
Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

Los inventores de la presente invención, durante una exploración continua de los análogos de Org-1 para la modulación de NMDA, una parte de la cual se describe en el documento n° WO-A-2013/036835, han encontrado varias combinaciones específicas de elementos que proporcionan moduladores de NMDA con propiedades comparativamente superiores. Por ejemplo, tal como se muestra en la Tabla 1, los compuestos que portan un hidrógeno *beta* en C₅ resultan desfavorecidos en comparación con compuestos que portan hidrógeno *alfa* en C₅ o un doble enlace en C₅-C₆ debido a la pérdida de potenciación del receptor de NMDA. La eliminación del metilo en C₂₁ también resulta en una pérdida significativa de la potenciación de NMDA. La disustitución en C₃ se espera que incremente la estabilidad metabólica de estos compuestos y es, de esta manera, una característica preferente de la invención. La fluoración en la cadena lateral de C₁₇ se ha demostrado que mejora la potencia y limita la potenciación máxima del receptor de NMDA al someterla a una concentración de hasta 1 μM de compuesto. Se ha demostrado que un alcohol terminal secundario o terciario en la cadena lateral de C₁₇ mejora la potencia y limita la potenciación máxima del receptor de NMDA al someterlo a ensayo a una concentración de hasta 1 μM de compuesto y, de esta manera, es una característica preferente de la invención, con una preferencia para grupos más voluminosos en el extremo terminal que contiene 2-3 carbonos, o un grupo que comprende una sustitución de flúor. Se espera que tales propiedades

limiten el riesgo de inducir neurotoxicidad controlada por glutamato respecto a compuestos que consiguen una potenciación máxima mayor del receptor de NMDA. Los compuestos de la presente invención comprenden diversas combinaciones de estas características específicas, proporcionando moduladores de NMDA superiores.

5 Compuestos

En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan compuestos según la fórmula (I):



10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

R¹ es una cadena alifática sustituida o no sustituida,

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o -OR^{A2}, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido,

15 R^{3a} es hidrógeno o -OR^{A3}, en donde R^{A3} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno, o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O),

R⁴ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno,

X es -C(R^X)₂- o -O-, en donde R^X es hidrógeno o flúor, o un grupo R^X y R^{5b} están unidos formando un doble enlace, cada caso de R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno o flúor,

20 R^{6a} es un grupo no hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo sustituido y no sustituido, alqueno sustituido y no sustituido, alquino sustituido y no sustituido, y carbociclo sustituido y no sustituido, heterociclo sustituido y no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, y grupo heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el grupo no hidrógeno se sustituye opcionalmente con flúor, y

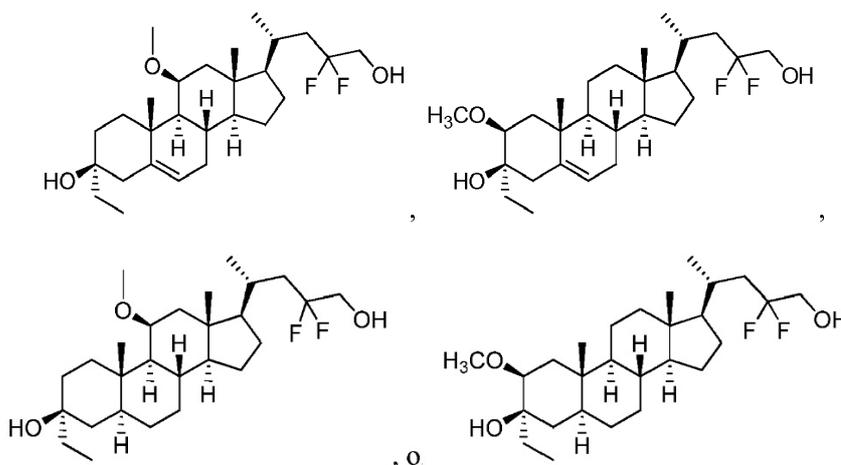
R^{6b} es hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con flúor,

25 = representa un enlace sencillo o doble enlace, con la condición de que, en caso de hallarse presente un enlace sencillo, el hidrógeno en C₅ se encuentra en configuración *alfa*, con la condición de que:

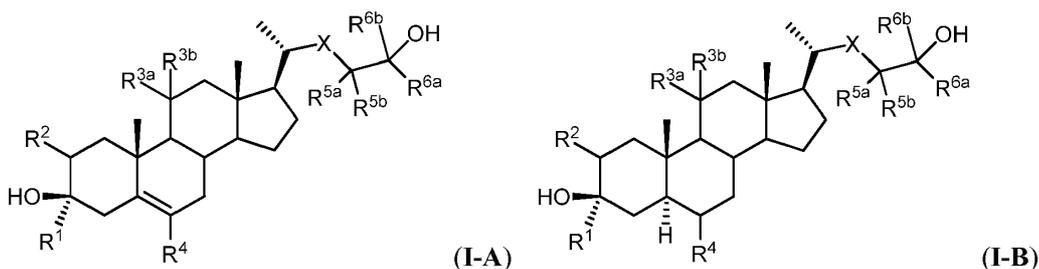
(1) por lo menos uno de R^X, R^{5a} y R^{5b} es flúor, o

(2) por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con un flúor, o

(3) R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono, y con la condición adicional de que el compuesto no es uno de los compuestos siguientes:



35 Tal como se describe de manera general en la presente memoria, los compuestos en los que el hidrógeno en C₅ se proporciona en configuración beta muestran la pérdida de potenciación de NMDA en comparación con compuestos en los que el hidrógeno en C₅ se encuentra en alfa, o en el que se encuentra presenta un doble enlace en C₅-C₆. De esta manera, el compuesto de fórmula (I) comprende únicamente compuestos de fórmulas (I-A) y (I-B):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Grupo R¹

Tal como se define de manera general en la presente memoria, R¹ es alifático sustituido o no sustituido, es decir, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquínico sustituido o no sustituido, o carbocíclico sustituido o no sustituido.

10 En determinadas realizaciones, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, p.ej., alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido. Entre los grupos R¹ de alquilo C₁₋₆ ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos sustituidos o no sustituidos de 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), n-hexilo (C₆), alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más grupos de flúor (p.ej., -CF₃, -CH₂F, -CHF₂ difluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo), alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más grupos de cloro (p.ej., -CH₂Cl, -CHCl₂) y alquilo C₁₋₆ sustituido con grupos alcoxi (p.ej., -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂O-ciclopropilo). En determinadas realizaciones, R¹ es alquilo sustituido, p.ej., R¹ es haloalquilo, alcoxilquilo o aminoalquilo. En determinadas realizaciones, R¹ es Me, Et, n-Pr, n-Bu, i-Bu, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo, metoximetilo, metoxietilo o etoximetilo.

25 En determinadas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido, p.ej., R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH₂CH₂CH₃.

En determinadas realizaciones, R¹ es alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor, p.ej. R¹ es -CH₂F, -CHF₂ o -CF₃.

30 En determinadas realizaciones, R¹ es alquilo sustituido con uno o más grupos -OR^{A1}, en donde R^{A1} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₂OR^{A1}, p.ej., en donde R^{A1} es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH₂CH₂CH₃.

35 En determinadas realizaciones, R¹ es alqueno sustituido o no sustituido, p.ej., alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alqueno C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alqueno C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alqueno C₅₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es etenilo (C₂), propenilo (C₃), o butenilo (C₄), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, alcoxilquilo o hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es etenilo, propenilo o butenilo, no sustituidos o sustituidos con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxilquilo o hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es etenilo.

40 En determinadas realizaciones, R¹ es alquínico sustituido o no sustituido, p.ej., alquínico C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquínico C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquínico C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquínico C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquínico C₅₋₆ sustituido o no sustituido. Entre los grupos alquínico R¹ sustituidos o no sustituidos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etenilo, propinilo o butinilo, no sustituidos o sustituidos con alquilo, halo, haloalquilo (p.ej., CF₃), alcoxilquilo, cicloalquilo (p.ej., ciclopropilo o ciclobutilo) o hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluoroetinilo, ciclopropiletinilo, ciclobutiletinilo y propinilo, fluoropropinilo y cloroetinilo. En determinadas realizaciones, R¹ es etenilo (C₂), propinilo (C₃) o butinilo (C₄), no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, carbocíclico sustituido o no sustituido y heterocíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es etenilo (C₂), propinilo (C₃) o butinilo (C₄) sustituido con fenilo sustituido. En determinadas realizaciones, el sustituyente fenilo se sustituye adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi, acilo, amino o amido. En determinadas realizaciones, R¹ es etenilo (C₂), propinilo (C₃) o butinilo (C₄) sustituido con un grupo sustituido o no sustituido de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo.

55 En determinadas realizaciones, R¹ es etenilo, propinilo o butinilo, no sustituidos o sustituidos con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxilquilo o hidroxilo. En determinadas realizaciones, R¹ es etenilo o propinilo, sustituido con arilo

sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con fenilo no sustituido o sustituido con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, trihaloalquilo o acilo. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con carbocicliilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{3a} es etinilo o propinilo, sustituido con un grupo sustituido o no sustituido de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con heroarilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con piridinilo sustituido o no sustituido, o pirimidinilo. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con un grupo sustituido o no sustituido de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con herocicliilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con un grupo sustituido o no sustituido de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. En determinadas realizaciones, R¹ es propinilo o butinilo, sustituido con hidroxilo o alcoxi. En determinadas realizaciones, R¹ es propinilo o butinilo, sustituido con metoxi o etoxi. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con cloro. En determinadas realizaciones, R¹ es etinilo o propinilo, sustituido con trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, R¹ es carbocicliilo sustituido o no sustituido, p.ej., carbocicliilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, carbocicliilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, carbocicliilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido o carbocicliilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R¹ es ciclopropilo sustituido o no sustituido, o ciclobutilo sustituido o no sustituido.

Grupos R², R^{3a}, R^{3b} y R⁴

Tal como se define de manera general en la presente memoria, R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o -OR^{A2}, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R² es halógeno, p.ej., flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R² es flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R² es alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, p.ej., alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R² es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ o ciclopropilo. En determinadas realizaciones, R² es -OR^{A2}. En determinadas realizaciones, R^{A2} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{A2} es alquilo sustituido o no sustituido, p.ej., alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{A2} es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH₂CH₂CH₃, es decir, para proporcionar un grupo R² de formula -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH₂CH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R¹ es un sustituyente no hidrógeno en configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en configuración *beta*.

Tal como se define de manera general en la presente memoria, R^{3a} es hidrógeno o -OR^{A3}, en donde R^{A3} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno, o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O),

En determinadas realizaciones, tanto R^{3a} como R^{3b} son hidrógenos.

En determinadas realizaciones, se unen R^{3a} y R^{3b} formando un grupo oxo (=O).

En determinadas realizaciones, R^{3a} es -OR^{A3} y R^{3b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es -OR^{A3}, R^{3a} se encuentra en configuración *alfa* o *beta*. En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es -OR^{A3}, R^{3a} se encuentra en configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es -OR^{A3}, R^{3a} se encuentra en configuración *beta*. En determinadas realizaciones, R^{A3} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{A3} es alquilo sustituido o no sustituido, p.ej., alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{A3} es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH₂CH₂CH₃, es decir, para proporcionar un grupo R² de formula -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -OCH₂CH₂CH₃.

Tal como se define de manera general en la presente memoria, R⁴ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno. En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁴ es halógeno, p.ej., flúor. En determinadas realizaciones, R⁴ es alquilo sustituido o no sustituido, p.ej., alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁, p.ej., -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno, -CH₃ o -F. En determinadas realizaciones, en donde - representa un enlace sencillo, R⁴ es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, en donde ----- representa un enlace sencillo, R⁴ es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*.

Grupos X, R^{5a}, R^{5b}, R^{6a} y R^{6b}

Tal como se define de manera general en la presente memoria, X es -C(R^X)₂- o -O-, en donde R^X es hidrógeno o flúor,

o un grupo R^X y R^{5b} se unen formando un doble enlace; cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno o flúor; R^{6a} es un grupo no hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo sustituido y no sustituido, alqueno sustituido y no sustituido, alquino sustituido y no sustituido, carbociclilo sustituido y no sustituido, heterociclilo sustituido y no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, y heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el grupo no hidrógeno se sustituye opcionalmente con flúor, y R^{6b} es hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido sustituido opcionalmente con flúor; con la condición de que: (1) por lo menos uno de R^X , R^{5a} y R^{5b} sea flúor, o (2) por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} sea un grupo no hidrógeno sustituido con flúor, o (3) R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono.

En determinadas realizaciones, X es -O-. En determinadas realizaciones, X es -CH₂-. En determinadas realizaciones, X es -CF₂-.

En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R^{5a} y R^{5b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R^{5a} y R^{5b} es flúor. En determinadas realizaciones, tanto R^{5a} como R^{5b} son hidrógenos. En determinadas realizaciones, tanto R^{5a} como R^{5b} son flúor. En determinadas realizaciones, R^X y R^{5b} se unen formando un doble enlace, p.ej., un doble enlace en *cis* o en *trans*.

En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno, tal como se indica en la presente memoria, que no está sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, R^{6a} es alquilo sustituido o no sustituido (p.ej., -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂), alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, o carbociclilo sustituido o no sustituido (p.ej., isopropanol). En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno, tal como se indica en la presente memoria, que se sustituye con flúor.

En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno, tal como se indica en la presente memoria, y R^{6b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno, tal como se indica en la presente memoria, y R^{6b} es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, R^{6b} es un grupo alquilo que no está sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo alquilo que está sustituido con flúor.

En determinadas realizaciones, R^{6b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{6b} es alquilo sustituido o no sustituido, p.ej., alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido, sustituido opcionalmente con flúor. En determinadas realizaciones, R^{6b} es alquilo C₁ sustituido opcionalmente con flúor, p.ej., -CH₃ o -CF₃.

En determinadas realizaciones, R^1 es alquilo sustituido o no sustituido, p.ej., alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁₋₂ sustituido o no sustituido, alquilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido. Entre los grupos alquilo C₁₋₆ R^{6a} se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo (C₁) sustituido o no sustituido, etilo (C₂) sustituido o no sustituido, n-propilo (C₃) sustituido o no sustituido, isopropilo (C₃) sustituido o no sustituido, n-butilo (C₄) sustituido o no sustituido, terc-butilo (C₄) sustituido o no sustituido, sec-butilo (C₄) sustituido o no sustituido, isobutilo (C₄) sustituido o no sustituido, n-pentilo (C₅) sustituido o no sustituido, 3-pentanilo (C₅) sustituido o no sustituido, amilo (C₅) sustituido o no sustituido, neopentilo (C₅) sustituido o no sustituido, 3-metil-2-butanilo (C₅) sustituido o no sustituido, amilo terciario (C₅) sustituido o no sustituido, n-hexilo (C₆) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es alquilo, tal como se ha indicado anteriormente, sustituido con uno o más átomos de flúor, p.ej., 1, 2, 3, 4 o más átomos de flúor. En determinadas realizaciones, R^{6a} es -CF₃, -CH₂F -CHF₂, difluoroetilo o 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo). En determinadas realizaciones, R^{6a} es alquilo, tal como se ha indicado anteriormente, sustituido con uno o más grupos -OR^{A6}, en donde R^{A6} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es -CH₂OR^{A6}, -CH₂CH₂OR^{A6} o -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}, p.ej., -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂CH₂OCH₃.

En determinadas realizaciones, R^{6a} es alqueno sustituido o no sustituido, p.ej., alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alqueno C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alqueno C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alqueno C₅₋₆ sustituido o no sustituido, sustituidos opcionalmente con flúor. En determinadas realizaciones, R^{6a} es vinilo (C₂) sustituido o no sustituido o alilo (C₃) sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, R^{6a} es alquino sustituido o no sustituido, p.ej., alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquino C₃₋₄ sustituido o no sustituido, alquino C₄₋₅ sustituido o no sustituido, o alquino C₅₋₆ sustituido o no sustituido, sustituidos opcionalmente con flúor. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etinilo (C₂) sustituido o no sustituido o propargilo (C₃) sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, R^{6a} es carbociclilo sustituido o no sustituido, p.ej., carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituidos con flúor. En determinadas realizaciones, R^{6a} es ciclopropilo sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, R^{6a} es heterociclilo sustituido o no sustituido, p.ej., heterociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo C₃₋₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo C₄₋₅ sustituido o no sustituido, heterociclilo C₅₋₆ sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituidos con flúor.

5 En determinadas realizaciones, R^{6a} es arilo sustituido o no sustituido, p.ej., fenilo sustituido o no sustituido, sustituidos opcionalmente con flúor.

En determinadas realizaciones, R^{6a} es heteroarilo sustituido o no sustituido, p.ej., heteroarilo de 5 a 6 elementos sustituido opcionalmente, sustituido opcionalmente con flúor.

10 En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono, p.ej., entre dos y nueve, dos y ocho, dos y siete, dos y seis, dos y cinco, dos y cuatro, o dos y tres átomos de carbono, inclusive. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R^{6a} es alquilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃ sustituido o no sustituido.

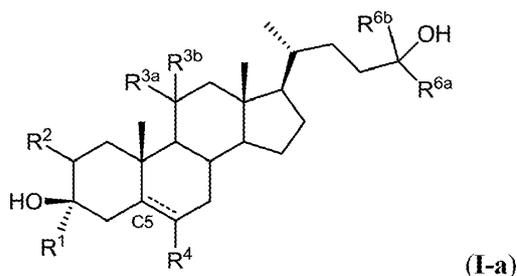
15 En determinadas realizaciones, en donde por lo menos uno de R^X, R^{5a}, y R^{5b} es flúor, o por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor; R^{6a} es alquilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, alquenilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido, alquinilo C₁₋₃ sustituido o no sustituido o carbociclilo C₃ sustituido o no sustituido.

20 En determinadas realizaciones, R^{6a} y R^{6b} son el mismo grupo. En determinadas realizaciones, R^{6a} y R^{6b} son grupos diferentes y el carbono a R^{6a} se encuentra unido en configuración (S) o (R). En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (S). En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (R). En determinadas realizaciones, R^{6a} es -CF₃ y R^{6b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor, y R^{6b} es -CH₃. En determinadas realizaciones, R^{6a} se sustituye con uno o más grupos -OR^{A6}, en donde R^{A6} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un alquilo C₂₋₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₃ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃ sustituido o no sustituido y R^{6b} es -CH₃. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un alquilo C₂₋₄ no sustituido, alquenilo C₂₋₃ no sustituido, o alquinilo C₂₋₃ no sustituido, o carbociclilo C₃ no sustituido y R^{6b} es -CH₃. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor, y R^{6b} es -CH₃.

Diversas combinaciones de determinadas realizaciones

35 Diversas combinaciones de determinadas realizaciones se encuentran adicionalmente contempladas en la presente memoria.

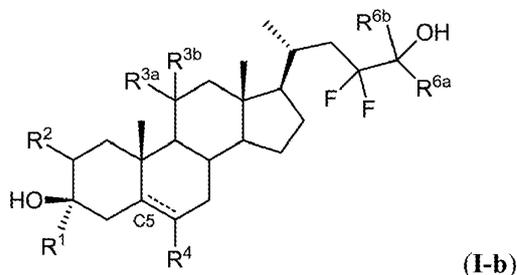
Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en donde X es -CH₂- y R^{5a} y R^{5b} son ambos hidrógenos, se proporciona un compuesto de fórmula (I-a):



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono. En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (S). En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (R). En determinadas realizaciones, R^{6a} es metilo (C₁) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor, p.ej., -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etilo (C₂) sustituido o no sustituido, n-propilo (C₃) sustituido o no sustituido, o isopropilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es -CH₂OR^{A6}, -CH₂CH₂OR^{A6} o -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}. En determinadas realizaciones, R^{6a} es vinilo (C₂) sustituido o no sustituido o alilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etinilo (C₂) sustituido o no sustituido o propargilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es ciclopropilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{6b} es -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, ----- representa un enlace sencillo y el hidrógeno en C5 es *alfa*. En determinadas realizaciones, ===== representa un doble enlace. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃ o -CH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R¹ es un sustituyente no hidrógeno en configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en configuración *beta*. En determinadas realizaciones,

tanto R^{3a} como R^{3b} son hidrógenos. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen formando =O (oxo). En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno.

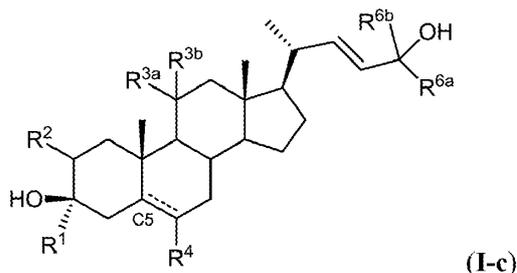
5 En determinadas realizaciones, en donde X es -CH₂- y R^{5a} y R^{5b} son los dos flúor, se proporciona un compuesto de fórmula (I-b):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono. En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (S). En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (R). En determinadas realizaciones, R^{6a} es metilo (C₁) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor, p.ej., -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etilo (C₂) sustituido o no sustituido, n-propilo (C₃) sustituido o no sustituido, o isopropilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es -CH₂OR^{A6}, -CH₂CH₂OR^{A6} o -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}. En determinadas realizaciones, R^{6a} es vinilo (C₂) sustituido o no sustituido o alilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etinilo (C₂) sustituido o no sustituido o propargilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es ciclopropilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{6b} es -CH₃ o -CF₃.
 20 En determinadas realizaciones, ----- representa un enlace sencillo y el hidrógeno en C5 es *alfa*. En determinadas realizaciones, ===== representa un doble enlace. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃ o -CH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R¹ es un sustituyente no hidrógeno en configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en configuración *beta*. En determinadas realizaciones, tanto R^{3a} como R^{3b} son hidrógenos. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen formando =O (oxo). En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno.

25 En determinadas realizaciones, en donde X es -C(R^X)₂- y un grupo R^X y R^{5b} se unen formando un doble enlace *trans*, se proporciona un compuesto de fórmula (I-c):

30



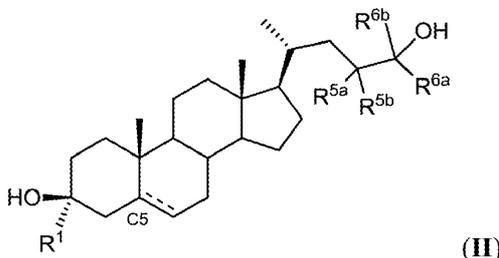
35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono. En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (S). En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (R). En determinadas realizaciones, R^{6a} es metilo (C₁) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor, p.ej., -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etilo (C₂) sustituido o no sustituido, n-propilo (C₃) sustituido o no sustituido, o isopropilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es -CH₂OR^{A6}, -CH₂CH₂OR^{A6} o -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}. En determinadas realizaciones, R^{6a} es vinilo (C₂) sustituido o no sustituido o alilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etinilo (C₂) sustituido o no sustituido o propargilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es ciclopropilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{6b} es -CH₃ o -CF₃.
 40 En determinadas realizaciones, - representa un enlace sencillo y el hidrógeno en C5 es *alfa*. En determinadas realizaciones, = representa un doble enlace. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃ o -CH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R² es hidrógeno, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R¹ es un sustituyente no hidrógeno en configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en configuración *beta*. En determinadas realizaciones,

45

tanto R^{3a} como R^{3b} son hidrógenos. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen formando =O (oxo). En determinadas realizaciones, R^4 es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de un compuesto de fórmula (II):

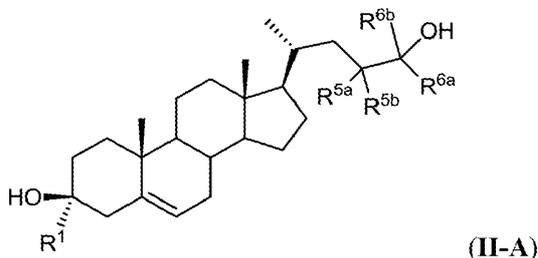
5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono. En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (S). En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (R). En determinadas realizaciones, R^{6a} es metilo (C_1) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor, p.ej., $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etilo (C_2) sustituido o no sustituido, n-propilo (C_3) sustituido o no sustituido, o isopropilo (C_3) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es $-CH_2OR^{A6}$, $-CH_2CH_2OR^{A6}$ o $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$. En determinadas realizaciones, R^{6a} es vinilo (C_2) sustituido o no sustituido o alilo (C_3) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etinilo (C_2) sustituido o no sustituido o propargilo (C_3) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es ciclopropilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{6b} es $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, - representa un enlace sencillo y el hidrógeno en C5 es *alfa*. En determinadas realizaciones, - representa un doble enlace. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

10

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de un compuesto de fórmula (II-A):



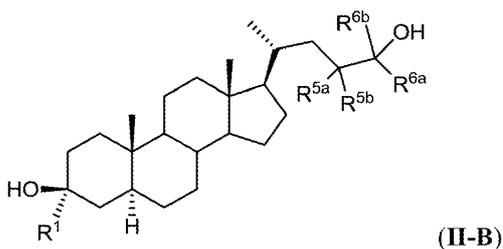
25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono. En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (S). En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (R). En determinadas realizaciones, R^{6a} es metilo (C_1) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor, p.ej., $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etilo (C_2) sustituido o no sustituido, n-propilo (C_3) sustituido o no sustituido, o isopropilo (C_3) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es $-CH_2OR^{A6}$, $-CH_2CH_2OR^{A6}$ o $-CH_2CH_2CH_2OR^{A6}$. En determinadas realizaciones, R^{6a} es vinilo (C_2) sustituido o no sustituido o alilo (C_3) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etinilo (C_2) sustituido o no sustituido o propargilo (C_3) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es ciclopropilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{6b} es $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

30

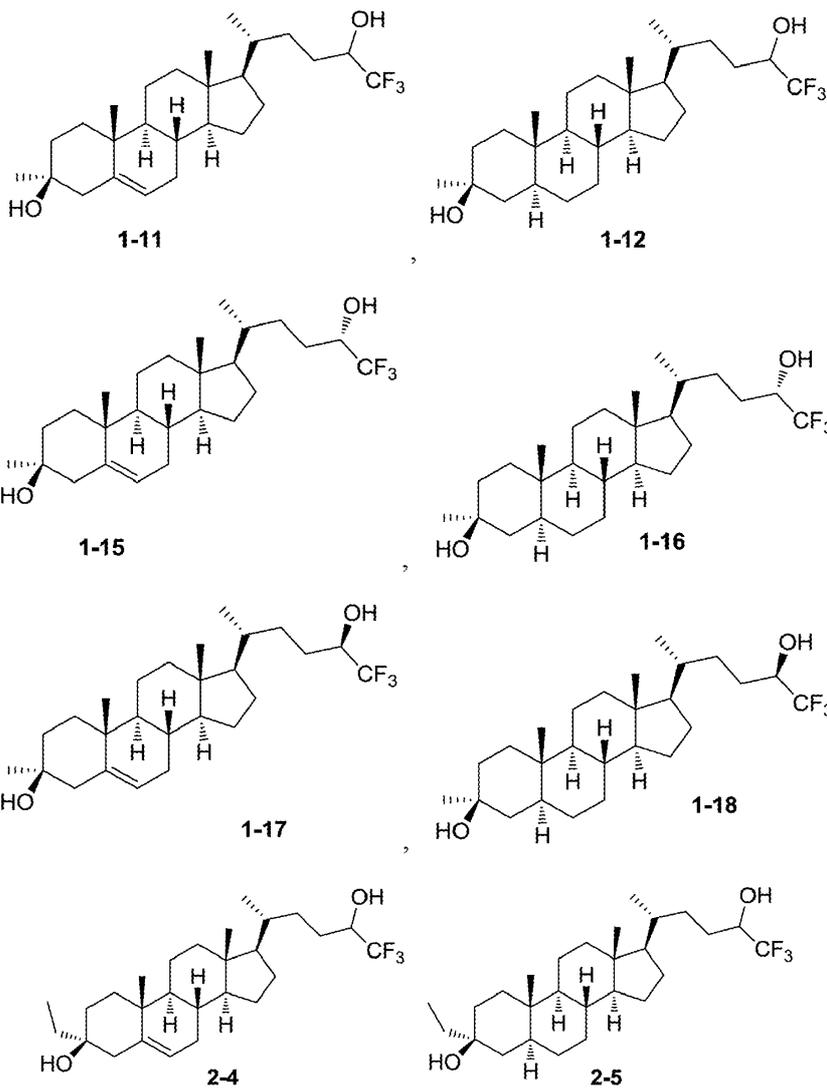
35

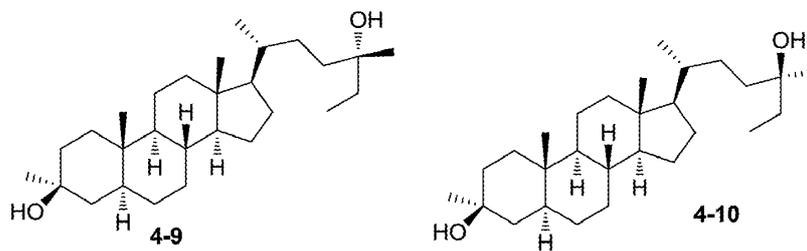
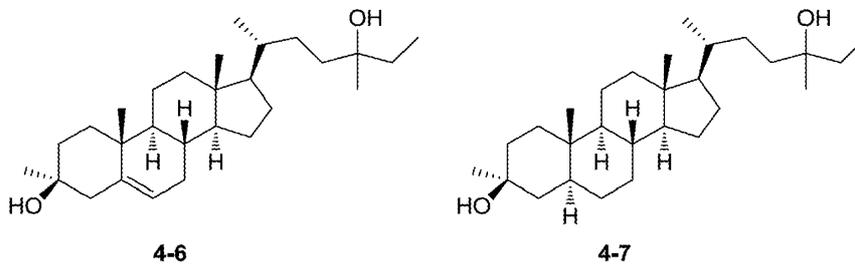
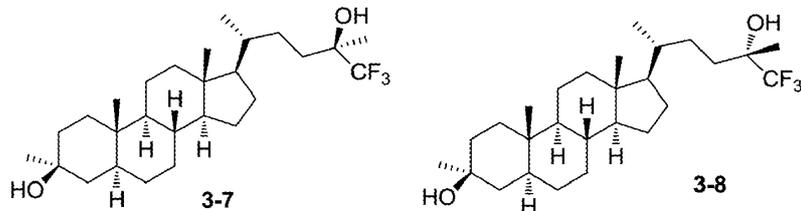
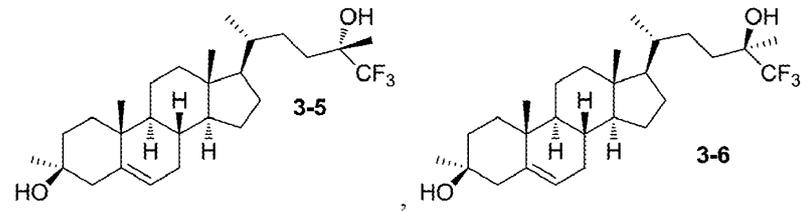
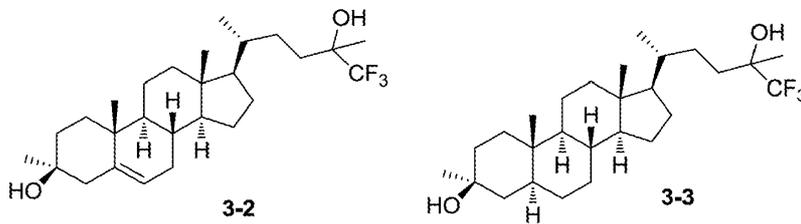
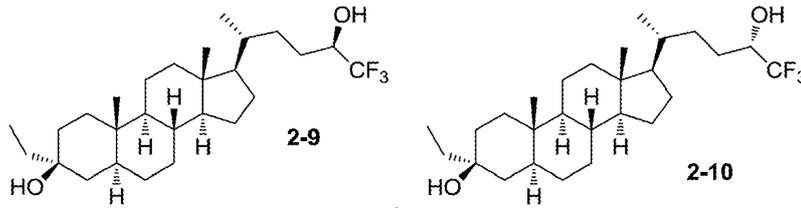
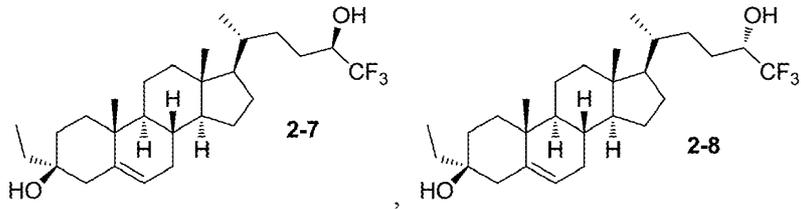
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de un compuesto de fórmula (II-B):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^{6a} es un grupo que comprende entre dos y diez átomos de carbono. En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con flúor. En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (S). En determinadas realizaciones, el carbono al que se encuentra unido R^{6a} se encuentra en la configuración (R). En determinadas realizaciones, R^{6a} es metilo (C₁) sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor, p.ej., -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etilo (C₂) sustituido o no sustituido, n-propilo (C₃) sustituido o no sustituido, o isopropilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es -CH₂OR^{A6}, -CH₂CH₂OR^{A6} o -CH₂CH₂CH₂OR^{A6}. En determinadas realizaciones, R^{6a} es vinilo (C₂) sustituido o no sustituido o alilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es etinilo (C₂) sustituido o no sustituido o propargilo (C₃) sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6a} es ciclopropilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^{6b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{6b} es -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃ o -CH₂CH₃.

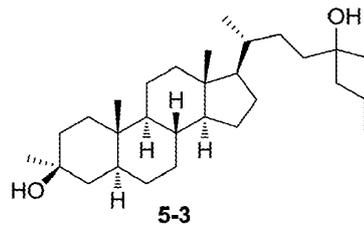
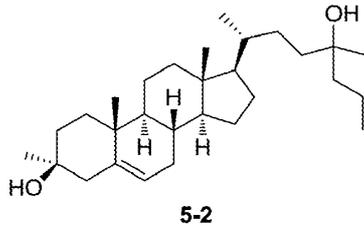
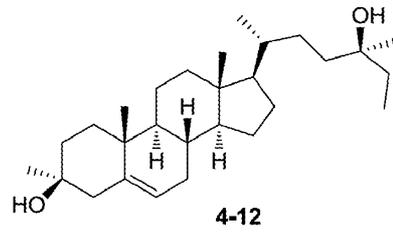
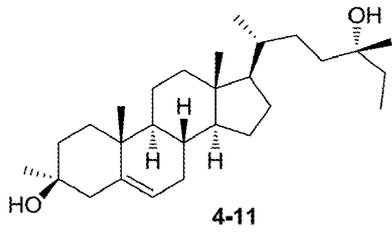
En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



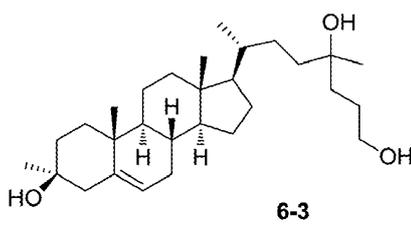
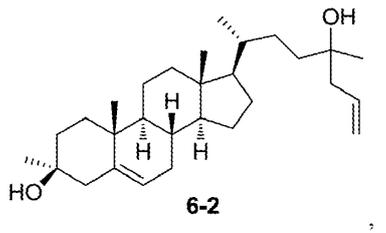
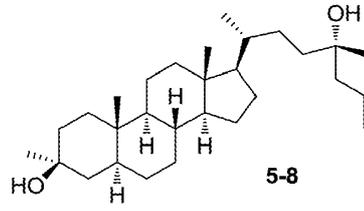
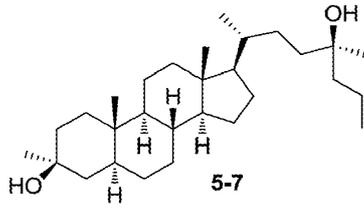
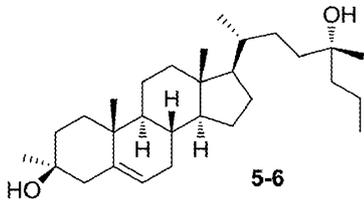
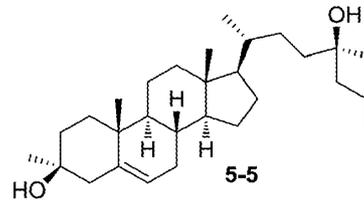


5

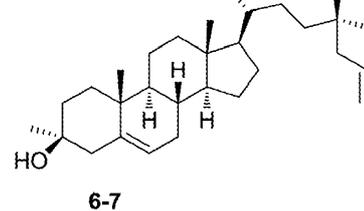
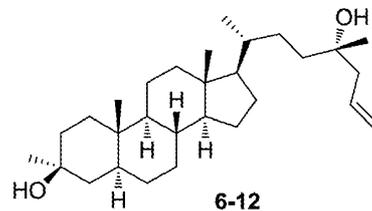
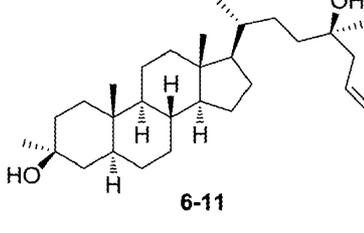
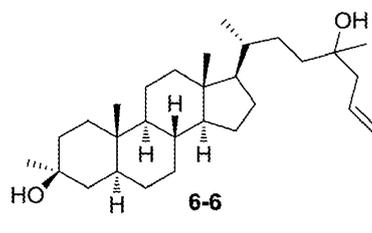
10

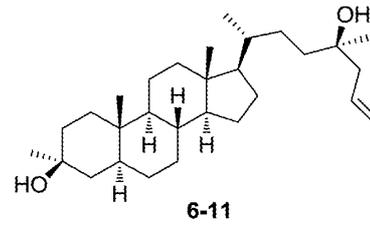
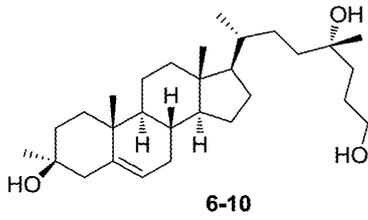
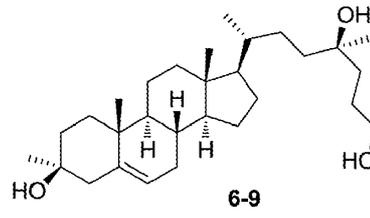
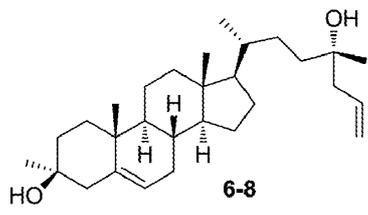


5

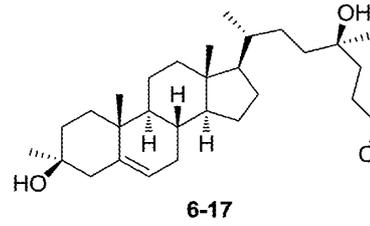
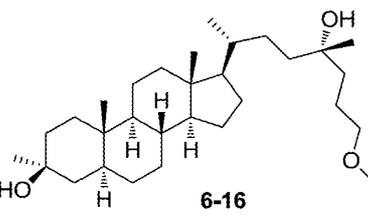
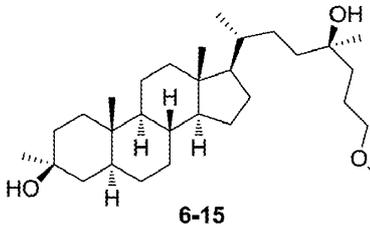
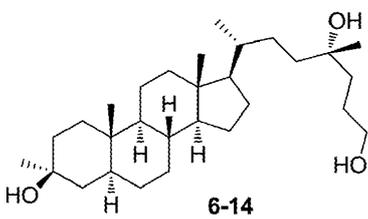
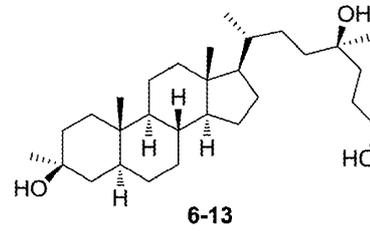
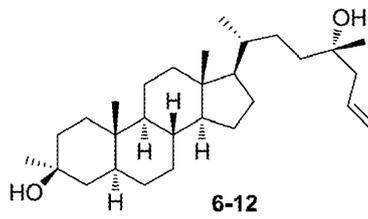


10

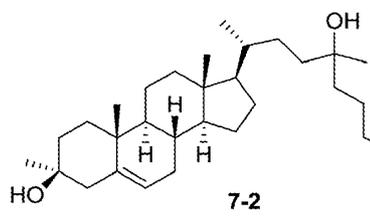
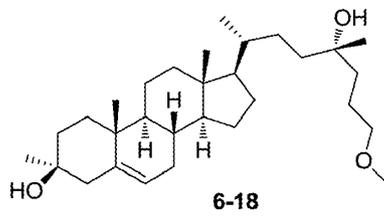


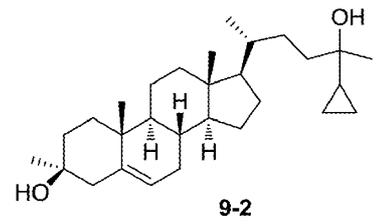
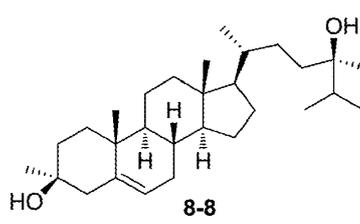
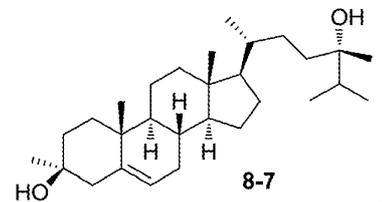
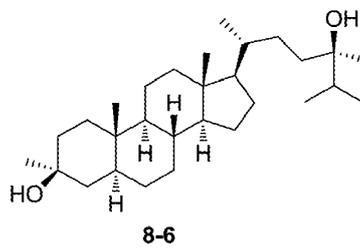
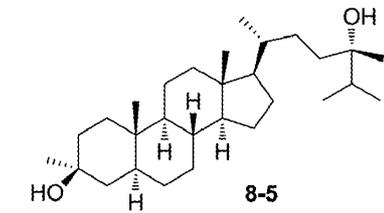
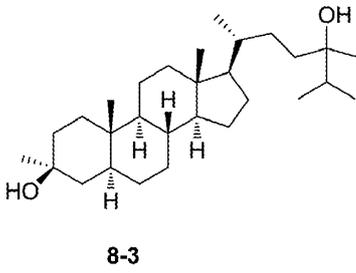
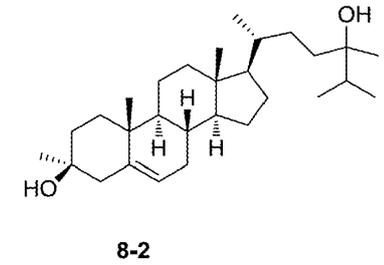
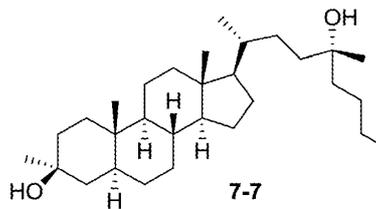
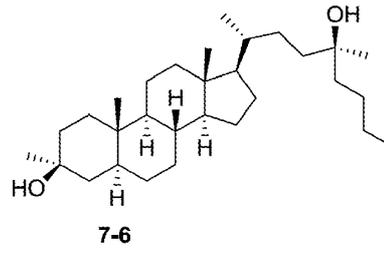
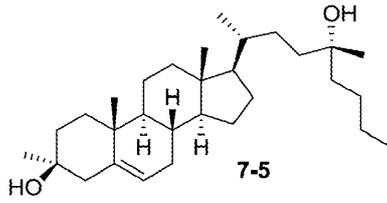
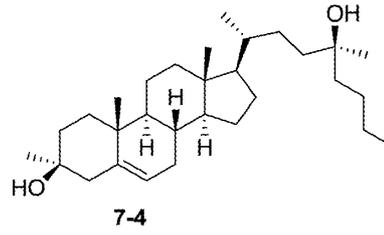
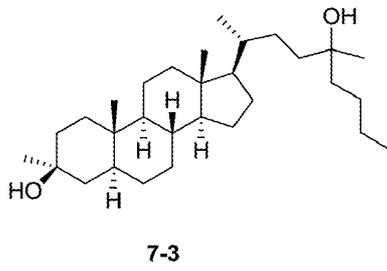


5



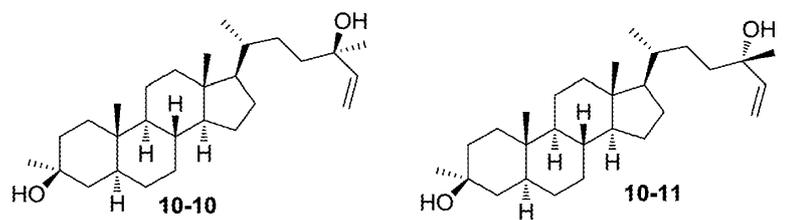
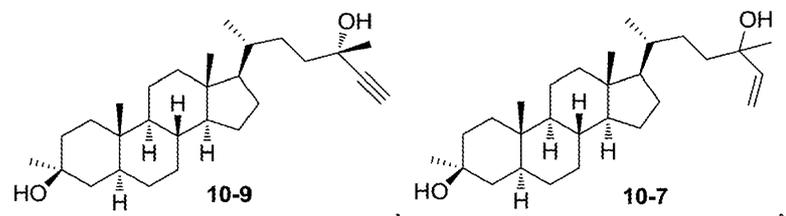
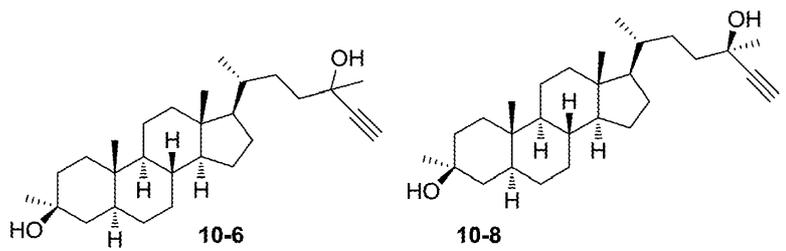
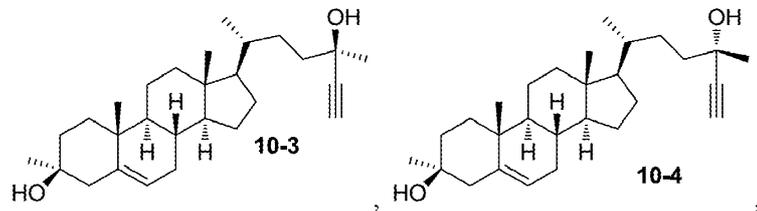
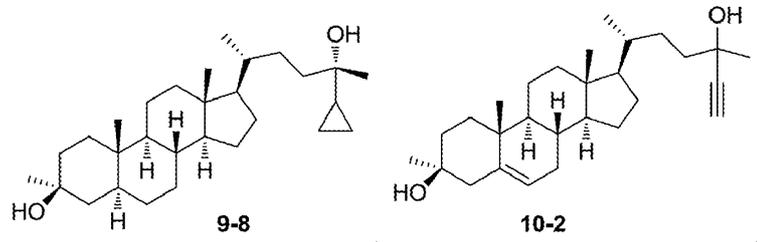
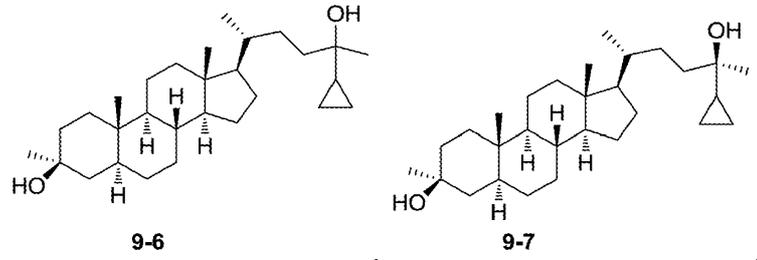
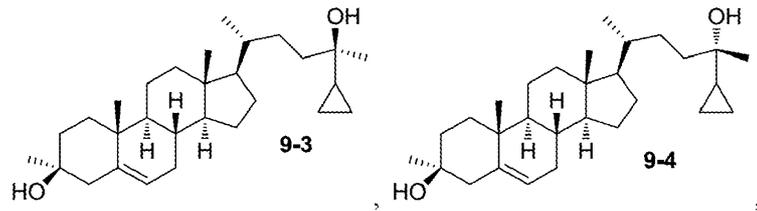
10





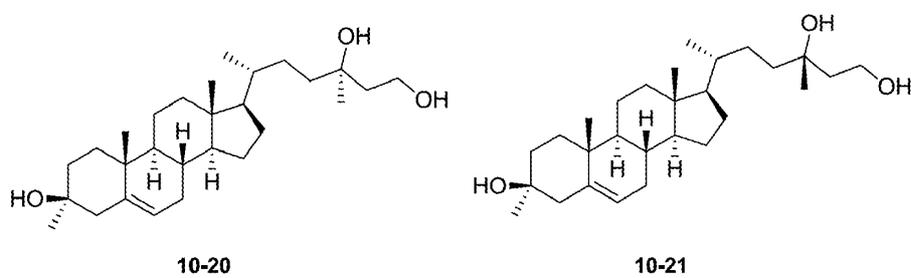
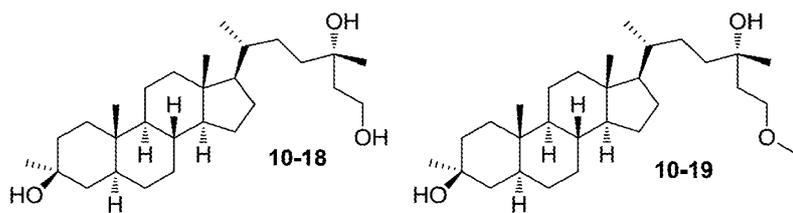
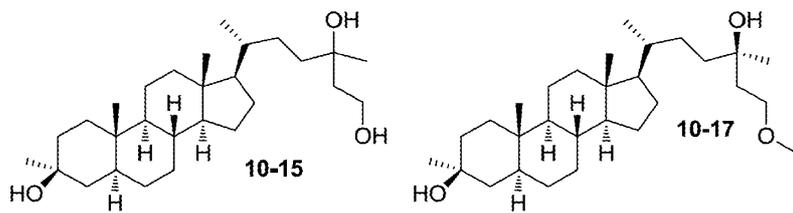
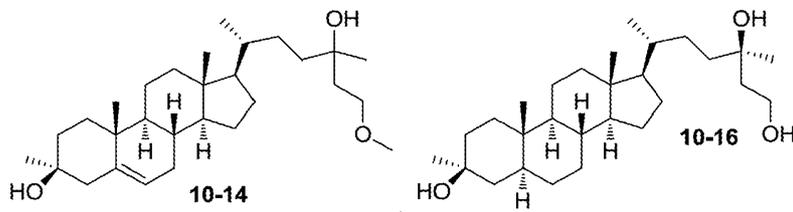
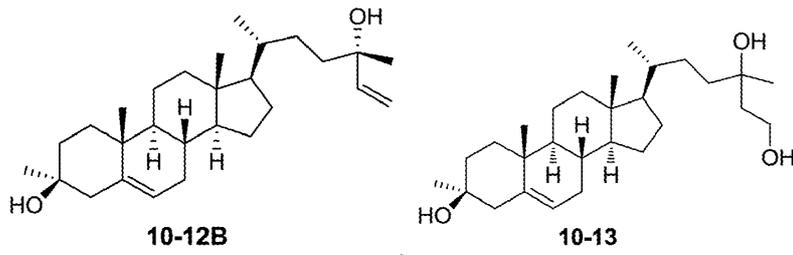
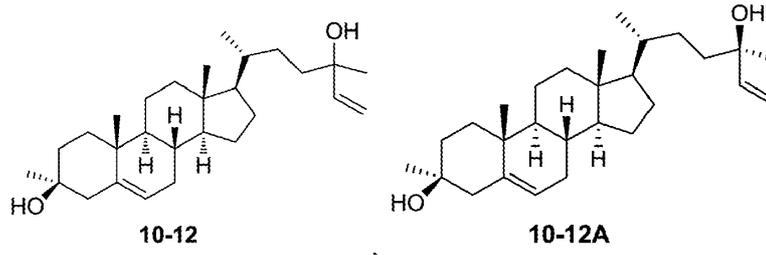
5

10



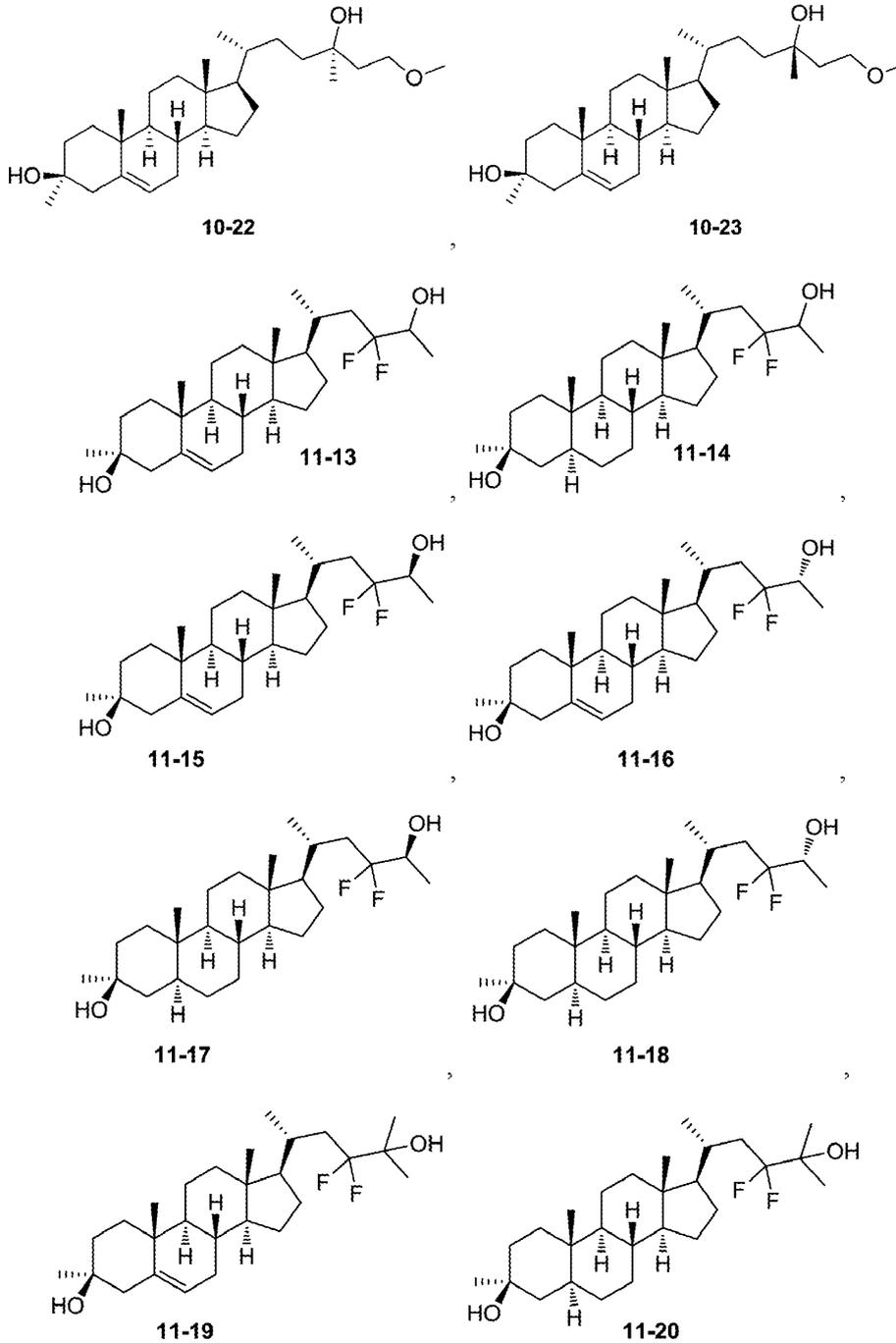
5

10



5

10



5

10

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Composiciones farmacéuticas

15

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

20

En caso de utilizarse como farmacéuticos, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administran típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida de la técnica farmacéutica y comprenden por lo menos un compuesto activo.

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

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo para la utilización como farmacéutica o medicamento.

5 Generalmente, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada típicamente es determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que debe tratarse, la vía de administración seleccionada, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por una diversidad de vías, incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración deseada, los compuestos proporcionados en la presente memoria se formulan preferentemente como composiciones inyectables u orales, o como pomadas, como lociones o como parches, todos para la administración transdérmica.

15 Las composiciones para la administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas, o polvos a granel. Sin embargo, más habitualmente las composiciones se presentan en formas de dosis unitaria para facilitar la administración precisa. La expresión "formas de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas que resultan adecuadas como dosis unitarias para seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada a un excipiente farmacéutico adecuado. Entre las formas de dosis unitaria típicas se incluyen ampollas o jeringas prerrellenas, premedidas de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto habitualmente es un componente menor (entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50% en peso, o preferentemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y adyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosis deseada.

20 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Entre las formas sólidas pueden incluirse, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes, o compuestos de una naturaleza similar: un ligante, tal como celulosa microcristalina, goma 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 saborizante, tal como piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

25 Las composiciones inyectables típicamente se basan en solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato inyectable u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Tal como anteriormente, el compuesto activo en tales composiciones es típicamente un componente menor, con frecuencia siendo aproximadamente 0,05% a 10% en peso, siendo el resto el portador inyectable y similares.

30 Las composiciones transdérmicas típicamente se formulan como pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos, generalmente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% en peso, y más preferentemente entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 15% en peso. Al formularse en una pomada, los ingredientes activos típicamente se combinan con una base de pomada parafínica o miscible en 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 potenciar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. La totalidad de tales formulaciones transdérmicas e ingredientes conocidos están incluidos dentro del alcance proporcionado en la presente memoria.

35 Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. De acuerdo con lo anterior, la administración transdérmica puede llevarse a cabo utilizando un parche, de tipo reservorio o de tipo membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

40 Los componentes anteriormente indicados para las composiciones administrables por vía oral, inyectables o tópicamente administrables son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares se proporcionan en Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

45 Los componentes anteriormente indicados para las composiciones administrables por vía oral, inyectables o tópicamente administrables son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares se proporcionan en Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 21a edición, 1985: Editor: . Lippincott Williams & Wilkins.

50

55

60

65

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de liberación sostenida de fármaco. Puede encontrarse una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences.

5 La presente invención se refiere además a las formulaciones farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I). En una realización, la formulación comprende agua. En otra realización, la formulación comprende un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son las α -, β - y γ - ciclodextrinas que consiste en 6, 7 y 8 unidades de glucosa con enlace α -1,4, respectivamente, que comprenden opcionalmente uno o más sustituyentes en las fracciones sacáridas unidas, que incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la sustitución metilada, hidroxialquilada, acilada y sulfoalquil-éter. En determinadas realizaciones, la ciclodextrina es una sulfoalquil-éter β -ciclodextrina, p.ej., la sulfobutil-éter β -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Ver, p.ej., la patente n° US 5.376.645. En determinadas realizaciones, la formulación comprende hexapropil- β -ciclodextrina. En una realización más particular, la formulación comprende hexapropil- β -ciclodextrina (al 10% a 50% en agua).

15 La presente invención se refiere además a la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I). El ácido que puede utilizarse para preparar la sal farmacéuticamente aceptable es aquella que forma una sal de adición de ácido no tóxica, es decir, una sal que contiene aniones farmacológicamente aceptables, tales como hidrocioruro, hidroyoduro, hidrobromuro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-toluenosulfonato y similares.

20 Los ejemplos de formulación a continuación ilustran composiciones farmacéuticas representativas que pueden prepararse de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se encuentra limitada a las composiciones farmacéuticas siguientes.

25 **Formulación ejemplar 1 - comprimidos:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede mezclarse en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 240 a 270 mg (80 a 90 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

30 **Formulación ejemplar 2 - cápsulas:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede mezclarse en forma de unos polvos secos con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se utiliza para llenar cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo en cada cápsula).

35 **Formulación ejemplar 3 - líquido:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (125 mg) puede mezclarse con sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg) y la mezcla resultante puede tamizarse a través de un tamiz US de malla del n° 10 y después mezclarse con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyeron benzoato sódico (10 mg), saborizante y colorante en agua y se añadieron bajo agitación. A continuación, puede añadirse suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

40 **Formulación ejemplar 4 - comprimidos:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede mezclarse en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 450 a 900 mg (150 a 300 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

45 **Formulación ejemplar 5 - inyección:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede disolverse o suspenderse en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

50 **Formulación ejemplar 6 - comprimidos:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede mezclarse en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 90 a 150 mg (30 a 50 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

55 **Formulación ejemplar 7 - comprimidos:** puede mezclarse en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 30 a 90 mg (10 a 30 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

60 **Formulación ejemplar 8 - comprimidos:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede mezclarse en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 0,3 a 30 mg (0,1 a 10 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

65 **Formulación ejemplar 9 - comprimidos:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede mezclarse en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso

aproximada de 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 150 a 240 mg (50 a 80 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

5 **Formulación ejemplar 10 - comprimidos:** un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede mezclarse en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 270 a 450 mg (90 a 150 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

10 Los niveles de dosis de inyección se encuentran comprendidos entre aproximadamente 0,1 mg/kg/hora y por lo menos 10 mg/kg/hora, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente durante 24 a 96 horas. También puede administrarse un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para conseguir niveles adecuados de estado estacionario. La dosis total máxima no se espera que exceda aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

15 Para la prevención y/o tratamiento de condiciones a largo plazo, el régimen de tratamiento habitualmente se alarga durante muchos meses o años de manera que resulta preferente la administración oral por comodidad y tolerancia del paciente. Con la administración oral, una a cinco, y especialmente dos a cuatro, y típicamente tres, dosis orales al día son regímenes representativos. Utilizando estos patrones de administración, cada dosis proporciona aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto proporcionado en la presente memoria, siendo cada una de las dosis preferentes de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, y especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

20 Las dosis transdérmicas generalmente se seleccionan para proporcionar niveles en sangre similares o inferiores a los alcanzados utilizando dosis inyectadas.

25 Al utilizarlo para prevenir la aparición de un trastorno del SNC, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en el sujeto en riesgo de desarrollar la condición, típicamente bajo la guía y supervisión de un médico, a los niveles de dosis indicados anteriormente. Los sujetos en riesgo de desarrollar una condición particular generalmente incluyen sujetos con una historia familiar de la condición, o sujetos que han sido identificados mediante ensayo o cribado genético como particularmente susceptibles a desarrollar la condición.

Uso médico

35 Los compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tal como se describen en la presente memoria, están diseñados de manera general para modular la función de NMDA y, por lo tanto, para actuar como esteroides neuroactivos para la utilización en el tratamiento y prevención de condiciones relacionadas con el SNC en un sujeto. La modulación, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la inhibición o potenciación de la función de los receptores de NMDA. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede actuar como modulador alostérico negativo (MAN) de NMDA e inhibir la función de los receptores de NMDA. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede actuar como modulador alostérico positivo (MAP) de NMDA y potenciar la función de los receptores de NMDA.

45 Entre las condiciones ejemplares del SNC relacionadas con la modulación de NMDA se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, trastorno de la adaptación, trastorno de ansiedad (incluyendo el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés post-traumático, la fobia social y el trastorno de ansiedad generalizada), trastornos cognitivos (incluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia), trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos afectivo (incluyendo la depresión, el trastorno bipolar y el trastorno distímico), esquizofrenia u otros trastornos psicóticos (incluyendo el trastorno esquizoafectivo), trastornos del sueño (incluyendo el insomnio), trastornos de la personalidad (incluyendo el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva), trastornos del espectro autista (incluyendo los que implican mutaciones en el grupo de proteínas Shank), trastornos del neurodesarrollo (incluyendo el síndrome de Rett), dolor (incluyendo el dolor agudo y crónico), trastornos convulsivo (incluyendo el estado de mal epiléptico y formas monogénicas de epilepsia, tales como la enfermedad de Dravet y el complejo de esclerosis tuberosa (CET)), ictus, lesión cerebral traumática, trastornos del movimiento (incluyendo la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson) y tinnitus. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse para inducir sedación o anestesia. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta útil en el tratamiento o prevención de trastornos de la adaptación, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, trastornos disociativos, trastornos de la alimentación, trastornos afectivos, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, trastornos del sueño, trastornos relacionadas con sustancias, trastornos de la personalidad, trastornos del espectro autista, trastornos del neurodesarrollo, dolor, trastornos convulsivos, ictus, lesión cerebral traumática, trastornos del movimiento y tinnitus.

65 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento o prevención de la excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible de sufrir o que sufre una condición asociada a la excitabilidad cerebral.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente farmacológicamente activo. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse como agente activo único o pueden administrarse en combinación con otros agentes. La administración en combinación puede realizarse mediante cualquier técnica que resulte evidente al experto en la materia, incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, concurrente y alternante.

Ejemplos

Con el fin de entender más completamente la invención descrita en la presente memoria, se proporcionan los ejemplos siguientes. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en la presente solicitud se proporcionan a fin de ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en la presente memoria y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos del alcance-

Materiales y métodos:

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles utilizando los métodos y procedimientos generales siguientes. Se apreciará que en donde se proporcionan condiciones de procedimiento típicas o preferentes (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de procedimiento, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o solvente particulares que se utilicen, aunque tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la materia mediante optimización rutinaria.

Además, tal como resultará evidente para el experto en la materia, pueden resultar necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales 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, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, New York, 1991, y referencias citadas en la misma.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándares conocidos. Entre tales procedimientos se incluyen (aunque sin limitarse a ellos) la recristalización, la cromatografía de columna, la HPLC o la cromatografía de fluidos supercríticos (CFS). Se presentan los esquemas siguientes con información sobre la preparación de biarilamidas sustituidas representativas que se han listado en la presente memoria. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse a partir de materias primas y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por el experto en el campo de la síntesis orgánica. Entre las columnas quirales ejemplares para la utilización en la separación/purificación de enantiómeros/diastereómeros proporcionados en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

Método general de cromatografía de fluidos supercríticos (CFS): la purificación por CFS se llevó a cabo utilizando un instrumento de CFS preparativa Thar 200 dotado de un ChiralPak AD-10 μm , 200x50 mm de DI. Los compuestos se separaron eluyendo con mezclas de dióxido de carbono y metanol o etanol (p.ej., metanol o etanol al 20-35% e hidróxido amónico al 0,1%) a un caudal de 55-200 ml/min y se monitorizaron a una longitud de onda de 220 nm.

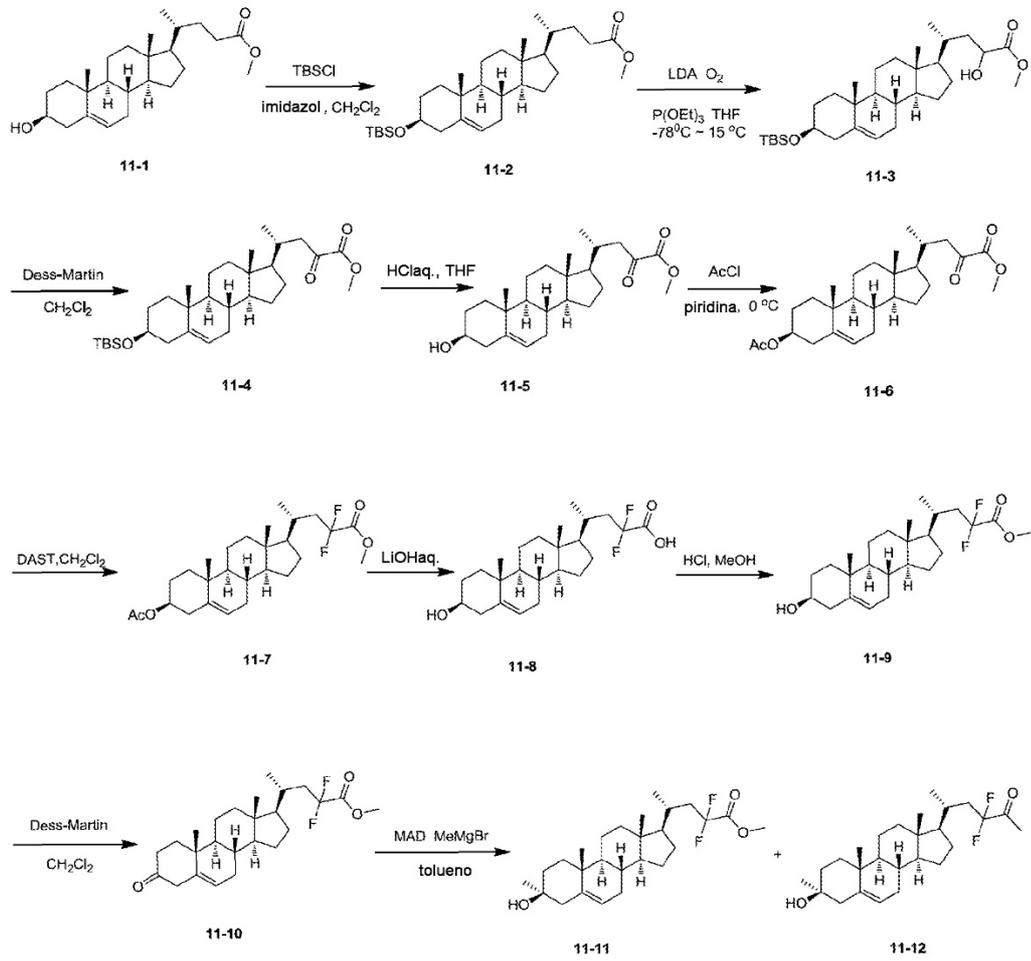
Se obtuvieron isómeros puros individuales tras la separación mediante cromatografía CFS, rindiendo dos isómeros con una proporción diastereomérica $\geq 95:5$ según determinación mediante cromatografía CFS.

La configuración del estereocentro del esteroide C24 de los isómeros **1-13** y **1-14**, y **2-20** y **2-21** mediante el método de Mosher (Dale, J. A., Dull, D. L. y Mosher, H. S. (1969) *J. Org. Chem.* 34, 2543). Las configuraciones de C-24 de derivados posteriores que utilizaron dichos intermediarios, por ejemplo **1-15** y **1-17**, se asignaron de acuerdo con lo anterior.

Para todos los demás diastereómeros individuales, para los que el estereocentro de C-24 no se determinó mediante el método de Mosher, el primer diastereómero eluido de la CFS se asignó tentativamente a la unión en la configuración (R) en C-24, mientras que el segundo diastereómero eluido de la CFC se asignó tentativamente a la unión en la configuración (S) en C-24. Las asignaciones se confirmaron inequívocamente mediante el método de Mosher u otras técnicas.

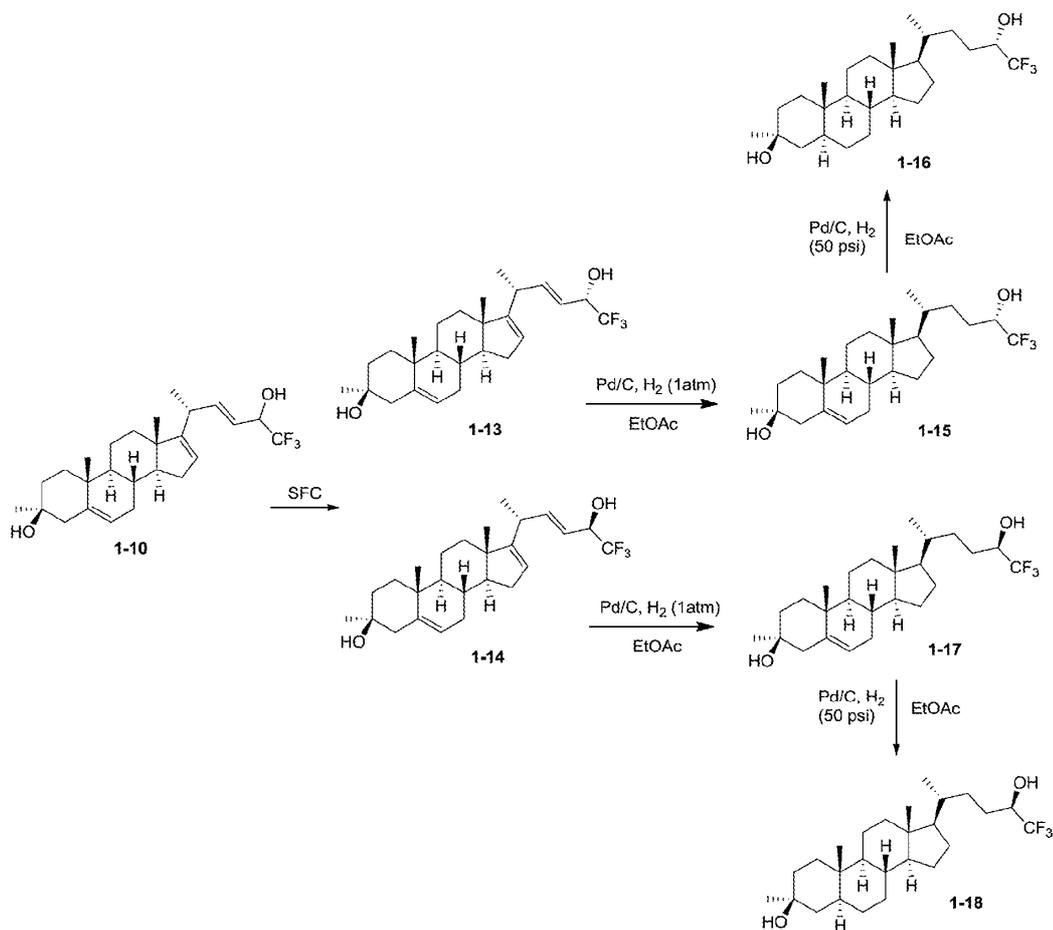
Ejemplo 1.

(a)



5

(b)



- 5 **Preparación de compuesto 1-2.** A una solución de cetona **1-1** (50,0 g, 0,17 moles) y etilenglicol (62 ml) en tolueno (600 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (1,4 g, 7,28 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche con una trampa de Dean-Stark. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (300 ml x 2) y solución hipersalina (300 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto **1-2** (64,0 g, 100%), que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 5,35 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,97-3,82 (m, 4H), 3,59-3,47 (m, 1H), 2,34-2,21(m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,63-1,33 (m, 10H), 1,32-1,19 (m, 1H), 1,14-1,03 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,99-0,93 (m, 1H), 0,86 (s, 3H).
- 10
- 15 **Preparación de compuesto 1-3.** A una solución de compuesto **1-2** (32 g, 96 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (1.200 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (81 g, 192 mmoles) en partes a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con solución acuosa saturada de NaHCO₃/Na₂S₂O₃=1:3 (1 l). La fase orgánica se lavó con solución hipersalina (500 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó, proporcionando el producto en bruto **1-3** (33,0 g, 100%), que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,77-4,00 (m, 4H), 3,19-3,39 (m, 1H), 2,83 (dd, J=16,44, 2,13 Hz, 1H), 2,38-2,59 (m, 1H), 2,21-2,37 (m, 1H), 1,95-2,09 (m, 3H), 1,54-1,73 (m, 4H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,37-1,51 (m, 3H), 1,21-1,34 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,98-1,12 (m, 1H), 0,83-0,93 (m, 3H).
- 20
- 25 **Preparación de MAD.** A una solución de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (40 g, 180 mmoles) en tolueno (200 ml) se añadió una solución de AlMe₃ (45 ml, 90 mmoles, 2 M en hexano) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se utilizó como solución de **MAD** en tolueno en la etapa siguiente sin ninguna purificación.
- 30 **Preparación de compuesto 1-4.** A una solución de **MAD** (90 mmoles, recién preparada) en tolueno (200 ml) se añadió gota a gota una solución de compuesto 1-3 (10 g, 30 mmoles) en tolueno (80 ml) a -78°C durante un periodo de 1 h bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de CH₃MgBr (30 ml, 90 mmoles, 1,0 M en tolueno) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a -40°C y se agitó a esta

temperatura durante 3 h. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) mostró que el materiales de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando el compuesto **1-4** (4 g, 38%) en forma de polvos blancos. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,75-4,04 (m, 4H), 2,42 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 1,88-2,12 (m, 3H), 1,73-1,86 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 4H), 1,35-1,51 (m, 4H), 1,19-1,32 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,99-1,03 (m, 3H), 0,92-0,98 (m, 1H), 0,86 (s, 3H).

Preparación de compuesto 1-5. A una solución de compuesto **1-4** (6,0 g, 17,3 mmoles) en THF (200 ml) se añadió solución acuosa de HCl (35 ml, 1 M) y acetona (35 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) indicó que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando **1-5** (5,2 g, 99,2%). RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,27 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,09-1,84 (m, 4 H), 1,82-1,57 (m, 6H), 1,50-1,35 (m, 4H), 1,26-1,08 (m, 4H), 1,05 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H).

Preparación de compuesto 1-6. A una solución de Ph_3PEtBr (12,25 g, 33,00 mmoles) en THF seco (15 ml) se añadió gota a gota una solución de *t*-BuOK (3,70 g, 33,00 mmoles) en THF seco (10 ml) bajo N_2 a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación, la solución de **1-5** (1,00 g, 3,31 mmoles) en THF (10 ml) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 h. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) indicó que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se refrescó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=12:1), proporcionando **1-6** (900 mg, 90,9%) en forma de polvos blancos. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,81-1,45 (m, 14H), 1,30-1,15 (m, 3 H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95-1,01 (m, 1H), 0,90 (s, 3H).

Preparación de compuesto 1-7. A una solución de compuesto **1-6** (1,00 g, 3,20 mmoles) y propiolato de metilo (0,67 g, 8,00 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (15 ml) se añadió gota a gota una solución de Et_2AlCl (12,8 ml, 12,8 mmoles, 1 M en tolueno) bajo agitación a 0°C. A continuación, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) indicó que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=10:1), proporcionando **1-7** (1,00 g, 78,7%) en forma de polvos blancos. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97-6,91 (m, 1 H) 5,82 (d, $J=16$ Hz, 1 H), 5,42-5,41 (m, 1H), 5,32 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3 H), 3,04-3,00 (m, 1 H), 2,43 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 2,11-1,97 (m, 3H), 1,88-1,50 (m, 12H), 1,40-1,20 (m, 3 H), 1,21-1,26 (m, 1H), 1,18 (d, $J=6,78$ Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

Preparación de compuesto 1-8. A una solución de compuesto **1-7** (1,75 g, 4,4 mmoles) en THF seco (20 ml), se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en THF, 22 ml, 22,0 mmoles) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 30°C y después se agitó durante 2 h a 30°C. La reacción se refrescó con la adición de H_2O (2 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto **1-8** (1,6 g, 98%), que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación de compuesto 1-9. Una mezcla de **1-8** (1,6 g, 4,3 mmoles) y MnO_2 (7,5 g, 86,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a 30°C durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron a sequedad, proporcionando el producto en bruto **1-9** (1,3 g, 82%), que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 9,54 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,84-6,78 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, 1H), 5,54-5,49 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, 1H), 5,45-5,44 (m, 1H), 5,32 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,19-3,12 (m, 1 H), 2,42 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,00-1,52 (m, 13H), 1,42-1,35 (m, 3H), 1,24 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

Preparación de compuesto 1-10. A una suspensión de **1-9** (600 mg, 1,63 mmoles) y CsF (120 mg, 0,82 mmoles) en tolueno/THF (18 ml, 8/1) se añadió TMSCF_3 (2,4 ml, 16,3 mmoles) y la mezcla se agitó durante 20°C a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3/1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Se añadió una solución de TBAF (6,8 ml, 1 M en THF) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MTBE (200 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (30 ml x 3) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=12:1), proporcionando **1-10** (300 mg, 42%) en forma de sólido blanco. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,97-5,91 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, 1H), 5,54-5,49 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 5,30 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,44-4,36 (m, 1 H), 2,97-2,94 (m, 1 H), 2,42 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 6H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,17 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,79 (s, 3H).

Preparación de compuesto 1-11. Una mezcla de **1-10** (40 mg, 0,09 mmoles) y Pd/C al 5% (10 mg) en EA (10 ml) se hidrogenó durante 2 h a 30°C bajo 1 atm de presión de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (10 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE/EA=8/1), proporcionando **1-11** (20 mg, 50%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,87-3,86 (m, 1H), 2,42 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 2,15-2,12 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 3H), 1,86-1,41 (m, 16H), 1,38-1,11 (m, 5H), 1,11 (s, 3H), 1,08-1,04 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,69 (s, 3H).

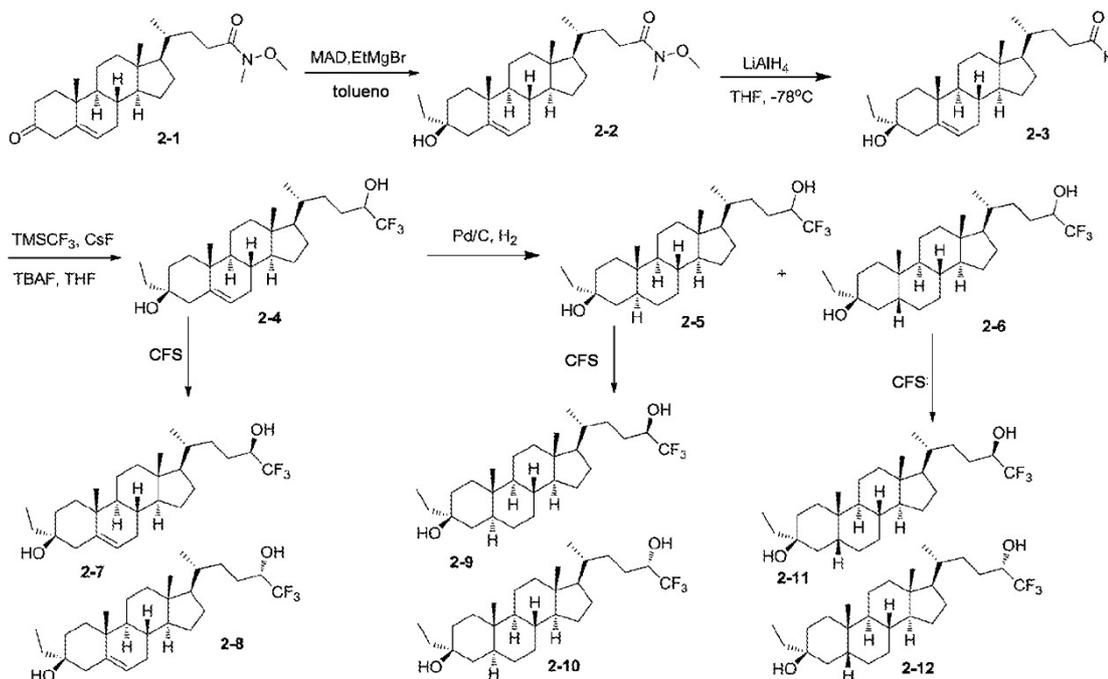
Preparación de compuestos 1-13 y 1-14. Se obtuvieron **1-13** (120 mg, 40%) y **1-14** (120 mg, 40%) mediante purificación por CFS a partir de **1-10** (300 mg, 0,814 mmoles). Se confirmó la configuración de **1-13** y **1-14** mediante el método de Mosher.

Preparación de compuesto 1-15. Una mezcla de **1-13** (120 mg, 0,27 mmoles) y Pd/C al 5% (20 mg) en EtOAc (10 ml) se hidrogenó durante 20 h a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (10 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=8:1), proporcionando **1-15** (70 mg, 59%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,42 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,02-1,29 (m, 18H), 1,28-1,08 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,73 (s, 3H).

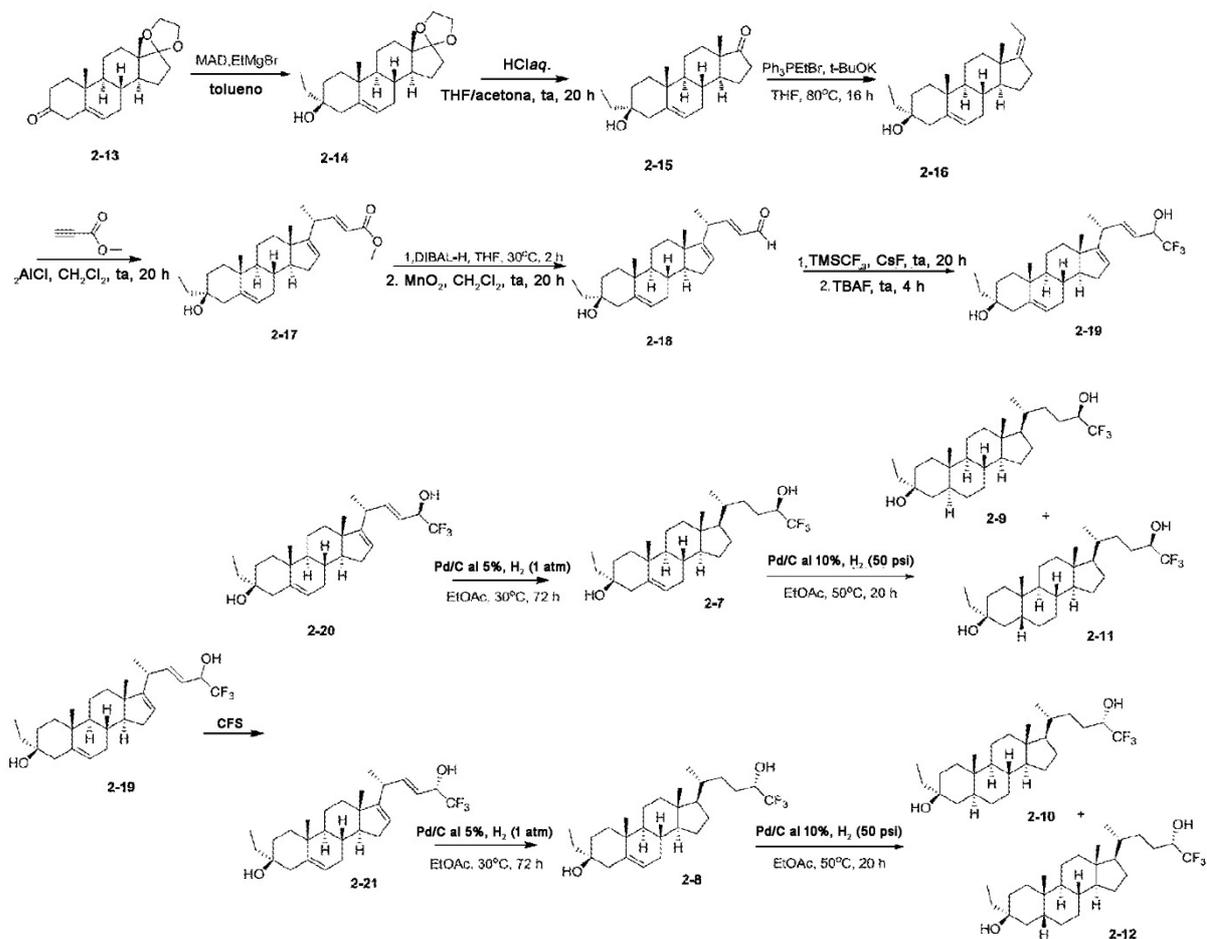
Preparación de compuesto 1-17. Una mezcla de **1-14** (120 mg, 0,27 mmoles) y Pd/C al 5% (20 mg) en EtOAc (10 ml) se hidrogenó durante 20 h a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (10 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=8:1), proporcionando **1-17** (71 mg, 59%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,27 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 2,42 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,03-1,28 (m, 19H), 1,25-1,03 (m, 5H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,73 (s, 3H).

Ejemplo 2.

(a)



(b)



5

Preparación de 2-2. A una solución de **MAD** (28,87 mmoles, recién preparada) en tolueno (20 ml) se añadió gota a gota una solución de **2-1** (4 g, 9,62 mmoles) en tolueno (20 ml) a -78°C durante un periodo de 1 h bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de EtMgBr (29 ml, 28,87 mmoles, 1,0 M en tolueno) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a -40°C y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando el producto **2-2** (2,0 g, 47,6%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.94-1.61 (m, 4H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.53-1.26 (m, 10H), 1.19-1.01 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.98-0.90 (m, 4H), 0.85 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

Preparación de 2-3. A una suspensión de LiAlH₄ (852,6 mg, 22,43 mmoles) en THF (20 ml) se añadió **2-2** (2,0 g, 4,48 mmoles) a -78°C, a continuación la solución se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NaOH (2 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=20:1), proporcionando el producto **2-3** (600 mg, 35%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (s, 1H), 5.28 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.51-2.22 (m, 3H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.65-1.629 (m, 1H), 1.50-1.21 (m, 10H), 1.19-1.06 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.01-0.99 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 4H), 0.87 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

Preparación de 2-4. A una mezcla de **2-3** (0,3 g, 0,78 mmoles) y CsF (0,06 g, 0,39 mmoles) en tolueno/THF (18 ml, 8/1) se añadió TMSCF₃ (1,2 ml, 7,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3/1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Se añadió una solución de TBAF (7,8 ml, 7,8 mmoles, 1 M en THF) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metil éter terc-butílico (30 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml x 3) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=20:1), proporcionando **2-4** (80 mg, 22%) en forma de polvos

5

blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 2.36 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.86-1.61 (m, 6H), 1.54-1.06 (m, 17H), 1.03 (s, 3H), 1.02-0.91 (m, 5H), 0.85 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

Preparación de 2-5 y 2-6. Una mezcla de **2-4** (0,07 g, 0,15 mmoles) y Pd/C al 10% (20 mg) en EtOAc (10 ml) se hidrogenó durante 36 h a 50°C bajo H₂ (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (20 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=25:1), proporcionando **2-5** y **2-6** (25 mg, 28,6%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H (2-5):** (400 MHz, CDCl₃) δ 3,87-3,82 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,86-1,58 (m, 6H), 1,56-1,17 (m, 16H), 1,13-0,96 (m, 6H), 0,93 (d, *J*=6,8Hz, 3H), 0,88 (t, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,86-0,84 (m, 1H), 0,83 (s, 3H), 0,67-0,61 (m, 4H), **RMN ¹H (2-6):** (400 MHz, CDCl₃) δ 3,83-3,76 (m, 1H), 1,95-1,52 (m, 10H), 1,43-0,98 (m, 22H), 0,89 (s, 3H), 0,88-0,82 (m, 6H), 0,59 (s, 3H).

Preparación de 2-14. A una solución de **MAD** (91 mmoles, recién preparada) en tolueno (200 ml) se añadió gota a gota una solución de compuesto **2-13** (10 g, 30 mmoles) en tolueno (80 ml) a -78°C durante un periodo de 1 h bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de EtMgBr (91 ml, 90 mmoles, THF 1,0 M) a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a -40°C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) mostró que el materiales de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando el compuesto **2-4** (4 g, 40%) en forma de polvos blancos.

Preparación de 2-15. A una solución de compuesto **2-14** (4,0 g, 111 mmoles) en THF (200 ml) se añadió solución acuosa de HCl (35 ml, 1 M) y acetona (35 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) indicó que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando **2-15** (3 g, 88%) en forma de sólido blanco.

Preparación de 2-16. A una solución de Ph₃PEtBr (15,8 g, 42,6 mmoles) en THF seco (50 ml) se añadió gota a gota una solución de *t*-BuOK (4,8 g, 42,6 mmoles) en THF seco (20 ml) bajo N₂ a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación, la solución de **2-15** (2,7 g, 8,5 mmoles) en THF (20 ml) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) indicó que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se refrescó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=12:1), proporcionando **2-16** (1,8 g, 64%) en forma de sólido blanco.

Preparación de 2-17. A una solución de compuesto **2-16** (1,8 g, 5,5 mmoles) y propiolato de metilo (1,1 g, 13,7 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) se añadió gota a gota una solución de Et₂AlCl (22 ml, 22 mmoles, 1 M en tolueno) bajo agitación a 0°C. A continuación, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) indicó que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=10:1), proporcionando **2-17** (2,0 g, 88%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ 6,99-6,92 (m, 1 H) 5,84 (d, *J*=10,5 Hz, 1 H), 5,45-5,41 (m, 1H), 5,32 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,38 (d, *J*=12,6 Hz, 1H), 2,14-1,67 (m, 10H), 1,54-1,25 (m, 7H), 1,21 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,15 -0,99 (m, 5H), 0,87(t, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H).

Preparación de 2-18. A una solución de compuesto **2-17** (2,2 g, 5,3 mmoles) en THF seco (20 ml), se añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en THF, 27 ml, 27,0 mmoles) a -78°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 30°C y después se agitó durante 2 h a 30°C. La reacción se refrescó con la adición de agua (3 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron al vacío, proporcionando 1,9 g del producto en bruto, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. Una mezcla del producto en bruto (1,9 g, 4,9 mmoles) y MnO₂ (8,6 g, 98 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando **2-18** (1,5 g, 79%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,55-9,53 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,15-6,09 (m, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 5,30 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 3,15-3,14 (m, 1 H), 2,36 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 2,10-2,03 (m, 3H), 1,90-1,60 (m, 9H), 1,59-1,27 (m, 7H), 1,24 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,10-1,22 (m, 6H), 0,87-0,83 (m, 4H), 0,80 (s, 3H).

Preparación de 2-19. A una suspensión de **2-18** (1,5 g, 3,92 mmoles) y CsF (0,3 g, 1,96 mmoles) en tolueno/THF (22 ml, 9/1) se añadió TMSCF₃ (5,8 ml, 39,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3/1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Se añadió una solución de TBAF (39,2 ml, 39,2 mmoles, 1 M en THF) y la mezcla se agitó durante 4 h a

temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MTBE (200 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (30 ml x 3) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=25:1), proporcionando **2-19** (0,65 g, 37%) en forma de sólido blanco.

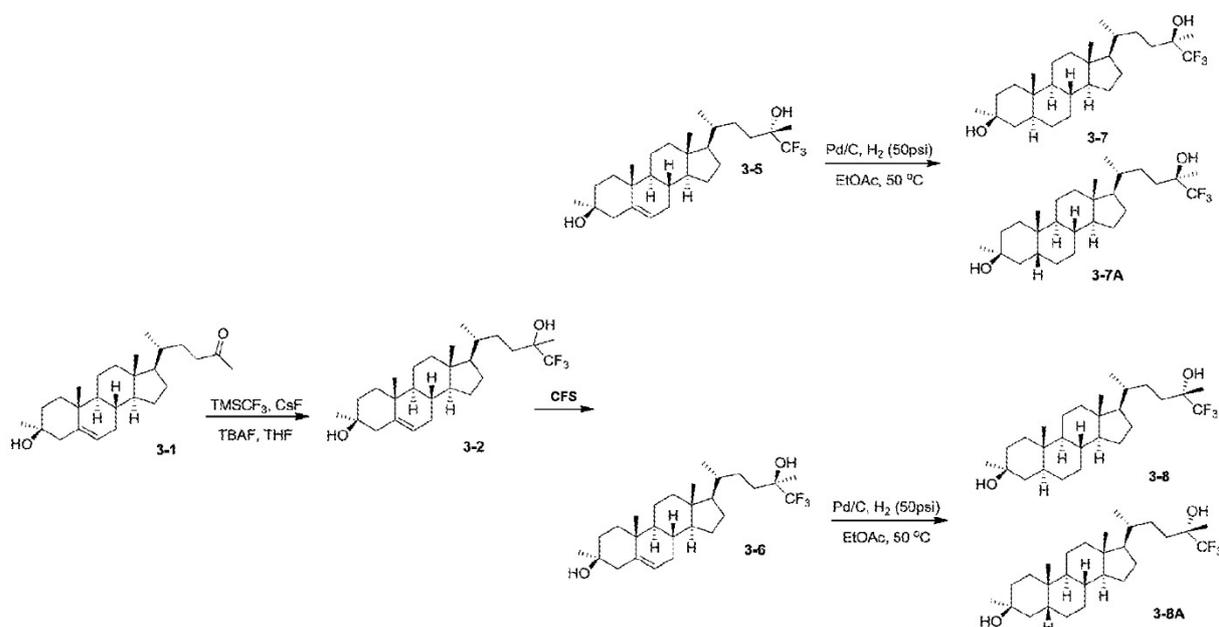
5 **Preparación de 2-20 y 2-21.** Se obtuvieron **2-20** (210 mg, 32%) y **2-21** (210 mg, 32%) mediante purificación por CFS a partir de **2-19** (650 mg, 1,44 mmoles). Se confirmó la configuración de **2-20** y **2-21** mediante el método de Mosher. RMN 1H (2-20): (400 MHz, CDCl₃) δ 5,92 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, 1H), 5,53 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, 1H), 5,40-5,37 (m, 1H), 5,30 (d, $J=52$ Hz, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 2,95-2,94 (m, 1H), 2,37 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 2,09-1,98 (m, 4H), 1,87-1,18 (m, 18H), 1,16 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,12-0,97 (m, 6H), 0,85 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,78 (s, 3H), RMN 1H (2-21):
10 (400 MHz, CDCl₃) δ 5,95 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, 1H), 5,53 (dd, $J_1=15,6$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 5,30 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,37 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,87-1,25 (m, 18H), 1,16 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,09-0,99 (m, 6H), 0,85 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H).

15 **Preparación de 2-7.** Una mezcla de **2-20** (200 mg, 0,44 mmoles) y Pd/C al 5% (50 mg) en EtOAc (20 ml) se hidrogenó durante 72 h a 30°C bajo H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (10 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=25/1), proporcionando el producto en bruto **2-7**, que se purificó mediante pre-HPLC, proporcionando **2-7** (64 mg, 52%) en forma de polvos blancos. RMN 1H (2-7): (400 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 2,36 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 2,05-1,60 (m, 11H), 1,53 -1,06 (m, 15H), 1,03 (s, 3H), 1,02-0,89 (m, 5H), 0,85 (t, $J_1=14,8$ Hz, $J_2=7,2$ Hz, 3H), 0,69 (s, 3H).

20 **Preparación de 2-8.** Una mezcla de **2-21** (200 mg, 0,44 mmoles) y Pd/C al 5% (50 mg) en EtOAc (20 ml) se hidrogenó durante 72 h a 30°C bajo H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (10 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=25:1), proporcionando **2-8** (105 mg, 52%) en forma de polvos blancos. RMN 1H: (400 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 2,36 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,86-1,60 (m, 7H), 1,54 -1,08 (m, 15H), 1,03 (s, 3H), 1,01-0,90 (m, 5H), 0,85 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

30 **Preparación de 2-10 y 2-12.** Una mezcla de **2-8** (30 mg, 0,067 mmoles) y Pd/C al 10% (10 mg) en EtOAc (10 ml) se hidrogenó durante 20 h a 50°C bajo H₂ (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (20 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=25:1), proporcionando **2-10** (11 mg, 37%) y **2-12** (11 mg, 23%) en forma de polvos blancos. RMN 1H (**2-10**): (400 MHz, CDCl₃) δ 3,85-3,82 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,84-1,59 (m, 6H), 1,56-1,20 (m, 14H), 1,14-0,96 (m, 7H), 0,93 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,88-0,84 (m, 4H), 0,83 (s, 3H) 0,67-0,61 (m, 4H). RMN 1H (**2-12**): (400 MHz, CDCl₃) δ 3,89-3,80 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,91 -1,66 (m, 6H), 1,52-1,01 (m, 23H), 0,97 (s, 3H), 0,95-0,90 (m, 6H), 0,66 (s, 3H).

Ejemplo 3.



40 **Preparación de 3-2.** A una suspensión de **3-1** (400 mg, 1,035 mmoles) y CsF (76 mg) en tolueno/THF (20 ml, 8/1) se añadió TMSCF₃ (1,53 ml, 10,35 mmoles) y la mezcla se agitó durante 20°C a temperatura ambiente bajo nitrógeno.

La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3/1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Se añadió una solución de TBAF (6,8 ml, 1 M en THF) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MTBE (200 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (30 ml x 3) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=20:1), proporcionando **3-2** (220 mg, 46%) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H** : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 3H), 1,81-1,67 (m, 5H), 1,65-1,39 (m, 11H), 1,34-1,32 (m, 3H), 1,31-1,25 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 3H), 1,12-0,98 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,98-0,90 (m, 4H), 0,68 (s, 3H).

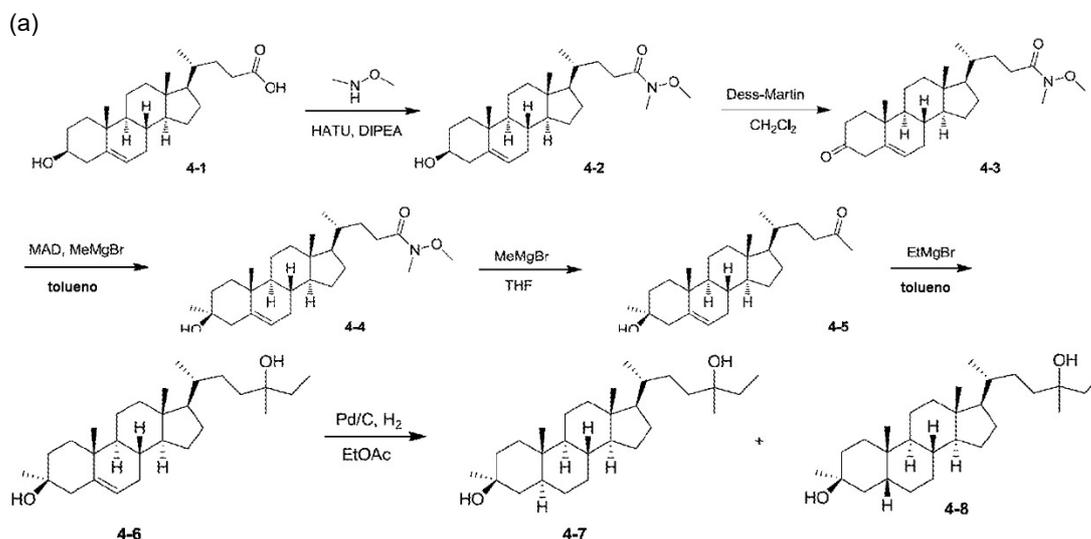
Preparación de 3-3 y 3-4. A una solución de compuesto **3-2** (220 mg, 0,569 mmoles) en EtOAc (10 ml) se añadió Pd/C (20 mg), después la mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 50°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=20:1), proporcionando **3-3** (100 mg, 38,5%) y **3-4** (11 mg, 19,3%) en forma de polvos blancos. **RMN ^1H (3-3)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 2,01-1,95 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 9H), 1,52-1,43 (m, 5H), 1,32-1,28 (m, 4H), 1,27-1,20 (m, 7H), 1,17-1,08 (m, 4H), 1,06-0,96 (m, 3H), 0,96-0,91 (m, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,49 (m, 4H). **RMN ^1H (3-4)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 2,01-1,95 (m, 1H), 1,89-1,67 (m, 5H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,63-1,36 (m, 8H), 1,35-1,31 (m, 4H), 1,29-1,24 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,28-1,06 (m, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,95-0,92 (m, 3H), 0,68 (s, 3H).

Preparación de 3-5 y 3-6. El compuesto **3-2** (1,2 g, 2,63 mmoles) se dividió mediante CFS, obteniendo los **Productos 3-5** (400 mg) y **3-6** (400 mg) en forma de polvos blancos (rendimiento total: 66,7%). **RMN ^1H (3-5)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,90-0,90 (m, 35H), 0,70 (s, 3H). **RMN ^1H (3-6)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,90-0,92 (m, 35H), 0,70 (s, 3H).

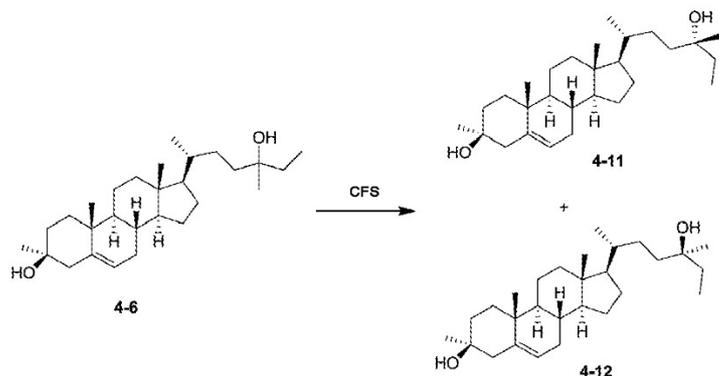
Preparación de 3-7 A una solución de compuesto **3-6** (300 mg, 0,66 mmoles) en EtOAc (8 ml) se añadió Pd/C (10%, 200 mg) bajo N_2 . La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50°C durante 24 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml x 2). Los filtrados agrupados se concentraron a sequedad, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1), proporcionando **3-7** (142 mg, 47%) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H : (3-7)** (400 MHz, CDCl_3) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 5H), 1,55-1,35 (m, 6H), 1,30-1,20 (m, 12H), 1,20-1,06 (m, 12H), 1,19-0,81 (m, 11H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H). **RMN ^1H : (3-7A)** (400 MHz, CDCl_3) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,55-1,25 (m, 13H), 1,21-1,00 (m, 15H), 0,96-0,86 (m, 8H), 0,65 (s, 3H)

Preparación de 3-8 A una solución de compuesto **3-5** (300 mg, 0,66 mmoles) en EtOAc (8 ml) se añadió Pd/C (10%, 200 mg) bajo N_2 . La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50°C durante 24 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml x 2). Los filtrados agrupados se concentraron a sequedad, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1), proporcionando **3-8** (141,6 mg, 47%) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H : (3-8)** (400 MHz, CDCl_3) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 5H), 1,55-1,20 (m, 18H), 1,19-0,81 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H). **RMN ^1H : (3-8A)** (400 MHz, CDCl_3) δ 1,97-1,70 (m, 6H), 1,70-1,57 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 13H), 1,25-1,05 (m, 15H), 1,00-0,86 (m, 7H), 0,65 (s, 3H)

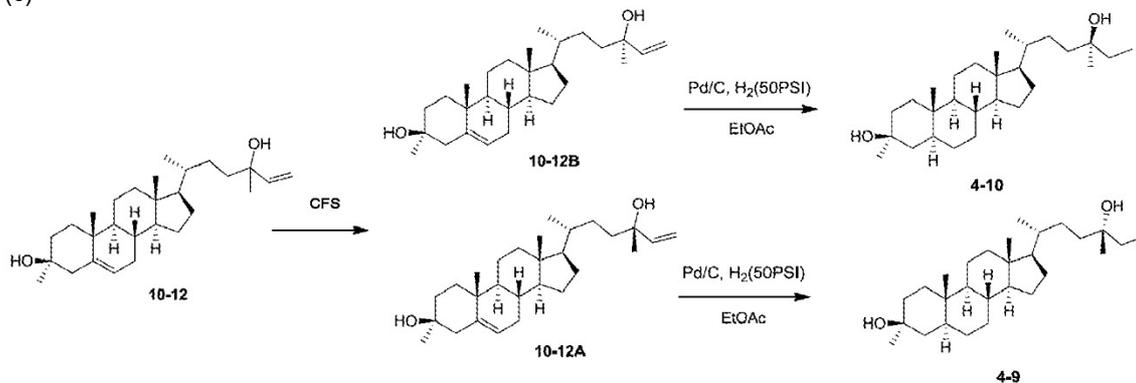
Ejemplo 4.



(b)



(c)



5

Preparación de compuesto 4-2. A una solución de **4-1** (38 g, 101,5 mmoles) en THF (400 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (46,3 g, 121,8 mmoles), DIPEA (45,9 g, 355,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 h y se añadió hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (19,8 g, 203 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h adicionales. Se concentró la mezcla de reacción, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre a_2SO_4 , y se concentró, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: EA=3:1), proporcionando el producto deseado **4-2** (24 g, 57%) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H :** (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 5,25 (d, J= 5,2Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 2,40-2,09 (m, 4H), 1,92-1,63 (m, 6H), 1,44-1,33 (m, 6H), 1,29-1,15 (m, 3H), 1,11-0,93 (m, 5H), 0,90 (s, 3H), 0,85 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,82-0,78 (m, 1H), 0,58 (s, 3H).

10

15

Preparación de compuesto 4-3. A una solución de compuesto **4-2** (14 g, 33,52 mmoles, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 seco (600 ml) se añadió Dess-Martin (28 g, 67,04 mmoles, 2,0 eq) en partes a 0°C . A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. La CCF (PE:EA=3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con solución acuosa saturada de $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3=1:3$ (800 ml). La fase orgánica se lavó con solución hipersalina (500 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó, proporcionando el producto en bruto **4-3** (14,0 g, 100%), que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

25

Preparación de compuesto 4-4. A una solución de MAD (101 mmoles, 3,0 eq) en tolueno, recién preparada mediante la adición de una solución de Me_3Al (50,5 ml, 101,00 mmoles, 2 M en hexano) a una solución bajo agitación de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (44,4 g, 202 mmoles) en tolueno (200 ml) seguido de agitación durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución de **4-3** (14,0 g, 33,7mmoles, 1,0 eq) en tolueno (10 ml) a -78°C bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (33,7 ml, 101 mmoles, 3,0 eq., 3 M en éter) a -78°C . La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 12 h. La CCF (PE:EA=3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: EA=3:1), proporcionando la diana pura (7,5 g, 52%) en forma de polvos blancos. **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30 (d, J=5,2Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,05-1,70 (m, 7H), 1,52-1,30 (m, 9H), 1,20-0,90 (m, 15H), 0,68 (s, 3H).

30

35

Preparación de compuesto 4-5. A una solución de compuesto **4-4** (7,5 g, 17,4 mmoles, 1,0 eq) en THF (150 ml) se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (29 ml, 87 mmoles, 5,0 eq, 3 M en THF) a temperatura ambiente durante un periodo de 30 min bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

40

12 h. La CCF (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: EA=4:1), proporcionando el producto **4-5** (5,2 g, 77%) en forma de polvos blancos. **RMN ^1H** : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 3H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,60-1,18 (m, 12H), 1,12 (s, 3H), 1,11-1,03 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,91 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 3H), 0,68 (s, 3H).

Preparación de 4-6. A una solución de compuesto **4-5** (300 mg, 0,777 mmoles, 1,0 eq) en tolueno (5 ml) se añadió gota a gota una solución de EtMgBr (4,5 ml, 4,5 mmoles, 6,0 eq, 1 M en THF) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 min bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La CCF (PE:EA=3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: EA=8:1), proporcionando el producto **4-6** (200 mg, 62%) en forma de polvos blancos. **RMN ^1H** : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,23 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,00-1,55 (m, 7H), 1,50-1,98 (m, 25H), 0,95 (s, 3H), 0,94-0,80 (m, 8H), 0,62 (s, 3H).

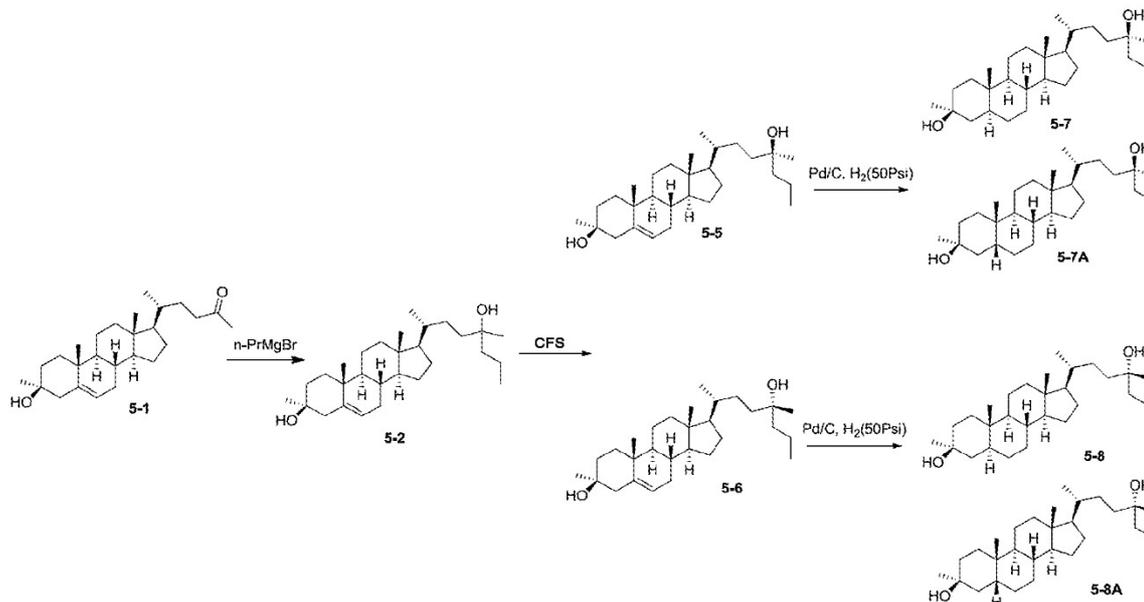
Preparación de 4-7 y 4-8. A una solución de compuesto **4-6** (175 mg, 0,42 mmoles) en EtOAc (10 ml) se añadió Pd/C al 10% (40 mg) bajo argón. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se desgasificó bajo H_2 (50 psi) a 50°C durante la noche. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (20 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: EA=8:1), proporcionando **4-7** (84 mg, 48%) y **4-8** (25 mg, 14%) en forma de polvos blancos. **RMN ^1H (4-7)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 1,98-1,92 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,58-1,20 (m, 21H), 1,20-0,97 (m, 11H), 0,95-0,82 (m, 7H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,61 (m, 4H), **RMN ^1H (4-8)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 2,00-1,78 (m, 4H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 10H), 1,32-1,12 (m, 16H), 1,11-0,99 (m, 5H), 0,97 (s, 3H), 0,95-0,83 (m, 6H), 0,67 (s, 3H).

Preparación de 4-9 A una solución de compuesto **10-12B** (80 mg, 0,193 mmoles) en EtOAc (20 ml) se añadió Pd/C (10%, 20 mg) bajo N_2 . La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (5 ml x 2). Los filtrados agrupados se concentraron a sequedad, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=12:1 a 10:1), proporcionando **4-9** (40 mg, 50%) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H (4-9)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 2,02-1,93 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-0,85 (m, 41H), 0,82 (s, 3H), 0,67 (s, 3H).

Preparación de 4-10 A una solución de compuesto **10-12A** (80 mg, 0,193 mmoles) en EtOAc (20 ml) se añadió Pd/C al 10% (20 mg) bajo N_2 . La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (5 ml x 2). Los filtrados agrupados se concentraron a sequedad, proporcionando el producto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=12:1 a 10:1), proporcionando **4-10** (40 mg, 50%) en forma de polvos blancos. **RMN ^1H (4-10)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 2,02-1,93 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-0,85 (m, 41H), 0,82 (s, 3H), 0,67 (s, 3H).

Preparación de 4-11 y 4-12. Se obtuvieron **4-11** (100 mg, 15,38%) y **4-12** (90 mg, 13,85%) mediante purificación por CFS a partir de **4-6** (600 mg, 1,55 mmoles). **RMN ^1H (Isómero 1)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30 (m, 1H), 2,43-2,40 (d, $J=12,4\text{ Hz}$, 1H), 2,14-1,99 (m, 3H), 1,96-1,68 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 5H), 1,51-1,24 (m, 13H), 1,19-1,09 (m, 8H), 1,02 (s, 3H), 0,96-0,93 (m, 3H), 0,93-0,87 (m, 3H), 0,69 (s, 3H). **RMN ^1H (Isómero 2)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30 (m, 1H), 2,44-2,40 (d, $J=14\text{ Hz}$, 1H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,96-1,67 (m, 3H), 1,67-1,18 (m, 18H), 1,16-1,09 (m, 8H), 1,06 (s, 3H), 0,96-0,93 (m, 3H), 0,93-0,87 (m, 3H), 0,69 (s, 3H).

Ejemplo 5.



5 **Preparación de compuesto 5-2.** A una solución de **5-1** (200 mg, 0,52 mmoles) en tolueno (5 ml) a -78°C se añadió *n*-PrMgBr (1,3 ml, 2 M en THF, 2,6 mmoles) gota a gota. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se refrescó con solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: PE/EA=15/1), proporcionando **5-2** (130 mg, 58%) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H** : (300 MHz, CDCl_3) δ : ppm 5,30 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,88-1,66 (m, 3H), 1,63-1,52 (m, 5H), 1,52-1,46 (m, 4H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 4H), 1,30-1,22 (m, 3H), 1,20-1,14 (m, 4H), 1,13-1,08 (m, 4H), 1,03 (s, 3H), 0,95-0,90 (m, 3H), 0,90-0,87 (m, 3H), 0,87-0,85 (m, 1H) 0,68 (s, 3H).

15 **Preparación de 5-3 y 5-4.** A una solución de compuesto **5-2** (400 mg, 0,93 mmoles) en EtOAc (20 ml) se añadió Pd/C al 10% (100 mg). A continuación, la mezcla se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 50°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando el producto puro **5-3** (150 mg, 37,3%) y **5-4** (11 mg, 6,7%) en forma de polvos blancos. **RMN ^1H (5-3)**: (300 MHz, CDCl_3) δ 1,97-1,94 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 3H), 1,56-1,51 (m, 6H), 1,47-1,30 (m, 11H), 1,24 (s, 6H), 1,20 (s, 1H), 1,13 (s, 5H), 1,09-0,99 (m, 4H), 0,94-0,90 (m, 6H), 0,80 (s, 3H), 0,65 (s, 3H), **RMN ^1H (5-4)**: (300 MHz, CDCl_3) δ 1,98-1,94 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 5H), 1,65-1,51 (m, 5H), 1,47-1,46 (m, 3H), 1,38-1,35 (m, 9H), 1,32-1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,16-1,10 (m, 4H), 1,06-1,04 (m, 4H), 0,98-0,94 (m, 4H), 0,92-0,89 (m, 6H), 0,86-0,83 (m, 1H), 0,64 (s, 3H).

25 **Preparación de 5-5 y 5-6** A una solución de compuesto **5-1** (1.500 mg, 3,88 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió una solución de *n*-PrMgBr (11,6 ml, 23,3 mmoles) gota a gota a 0°C . La mezcla se agitó a 40°C durante 16 h. La CCF (PE/EtOAc=2/1) mostró que la reacción se había completado. Se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl (0 ml) para desactivar la reacción. La solución resultante se separó entre EtOAc (30 ml x 3) y H_2O (30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=10/1, proporcionando la mezcla de la pareja diastereomérica (1,1 g) en forma de polvos blancos. La pareja diastereomérica se separó mediante CFS prep., proporcionando **5-6** (380 mg, 22,8%) en forma de sólido blanco y **5-5** (385 mg, 23,1%) en forma de un sólido blanco. **RMN ^1H (5-5)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,30(m, 1H), 2,44-2,41(d, 1H, $J=12,8$ Hz), 2,01-1,96 (m, 3H), 1,86-1,69 (m, 3H), 1,58-1,25 (m, 16H), 1,14-1,08 (m, 11H), 1,06-0,99 (m, 4H), 0,94-0,91 (m, 6H), 0,68 (s, 3H), **RMN ^1H (5-6)**: (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,30(m, 1H), 2,44-2,41(d, 1H, $J=12,4$ Hz), 2,02-1,96 (m, 3H), 1,87-1,68 (m, 3H), 1,57-1,25 (m, 16H), 1,18-1,08 (m, 10H), 1,02-0,99(m, 4H), 0,94-0,91(m, 6H), 0,68 (s, 3H).

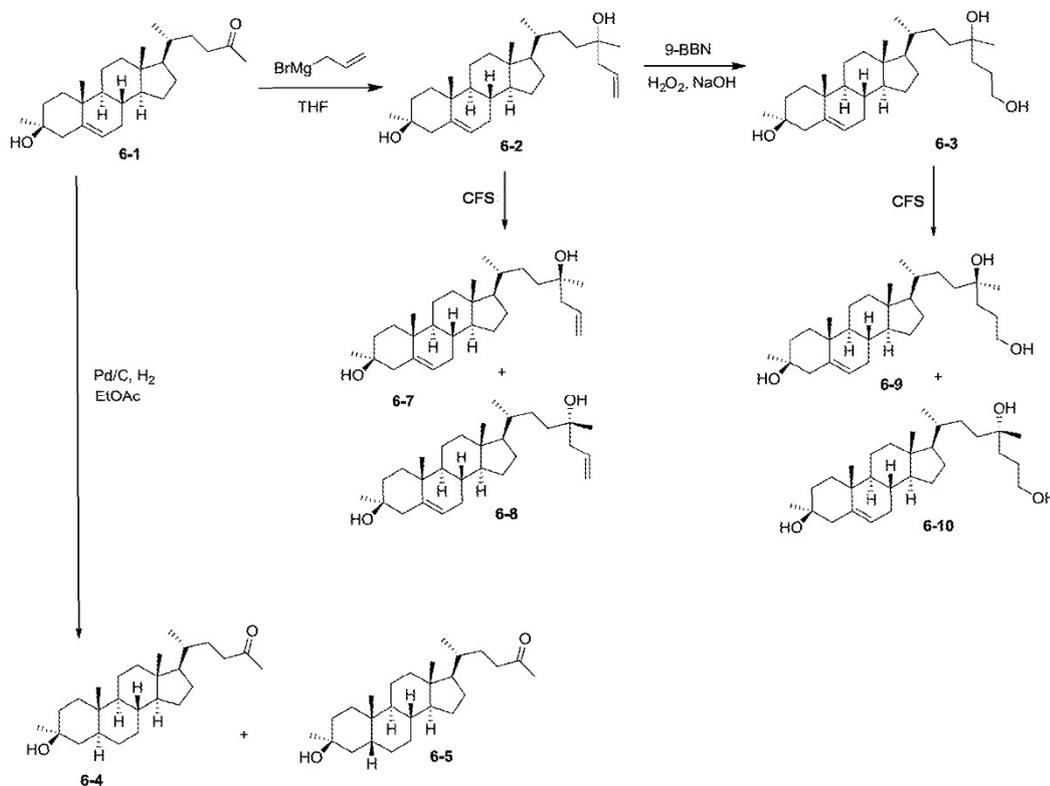
40 **Preparación de 5-8** Una mezcla de **5-6** (200 mg, 0,464 mmoles) y Pd/C (100 mg, cat.) en EtOAc (30 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 h a 50°C . La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=20/1, proporcionando **5-8** (111,3 mg, 55,4%) en forma de un sólido blanco. **RMN ^1H (5-8)** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 1,97-1,94 (d, 1H, $J=12,0$ Hz), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 3H), 1,50-1,24 (m, 20H), 1,13-1,00 (m, 11H), 0,94-0,85 (m, 7H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,65 (m, 4H). **RMN ^1H (5-8A)** (400 MHz, CDCl_3), δ

(ppm) 1,98-1,95 (d, 1H, $J=11,2$ Hz), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 12H), 1,28-1,20 (m, 8H), 1,16-1,01 (m, 11H), 0,96-0,80 (m, 10H), 0,65 (s, 3H).

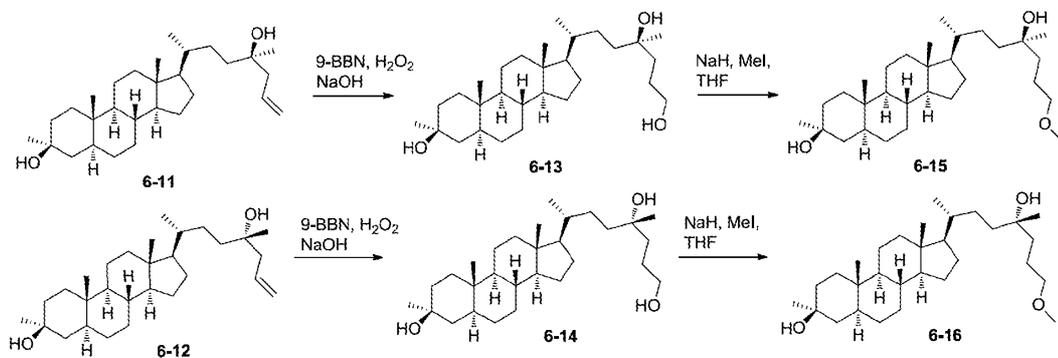
5 **Preparación de 5-7** Una mezcla de **5-5** (200 mg, 0,464 mmoles) y Pd/C (100 mg, cat.) en EtOAc (30 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=20/1, proporcionando **5-7** (118,5 mg, 59,0%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (**5-7**) (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) 1,97-1,94 (d, 1H, $J=12,8$ Hz), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,51-1,24 (m, 20H), 1,13-1,00 (m, 11H), 0,94-0,85 (m, 7H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,65 (m, 4H). RMN ^1H (**5-7A**) (400 MHz, CDCl_3), δ
10 (ppm) 1,98-1,95 (d, 1H, $J=11,2$ Hz), 1,88-1,79 (m, 3H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 11H), 1,27-1,22 (m, 9H), 1,13-1,11 (m, 7H), 1,06-1,01 (m, 4H), 0,96-0,90 (m, 10H), 0,65 (s, 3H).

Ejemplo 6.

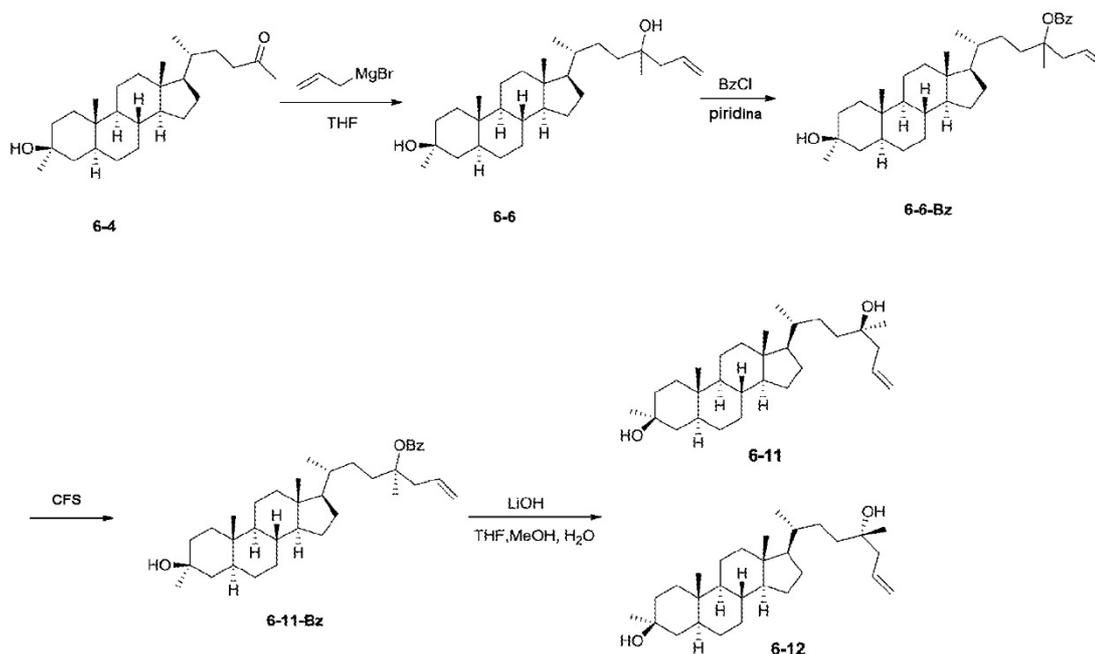
15 (a)



20 (b)

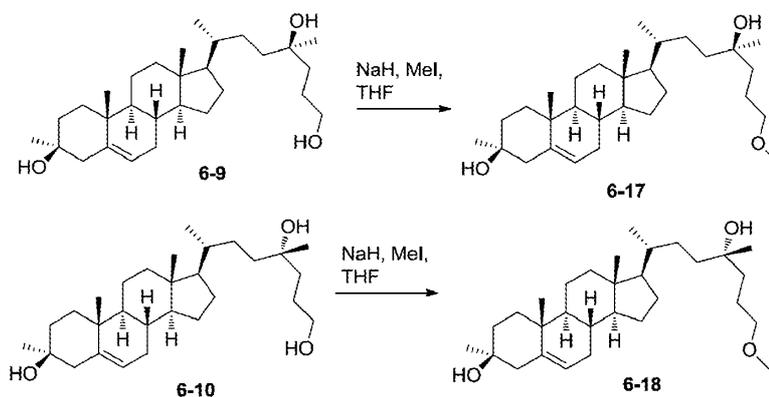


(c)



(d)

5



Preparación de 6-2. A una solución de **6-1** (150 mg, 0,39 mmoles) en THF (4 ml) se añadió bromuro de alilmagnesio (2,34 ml, 2,34 mmoles, 1 M en éter) a -78°C . A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla se refrecó con solución de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: EA=10:1), obteniendo **6-2** (100 mg, 59%). **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 5,89-5,82 (m, 1H), 5,31 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 2H), 5,15-5,09 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,22-2,20 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,04-1,96 (m, 3H), 1,95-1,57 (m, 3H), 1,54-1,24 (m, 12H), 1,19-1,11 (m, 5H), 1,09-1,05 (m, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,98-0,92 (m, 5H), 0,68 (s, 3H).

Preparación de 6-3. A una solución de 9-BBN (3,2 ml, 1,6 mmoles, 2M en THF) se añadió gota a gota una solución de **6-2** (70 mg, 0,16 mmoles) en THF (2 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió solución acuosa de NaOH (al 10%) (2 ml) seguido de H_2O_2 (al 30%, 1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, proporcionando producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=2:1), proporcionando **6-3** (30 mg, 42%) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H :** (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,30 (d, $J=5,2\text{Hz}$, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,03-1,80 (m, 6H), 1,79-1,62 (m, 6H), 1,47-1,36 (m, 5H), 1,32-1,25 (m, 7H), 1,17-1,13 (m, 4H), 1,11-1,07 (m, 6H), 10,5-0,98 (m, 4H), 0,94-0,90 (m, 5H), 0,68 (s, 3H).

Preparación de 6-4 y 6-5. Una mezcla de **6-1** (1,0 g, 2,59 mmoles) y Pd/C al 10% (140 mg) en EtOAc (30 ml) se hidrogenó durante 16 h a 50°C bajo H_2 (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (20 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante

cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando **6-4** (500 mg, 49,5%) y **6-5** (200 mg, 19,8%) en forma de sólido blanco.

5 **Preparación de 6-6.** A una solución de **6-4** (70 mg, 0,18 mmoles) en THF seco (2 ml) a -78 °C se añadió C_3H_5MgBr (1,1 ml, 1,08 mmoles) gota a gota bajo N_2 . La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 12 h. La reacción se desactivó con solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15: 1), proporcionando el producto puro **6-6** (40 mg, 51,9%) en forma de polvos blancos. **RMN 1H :** (300 MHz, $CDCl_3$) δ : ppm 5,92-5,79 (m, 1H), 5,15 (d, $J= 4,2$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J= 13,2$ Hz, 1H), 2,21 (d, $J= 7,5$ Hz, 2H), 1,97-1,75 (m, 5H), 1,67-1,34 (m, 19H), 1,30-0,94 (m, 11H), 0,91 (d, $J= 6,3$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,69-0,61 (m, 4H).

15 **Preparación de 6-7 y 6-8** El compuesto **6-2** (400 mg, 0,849 mmoles) se dividió mediante CFS, obteniendo **6-7** (96 mg) y **6-8** (162 mg) en forma de polvos blancos (rendimiento total: 65%). **RMN $^1H(6-7)$** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,90-5,81 (m, 1H), 5,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,20-5,09 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,04-0,90 (m, 36H), 0,68 (s, 3H), **RMN $^1H(6-8)$** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,90-5,80 (m, 1H), 5,31 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,21-5,09 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,04-0,89 (m, 36H), 0,68 (s, 3H).

20 **Preparación de 6-6-Bz** A una solución de **6-6** (100 mg, 0,23 mmoles) en piridina (3 ml) se añadió BzCl (64,4 mg, 0,46 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 12 horas. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con agua acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica agrupada se lavó con HCl 1 M (30 ml) y solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=80:1), proporcionando **6-8-Bz** (60 mg, 48%) en forma de un sólido blanco.

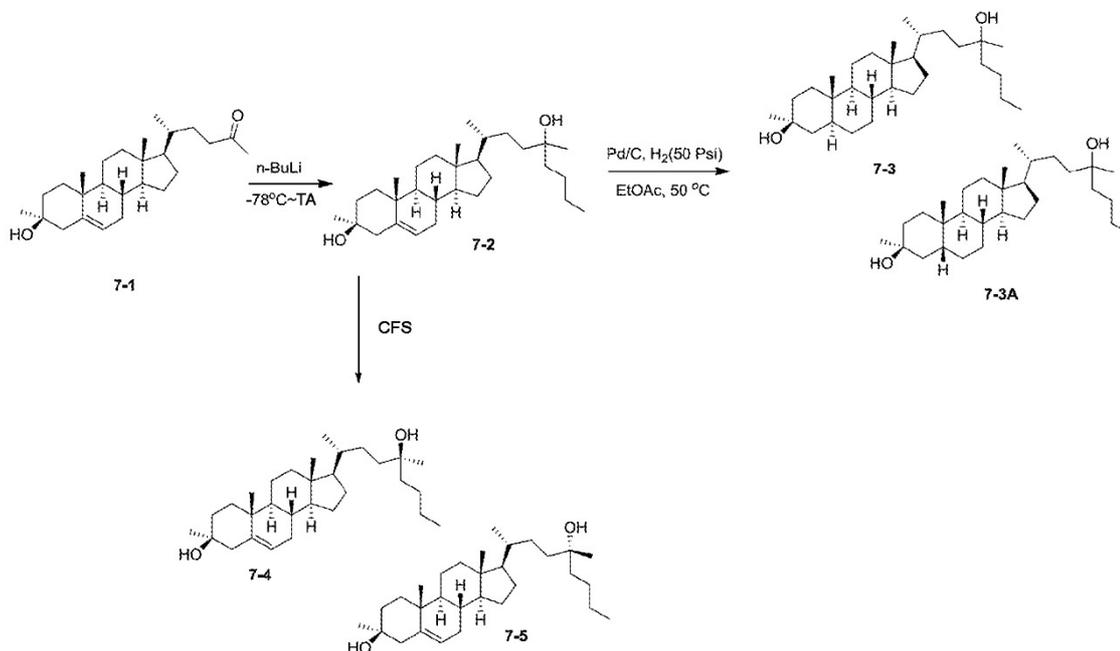
25 **Preparación de 6-11-Bz** El compuesto **6-6-Bz** (60 mg, 0,11 mmoles) se dividió mediante CSF, obteniendo **6-11-Bz** (40 mg, 66%) en forma de un sólido blanco. **RMN 1H :** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99-7,98 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,53-7,49 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,22-2,20 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,98-1,57 (m, 11H), 1,54-1,26 (m, 16H), 1,15 (s, 3H), 1,12-1,10 (m, 6H), 0,92-0,91 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,64-0,60 (m, 4H)

35 **Preparación de 6-11** A una solución de compuesto **6-11-Bz** (40 mg, 0,075 mmoles) en una mezcla de solventes de THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió una solución de LiOH (90 mg, 3,75 mmoles) en H_2O (1 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 días. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=8:1), proporcionando **6-11** (23 mg, 71%) en forma de un sólido blanco. **RMN 1H :** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,86-5,84 (m, 1H), 5,13-5,09 (m, 2H), 2,21-2,19 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,84-1,25 (m, 19H), 1,24 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,13-1,09 (m, 7H), 0,91-0,90 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,64-0,60 (m, 4H)

40

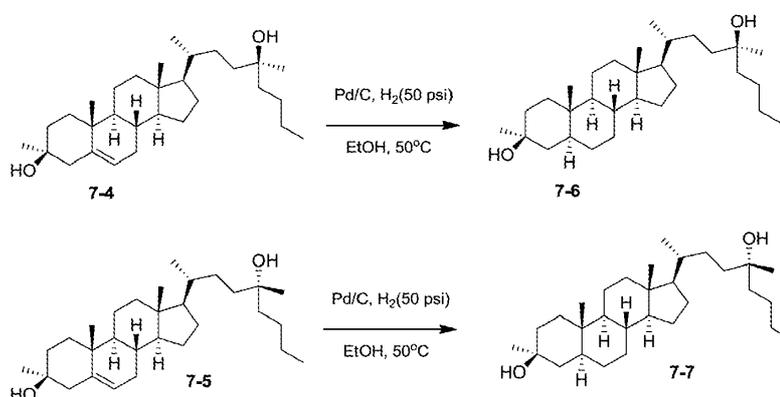
Ejemplo 7.

(a)



5

(b)



10 **Preparación de compuesto 7-2.** A una solución de 7-1 (193 mg, 0,5 mmoles, 1,0 eq) en THF seco (3 ml), se añadió n-BuLi (1,6 ml, 4 mmoles, 8,0 eq) gota a gota a -78°C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 0,5 h y después se dejó que la temperatura se incrementase hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 18 h adicionales. La CCF (PE/EA=5/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se refrescó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: EA=20:1), proporcionando el producto 7-2 (85 mg, 38,6%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31 (d, J=5,2 Hz, 1H), 2,41 (d, J=13,2Hz, 1H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,94-1,62 (m, 42H), 1,52-1,22 (m, 17H), 1,22-1,20 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04-1,00 (m, 3H), 1,00-0,85 (m, 9H), 0,67 (s, 3H).

20 **Preparación de compuesto 7-3.** Una mezcla de 7-2 (100 mg, 2,59 mmoles) y Pd/C al 10% (140 mg) en EtOAc (30 ml) se hidrogenó durante 16 h a 50°C bajo H₂ (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (20 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando 7-3 (35 mg, 35%) y 7-3A (19 mg, 19%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H (7-3):** (400 MHz, CDCl₃) δ 2,02-1,92 (m, 1 H), 1,90-1,77 (m, 1 H), 1,70-1,38 (m, 14 H), 1,36-1,29 (m, 6H), 1,28-1,20 (m, 8 H), 1,20-1,08 (m, 6 H), 1,07-0,96 (m, 4 H), 0,96-0,84 (m, 7 H), 0,82 (s, 3 H), 0,70-0,60 (m, 4 H). **RMN ¹H (7-3A):** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,98-1,80 (m, 4 H), 1,67-1,48 (m, 6 H), 1,45-1,33 (m, 9 H), 1,32-1,23 (m, 10H), 1,22-1,18 (m, 4 H), 1,17-1,10 (m, 6 H), 1,10-0,97(m, 4 H), 0,94 (s, 3 H), 0,93-0,87 (m, 6 H), 0,64 (s, 3 H).

25

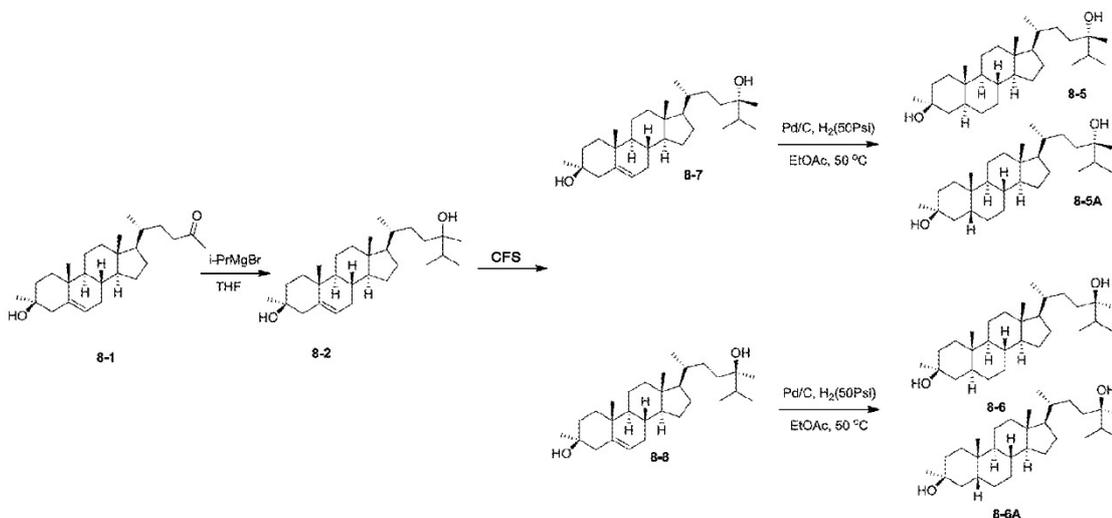
Preparación de 7-4 y 7-5. A una solución de compuesto **7-1** (1,5 g, 3,88 mmoles) en THF seco (15 ml) se añadió n-BuLi (12,5 ml, 31 mmoles, 2,5 M en THF) gota a gota a -78°C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 0,5 h y después la temperatura se dejó que se incrementase hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 18 h adicionales. La CCF (PE/EA=5/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se refrescó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: PE: EA = 20:1), proporcionando **7-2** (800 mg, 46,4%) en forma de polvos blancos, que se dividió mediante CFS, proporcionando **7-4** (207 mg) y **7-5** (360 mg) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H (7-4):** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,38-5,29 (m, 1 H), 2,44 (d, 1H, J=12,5 Hz), 2,04-1,69 (m, 6H), 1,57-1,25 (m, 18H), 1,20-0,89 (m, 23H), 0,70 (s, 3H). **RMN ¹H (7-5):** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32 (s, 1H), 2,44 (d, 1H, J=12,3 Hz), 2,08-1,68 (m, 6H), 2,55-1,25 (m, 17H), 2,22-0,85 (m, 24H), 0,70 (s, 3H).

Preparación de 7-6. A una solución de **7-4** (0,17 g, 0,38 mmoles) en 15 ml de EtOH se añadió Pd/C (100 mg), después la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 50°C durante 24 h. La solución resultante se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con (PE: EA=20:1), proporcionando **7-6** (40 mg, rendimiento: 23,42%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H(7-6)** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,97-1,94 (m, 1H,), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,56-1,23 (m, 21H), 1,23-0,86 (m, 19H), 0,81 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

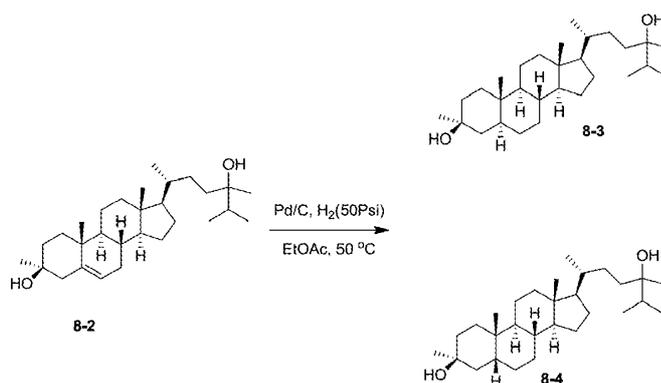
Preparación de 7-7. A una solución de **7-5** (0,23 g, 0,52 mmoles) en 15 ml de EtOH se añadió Pd/C (200 mg), después la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a 50°C durante 24 h. La solución resultante se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con (PE: EA=20:1), proporcionando **7-7** (70 mg, rendimiento: 30,3%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H (7-7)** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,99-1,92 (m, 1H,), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,46-1,20 (m, 21H), 1,18-0,87 (m, 20H), 0,81 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

Ejemplo 8.

(a)



(b)



30

35

Preparación de 8-2. A una solución de compuesto **8-1** (100 mg, 0,25 mmoles) en tolueno (8 ml) se añadió gota a gota una solución de *i*-PrMgBr (1,5 ml, 1,5 mmoles, 1 M en THF) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 min bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=8:1), proporcionando el producto **8-2** (66 mg, 59,46%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J*=5,2Hz, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,04-1,55 (m, 3H), 1,88-1,66 (m, 5H), 1,58-1,13 (m, 15H), 1,11 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96-0,90 (m, 6H), 0,90-0,86 (m, 3H), 0,68 (s, 3H).

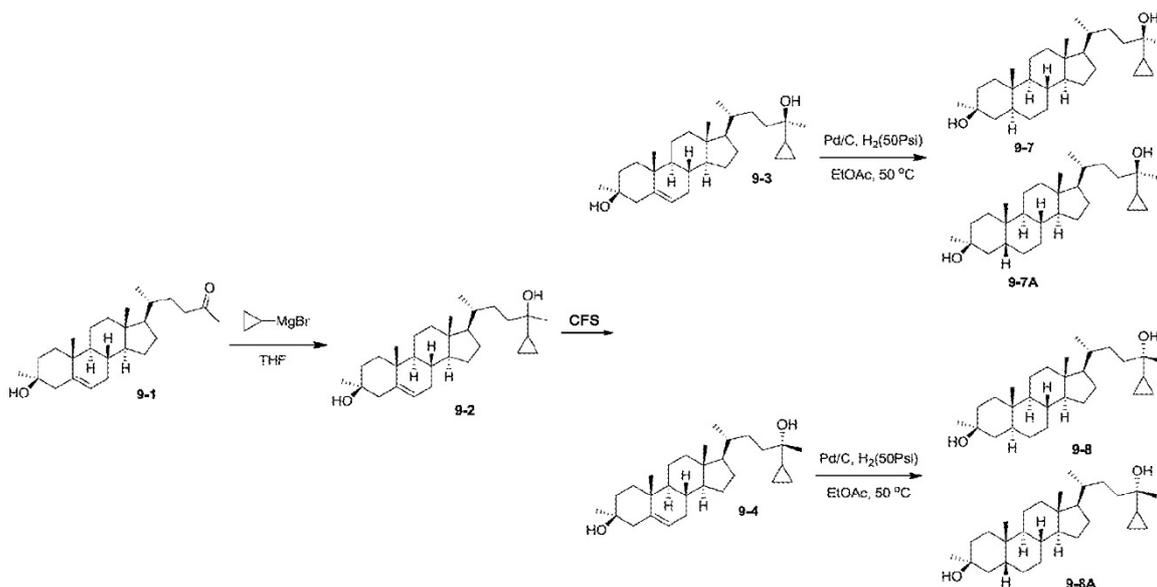
Preparación de 8-3 y 8-4. A una solución de compuesto **8-2** (60 mg, 0,14 mmoles) en EtOAc (15 ml) se añadió Pd/C al 10% (20 mg) bajo argón. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se desgasificó bajo H₂ (50 psi) a 50°C durante la noche. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EA (20 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente:éter de petróleo:acetato de etilo=10:1), proporcionando **8-3** (27 mg, 45%) y **8-4** (9 mg, 15%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H (8-3):** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,97-1,94 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,74-1,42 (m, 12H), 1,48-1,20 (m, 12H), 1,18-1,09 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 6H), 0,88-0,86 (m, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,63 (s, 3H). **RMN ¹H (8-4):** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,98-1,95 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 3H), 1,75-1,54 (m, 7H), 1,48-1,24 (m, 16H), 1,23 (s, 3H), 1,19-1,11 (m, 4H), 1,08 (s, 4H), 0,95 (s, 3H), 0,94-0,88 (m, 6H), 0,88-0,86 (m, 3H), 0,63 (s, 3H).

Preparación de 8-7 y 8-8. A una solución de compuesto **8-1** (1.500 mg, 3,88 mmoles) en THF seco (30 ml) se añadió una solución de *i*-PrMgBr (11,6 ml, 23,3 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 40°C durante 16 h. La CCF (PE/EtOAc=2/1) mostró que la reacción se había completado. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl (0 ml) para desactivar la reacción. La solución resultante se separó entre EtOAc (30 ml x 3) y H₂O (30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=10/1, proporcionando la mezcla de la pareja diastereomérica (800 mg) en forma de polvos blancos. La pareja diastereomérica se separó mediante CFS prep., proporcionando **8-8** (317 mg, 19,0%) y **8-7** (250 mg, 15,0%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H (8-8):** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 1H), 2,42 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,01-1,99 (m, 3H), 1,89-1,65 (m, 4H), 1,59-1,58 (m, 1H), 1,51-1,26 (m, 9H), 1,20-1,05 (m, 12H), 1,04-0,99 (m, 4H), 0,94-0,88 (m, 10H), 0,68 (s, 3H). **RMN ¹H (8-7):** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,42 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,00-1,97 (m, 3H), 1,89-1,68 (m, 4H), 1,58-1,25 (m, 10H), 1,19-1,08 (m, 10H), 1,03-0,98 (m, 4H), 0,95-0,88 (m, 10H), 0,68 (s, 3H).

Preparación de 8-6. Una mezcla de **8-8** (200 mg, 0,464 mmoles) y Pd/C (100 mg, cat.) en EtOAc (30 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=20/1, proporcionando **8-6** (85,9 mg, 42,8%) en forma de un sólido blanco y **8-6A** (17,6 mg, 8,8%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H(8-6)** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,97-1,94 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,36-1,19 (m, 13H), 1,16-0,96 (m, 12H), 0,92-0,87 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,65 (m, 4H). **RMN ¹H(8-6A)** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,98-1,95 (d, 1H, *J*=10,8 Hz), 1,88-1,79 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 6H), 1,27-0,96 (m, 20H), 0,92-0,87 (m, 12H), 0,80 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Preparación de 8-5 Una mezcla de **8-7** (150 mg, 0,348 mmoles) y Pd/C (75 mg, cat.) en EtOAc (20 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=20/1, proporcionando **8-5** (89,0 mg, 44,3%) en forma de un sólido blanco y **8-5A** (4,6 mg, 2,3%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H (8-5)** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,97-1,94 (d, 1H, *J*=12,8 Hz), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,36-1,19 (m, 13H), 1,16-0,96 (m, 12H), 0,92-0,87 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,68-0,65 (m, 4H). **RMN ¹H (8-5A)** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1,98-1,95 (d, 1H, *J*=10,8 Hz), 1,91-1,79 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,46-1,00 (m, 28H), 0,96-0,87 (m, 12H), 0,64 (s, 3H).

Ejemplo 9.



5 **Preparación de 9-2.** A una solución de compuesto **9-1** (100 mg, 0,25 mmoles) en THF (2 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (2,5 ml, 2,5 mmoles, 1 M en THF) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 min bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante
10 cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=10:1), proporcionando el producto **9-2** (33 mg, 30%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,31 (d, J=5,2Hz, 1H), 2,42 (d, J=12,8Hz, 1H), 2,08-1,93 (m, 3H), 1,90-1,65 (m, 3H), 1,62-1,27 (m, 13H), 1,22-1,08 (m, 11H), 1,01 (s, 3H), 1,00-0,85 (m, 6H), 0,68 (s, 3H), 0,40-0,25 (m, 4H).

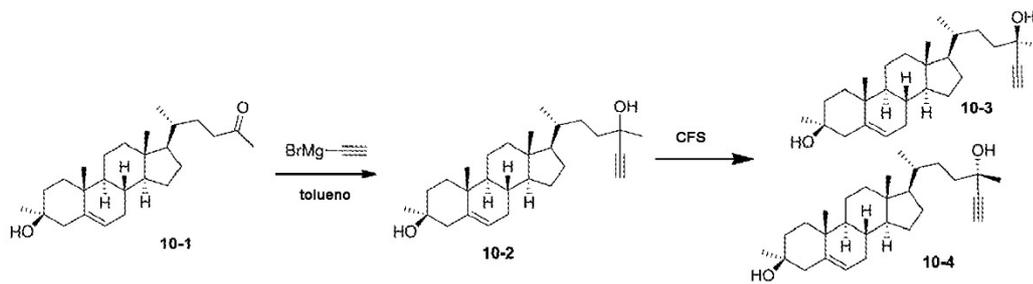
15 **Preparación de 9-3 y 9-4** El compuesto **9-2** (200 mg, 0,46 mmoles) se dividió mediante CFS, obteniendo **9-3** (90 mg) y **9-4** (100 mg) en forma de polvos blancos (rendimiento total: 95%). **RMN ¹H: (9-3)** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 3H), 1,95-1,60 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 9H), 1,20-1,05 (m, 11H), 1,02-0,93 (m, 11H), 0,68 (s, 3H), 0,35-0,28 (m, 4H). **RMN ¹H: (9-4)** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,93-1,60 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 10H), 1,20-1,05 (m, 11H), 1,02-0,93 (m, 11H), 0,68 (s, 3H), 0,36-0,24 (m, 4H).
20

25 **Preparación de 9-7** A una solución de compuesto **9-3** (100 mg, 0,23 mmoles) en EtOAc (8 ml) se añadió Pd/C (10%, 200 mg) bajo N₂. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi) a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (30 ml x 2). Los filtrados agrupados se concentraron a sequedad, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1), proporcionando **9-7** (27,8 mg, 27,8%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H: (9-7)** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,97-1,94 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,54-1,30 (m, 7 H), 1,28-0,85 (m, 25H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,60 (m, 4H), 0,36-0,33 (m, 4H). **RMN ¹H: (9-7A)** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,95-1,83 (m, 4H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,45-1,11 (m, 22H), 1,05-0,85 (m, 17 H), 0,65 (s, 3H), 0,36-0,34 (m, 4H).
30

35 **Preparación de 9-8** A una solución de compuesto **9-4** (100 mg, 0,23 mmoles) en EtOAc (8 ml) se añadió Pd/C (10%, 200 mg) bajo N₂. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi) a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (30 ml x 2). Los filtrados agrupados se concentraron a sequedad, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC, proporcionando **9-8** (18,3 mg, 18%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H: (9-8)** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,97-1,94 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 3H), 1,54-1,20 (m, 16 H), 1,19-0,82 (m, 16H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,60 (m, 4H), 0,36-0,28 (m, 4H)

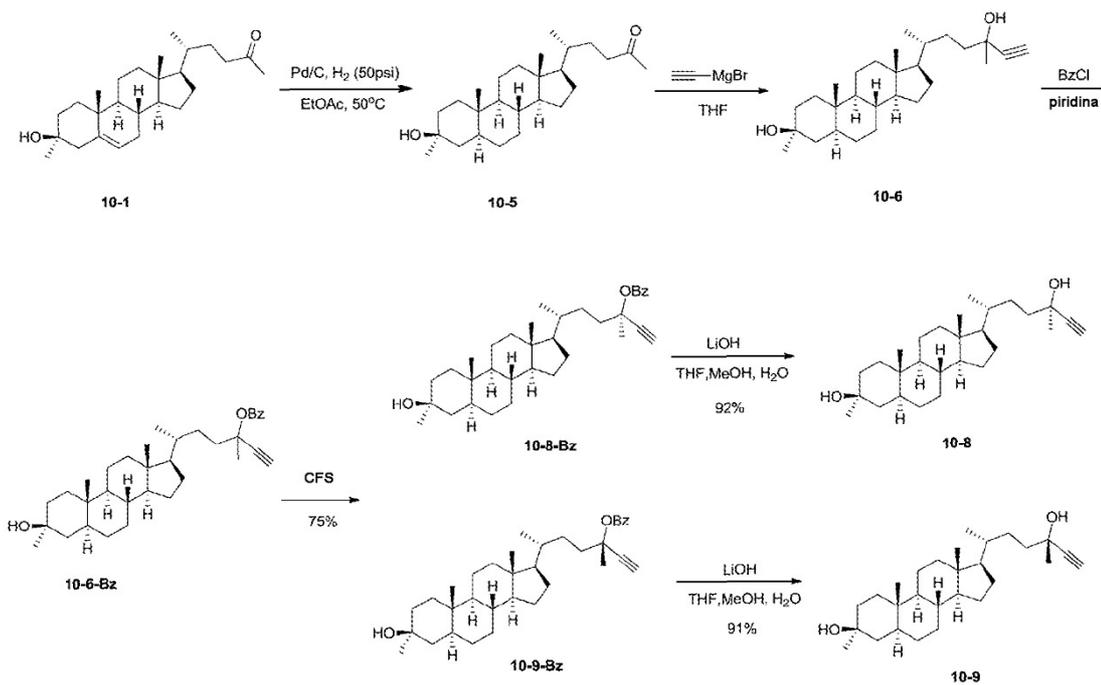
40 Ejemplo 10.

(a)

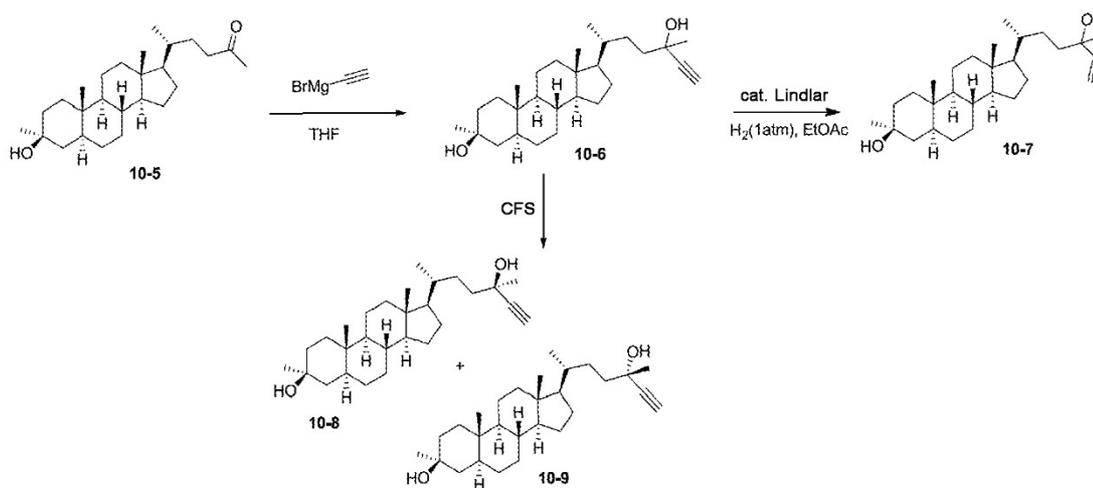


5

(b)

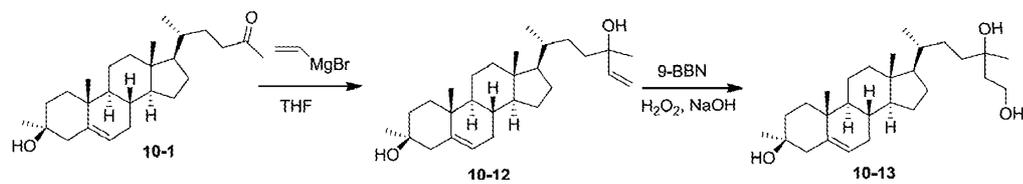


(c)



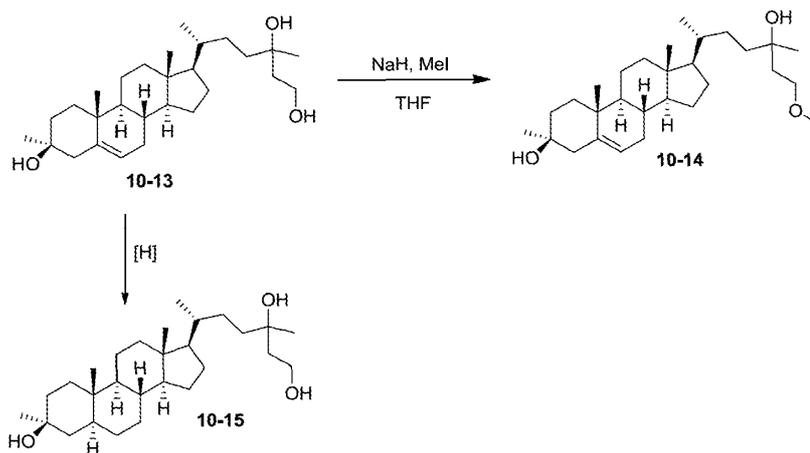
10

(d)

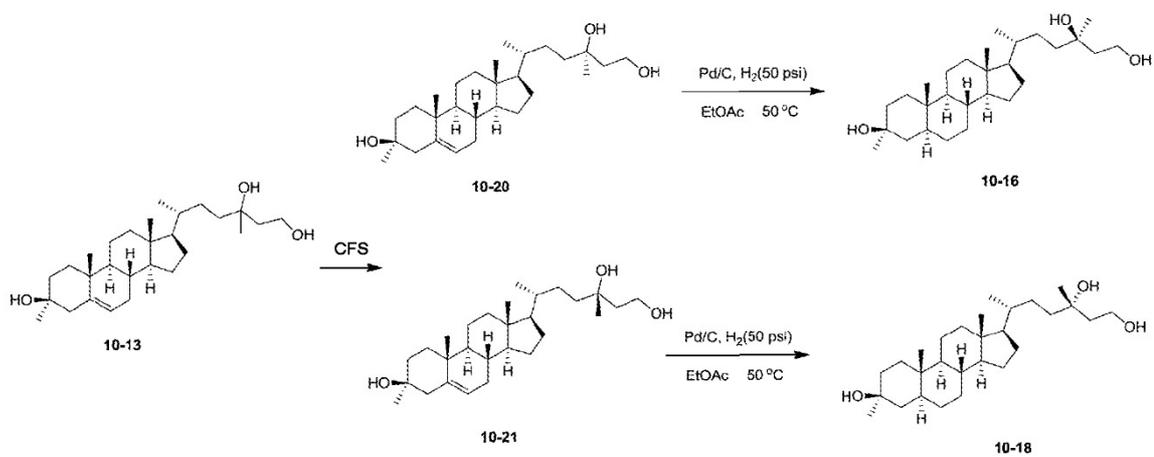


5

(e)

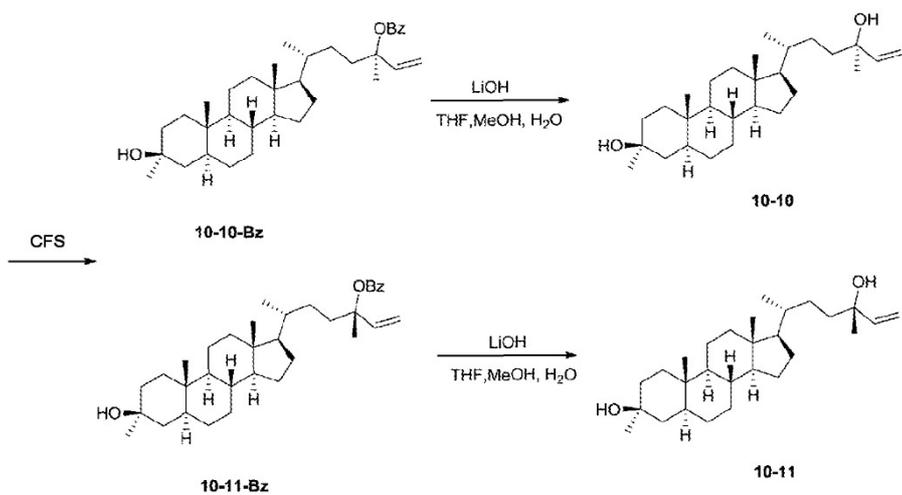
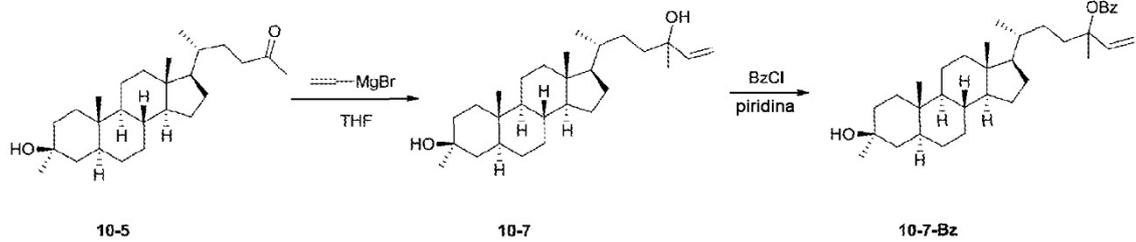


(f)



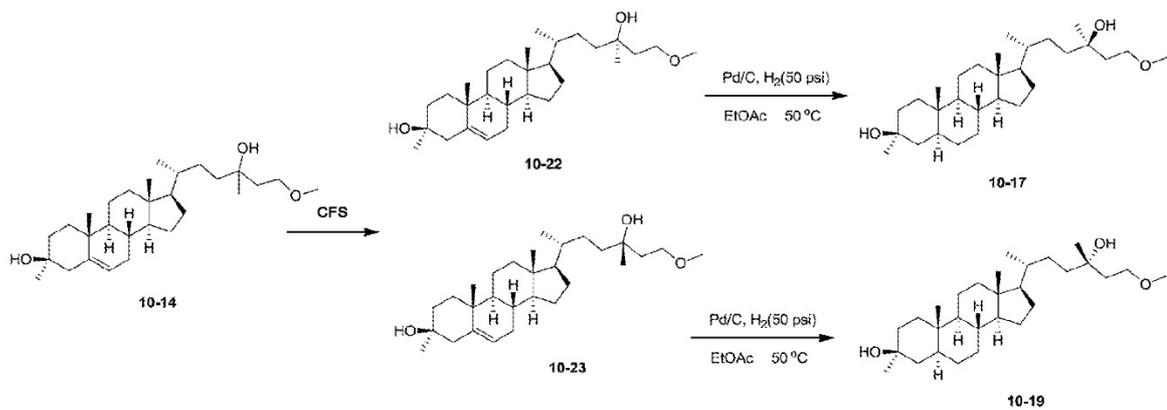
10

(g)

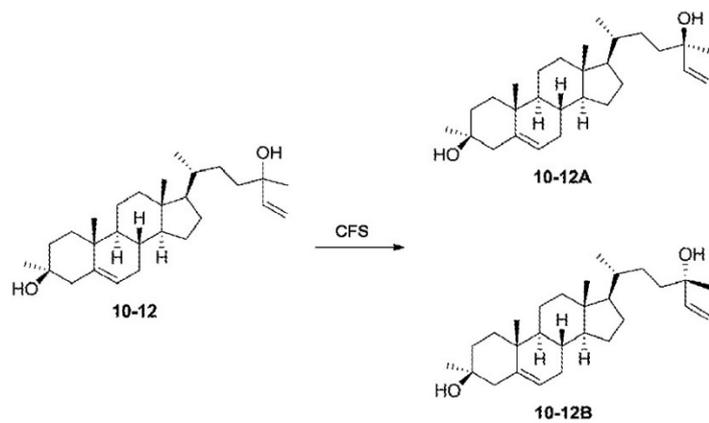


5

(h)



(i)



10

Preparación de 10-2. A una solución de compuesto **10-1** (100 mg, 0,25 mmoles) en tolueno (8 ml) se añadió gota a gota una solución de bromuro de etinilmagnesio (4 ml, 2,0 mmoles, 0,5 M en THF) a temperatura ambiente durante un periodo de 10 min bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=10:1), proporcionando el producto **10-2** (80 mg, 74,98%) en forma de polvos blancos. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (d, J=5,2Hz, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,06-1,81 (m, 5H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 4H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,96-0,92 (m, 3H), 0,69 (s, 3H).

Preparación de 10-3 y 10-4. El compuesto **10-2** (350 mg, 0,849 mmoles) se dividió mediante CFS, obteniendo **10-3** (82 mg) y **10-4** (94 mg) en forma de polvos blancos (rendimiento total: 50%). **RMN ¹H (^a10-3)** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (d, J=5,2Hz, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,05-0,95 (m, 38H), 0,68 (s, 3H). **RMN ¹H (10-4)** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (d, J=5,2Hz, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,05-0,95 (m, 38H), 0,68 (s, 3H).

Preparación de 10-5. A una solución de compuesto **10-1** (3,0 g, 7,76 mmoles) en un solvente mixto de EtOAc (20 ml) y EtOH (10 ml) se añadió Pd/C (33%, 1,0 g) bajo N₂. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H₂ varias veces. A continuación, la mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi) a 50°C durante 6 días. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (100 ml x 3). Los filtrados agrupados se concentraron a sequedad, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1), proporcionando **10-5** (1,7 g, 56%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 2,48-2,44 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,95-1,25 (m, 20H), 1,23 (s, 3H), 1,22-1,00 (m, 8H), 0,90-0,88 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,63-0,60 (m, 4H)

Preparación de 10-6. A una solución de **10-5** (550 mg, 1,41 mmoles) en THF seco (10 ml) se añadió bromuro de etinilmagnesio (28,2 ml, 14,1 mmoles) gota a gota a 0°C bajo N₂. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (80 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando **10-6** (380 mg, 64%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 1H), 1,97-1,48 (m, 14H), 1,47 (s, 3H), 1,29-1,26 (m, 7H), 1,24 (s, 3H), 1,23-0,94 (m, 7H), 0,93-0,92 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,62 (m, 4H)

Preparación de 10-6-Bz A una solución de **10-6** (250 mg, 0,60 mmoles) en piridina (3 ml) se añadió BzCl (168 mg, 1,2 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 12 horas. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con agua acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica agrupada se lavó con HCl 1 M (20 ml) y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=80:1), proporcionando **10-6-Bz** (200 mg, 64%) en forma de un sólido blanco.

Preparación de 10-8-Bz y 10-9-Bz El compuesto **10-6-Bz** (200 mg, 0,39 mmoles) se dividió mediante CFS, proporcionando **10-8-Bz** (80 mg, 40%) y **10-9-Bz** (70 mg, 35%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H: (10-8-Bz)** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,98 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,51-7,49 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,05-1,68 (m, 8H), 1,65 (s, 3H), 1,60-1,49 (m, 7H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,11 (m, 16H), 0,94-0,92 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,87 (s, 3H), 0,66-0,62 (m, 4H). **RMN ¹H: (10-9-Bz)** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,98 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,51-7,49 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 1H), 2,05-1,67 (m, 8H), 1,65 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 5H), 1,47 (s, 3H), 1,45-1,20 (m, 11H), 1,19-0,95 (m, 9 H), 0,94-0,92 (d, J=6,8 Hz), 0,87 (s, 3H), 0,66-0,62 (m, 4H)

Preparación de 10-8 A una solución de compuesto **10-8-Bz** (80 mg, 0,15 mmoles) en una mezcla de solventes de THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadió una solución de LiOH (180 mg, 7,55 mmoles) en H₂O (1,5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 días. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=8:1), proporcionando **10-8** (57 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 1H), 1,93-1,49 (m, 11H), 1,48 (s, 3H), 1,35-1,20 (m, 16H), 1,19-0,94 (m, 5H), 0,93-0,92 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,62 (m, 4H)

Preparación de 10-9 A una solución de compuesto **10-9-Bz** (70 mg, 0,14 mmoles) en una mezcla de solventes de THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadió una solución de LiOH (168 mg, 7,00 mmoles) en H₂O (1,5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 días. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=8:1), proporcionando **10-9** (53 mg, 91%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 1H), 1,93-1,49 (m, 11H), 1,48 (s, 3H), 1,29-0,94 (m, 21H), 0,93-0,92 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,80 (s, 3H), 0,65-0,62 (m, 4H)

5 **Preparación de 10-7.** A una solución de **10-5** (550 mg, 1,41 mmoles) en THF seco (10 ml) se añadió bromuro de vinilmagnesio (9,87 ml, 9,87 mmoles) gota a gota a 0°C bajo N₂. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando **10-7** (300 mg, 51%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,93-5,86 (m, 1H), 5,20-5,16 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,05-5,02 (d, J=10,8 Hz, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 4H), 1,51-1,20 (m, 20H), 1,19-1,00 (m, 8H), 0,91-0,89 (d, J=6 Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,64-0,60 (m, 4H)

15 **Preparación de 10-7-Bz.** A una solución de **10-7** (220 mg, 0,53 mmoles) en piridina (3 ml) se añadió BzCl (150 mg, 1,06 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 12 horas. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se refrescó con agua acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica agrupada se lavó con HCl 1 M (30 ml) y solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=80:1), proporcionando **10-7-Bz** (150 mg, 54%) en forma de un sólido blanco.

25 **Preparación de 10-10-Bz y 10-11-Bz.** El compuesto **10-7-Bz** (190 mg, 0,37 mmoles) se dividió mediante CFS, proporcionando **10-10-Bz** (75 mg, 39%) y **10-11-Bz** (70 mg, 37%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H: (10-10-Bz)** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,97 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=8,0 Hz, 2H), 5,93-5,86 (dd, J₁=11,2 Hz, J₂=17,2 Hz, 1H), 5,21-5,16 (d, J=17,6 Hz, 1H), 5,05-5,02 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,05-1,75 (m, 8H), 1,65-1,27 (m, 19 H), 1,26 (s, 3H), 1,25-0,93 (m, 10 H), 0,91-0,90 (d, 6,0 Hz, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,70-0,64 (m, 4H). **RMN ¹H: (10-11-Bz)** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,97 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,42-7,38 (t, J=8,0 Hz, 2H), 5,93-5,86 (dd, J₁=10,8 Hz, J₂=17,6 Hz, 1H), 5,20-5,16 (d, J=17,2 Hz, 1H), 5,05-5,02 (d, J=10,4 Hz, 1H), 2,05-1,75 (m, 8H), 1,65-1,27 (m, 10 H), 1,26 (s, 3H), 1,25-0,93 (m, 10 H), 0,91-0,90 (d, 6,4 Hz, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,70-0,64 (m, 4H)

30 **Preparación de 10-10.** A una solución de compuesto **10-10-Bz** (75 mg, 0,14 mmoles) en un solvente mixto de THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadió una solución de LiOH (168 mg, 7,0 mmoles) en H₂O (1,5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 días. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=8:1), proporcionando **10-10** (55 mg, 94%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 5H), 1,55-1,20 (m, 18H), 1,19-0,81 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H)

40 **Preparación de 10-11-Bz.** A una solución de compuesto **10-11-Bz** (70 mg, 0,13 mmoles) en un solvente mixto de THF (3 ml) y MeOH (1,5 ml) se añadió una solución de LiOH (168 mg, 7,0 mmoles) en H₂O (1,5 ml). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 días. La CCF mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=8:1), proporcionando **10-11** (49 mg, 91%) en forma de un sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 5H), 1,55-1,20 (m, 18H), 1,19-0,81 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H)

50 **Preparación de 10-22 y 10-23.** A una solución de **10-14** (550 mg, 1,27 mmoles) en THF (10 ml) se añadió NaH (254 mg, 6,36 mmoles) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió CH₃I (127 mg, 0,770 mmoles) gota a gota a la mezcla. Se llevó a cabo un seguimiento de la reacción mediante CCF. Tras 1 h, se añadieron 127 mg de CH₃I en dos partes. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=15/1), proporcionando **10-14** en forma de unos polvos blancos. Las parejas diastereoméricas se separaron mediante CFS prep., proporcionando **10-22** (130 mg, 22,9%) en forma de sólido blanco y **10-23** (135 mg, 23,8%) en forma de unos polvos blancos. **RMN ¹H (10-22):** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,04 (br, 1H), 2,44-2,40 (d, 1H, J=13,6 Hz), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,86-1,64 (m, 5H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,52-1,23 (m, 9H), 1,17-1,05 (m, 11H), 1,04-0,98 (m, 4H), 0,95-0,93 (d, 4H, J=6,8 Hz), 0,68 (s, 3H). **RMN ¹H (10-23):** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 1H), 3,61 (t, 2H, J=6,0 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,04 (br, 1H), 2,44-2,40 (d, 1H, J=12,8 Hz), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,86-1,64 (m, 5H), 1,57-1,25 (m, 12H), 1,16-0,93 (m, 17H), 0,68 (s, 3H).

65 **Preparación de 10-17.** Una mezcla de **10-22** (100 mg, 0,224 mmoles) y Pd/C (50 mg, cat.) en EtOAc (10 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (40 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=15/1, proporcionando **10-17** (68,4 mg, 68,1%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (10-17) (400 MHz, CDCl₃), δ 3,62-3,58 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,07 (br, 1H), 1,97-1,93 (d, 1H, J=12,8 Hz), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 5H), 1,50-1,43 (m, 3H), 1,37-1,23 (m, 12H), 1,16-0,97 (m, 10H), 0,93-0,91 (d, 1H, J=6,0 Hz), 0,80(s, 3H), 0,68-0,64 (m, 3H).

5 **Preparación de 10-19.** Una mezcla de **10-23** (100 mg, 0,224 mmoles) y Pd/C (50 mg, cat.) en EtOAc (10 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (40 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=15/1, proporcionando **10-19** (68,6 mg, 68,3%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (10-19) (400 MHz, CDCl₃), δ 3,60 (t, 2H, J=6,0 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,07 (br, 1H), 1,97-1,94 (d, 1H, J=12,8 Hz), 1,81-1,57 (m, 6H), 1,54-1,43 (m, 4H), 1,36-1,22 (m, 12H), 1,16-0,97 (m, 10H), 0,92-0,91 (d, 1H, J=6,0 Hz), 0,80(s, 3H), 0,68-0,61 (m, 3H).

15 **Preparación de 10-7.** A una solución de **10-6** (60 mg, 0,14 mmol) en EtOAc (2 ml) se añadió cat. Lindlar (24 mg). A continuación, la mezcla se agitó bajo hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=10:1), proporcionando el producto puro **10-7** (26 mg, 43,0%) en forma de polvos blancos. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 5,93-5,85 (m, 1H), 5,20-5,16 (d, J=17,2Hz, 1H), 5,05-5,02 (d, J=10,8Hz, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 4H), 1,55-1,36 (m, 11H), 1,35-1,27 (m, 9H), 1,26-0,97 (m, 8H), 0,96-0,89 (m, 3H), 0,81 (s, 3H), 0,68-0,62 (m, 4H).

20 **Preparación de compuesto 10-12.** A una solución de **10-1** (50 mg, 0,13 mmoles) en THF (2 ml), se añadió gota a gota solución de bromuro de vinilmagnesio (1 mmol, 1 M en THF, 1 ml) a -50°C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La CCF (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) mostró que la reacción se había completado; la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (10 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=15:1), proporcionando **10-12** (27 mg, 54%) en forma de polvos blancos. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 5,94-5,86 (m, 1H), 5,30 (d, J=5,2Hz, 1H), 5,19 (d, J=17,2Hz, 1H), 5,04 (d, J=10,4Hz, 1H), 2,42 (d, J=12,8Hz, 1H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,80-1,61 (m, 4H), 1,56-1,37 (m, 10H), 1,27 (s, 3H), 1,18-1,13 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,10-1,04 (m, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,00-0,95 (m, 2H), 0,92 (d, J=6,4Hz, 3H), 0,67 (s, 3H).

25 **Preparación de 10-12A y 10-12B.** El compuesto **10-12** (350 mg, 0,84 mmoles) se dividió mediante CFS, proporcionando **10-12A** (160 mg) y **10-12B** (110 mg) en forma de un sólido blanco (rendimiento total: 77%). RMN ¹H (10-12-A): (400 MHz, CDCl₃) δ 5,94-5,86 (m, 1H), 5,30 (d, J=5,2Hz, 1H), 5,19 (d, J=17,2Hz, 1H), 5,04 (d, J=10,4Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,05-0,85 (m, 36H), 0,67 (s, 3H), RMN ¹H (10-12-B): (400 MHz, CDCl₃) δ 5,94-5,86 (m, 1H), 5,30 (d, J=5,2Hz, 1H), 5,19 (d, J=17,2Hz, 1H), 5,04 (d, J=10,4Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,05-0,85 (m, 36H), 0,67 (s, 3H).

35 **Preparación de compuesto 10-13.** A una solución de **10-12** (500 mg, 1,21 mmoles) en THF (5 ml) se añadió 9-BBN (24,2 ml, 12,1 mmoles) gradualmente a 0°C bajo protección de N₂. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió solución acuosa al 10% de NaOH (10 ml) y H₂O₂ al 30% (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de Na₂S₂O₃ (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante pre-HPLC, proporcionando **10-13** (100 mg, 19,2%) en forma de sólido blanco. RMN ¹H: (300 MHz, CD₃OD) δ 5,32 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,70 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,51-2,35 (m, 1H), 2,14-1,84 (m, 4H), 1,82-1,26 (m, 16H), 1,24-1,10 (m, 7H), 1,08-1,00 (m, 7H), 1,00-0,93 (m, 4H), 0,73 (s, 3H).

40 **Preparación de compuesto 10-14.** A una solución de **10-13** (50 mg, 0,11 mmoles) en THF (5 ml) se añadió NaH (13,2 mg, 0,55 mmoles) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió CH₃I (78 mg, 0,55 mmoles) gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa de NH₄Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=5: 1), proporcionando **10-14** (13 mg, 25,2%) en forma de polvos blancos. RMN ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ 5,23 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,54 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,38-2,34 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 3H), 1,74-1,58 (m, 5H), 1,52-1,19 (m, 14H), 1,10 (s, 3H), 1,09-1,05 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,91 (s, 3 H), 0,87 (d, J= 6,4 Hz, 3H), 0,61 (s, 3H).

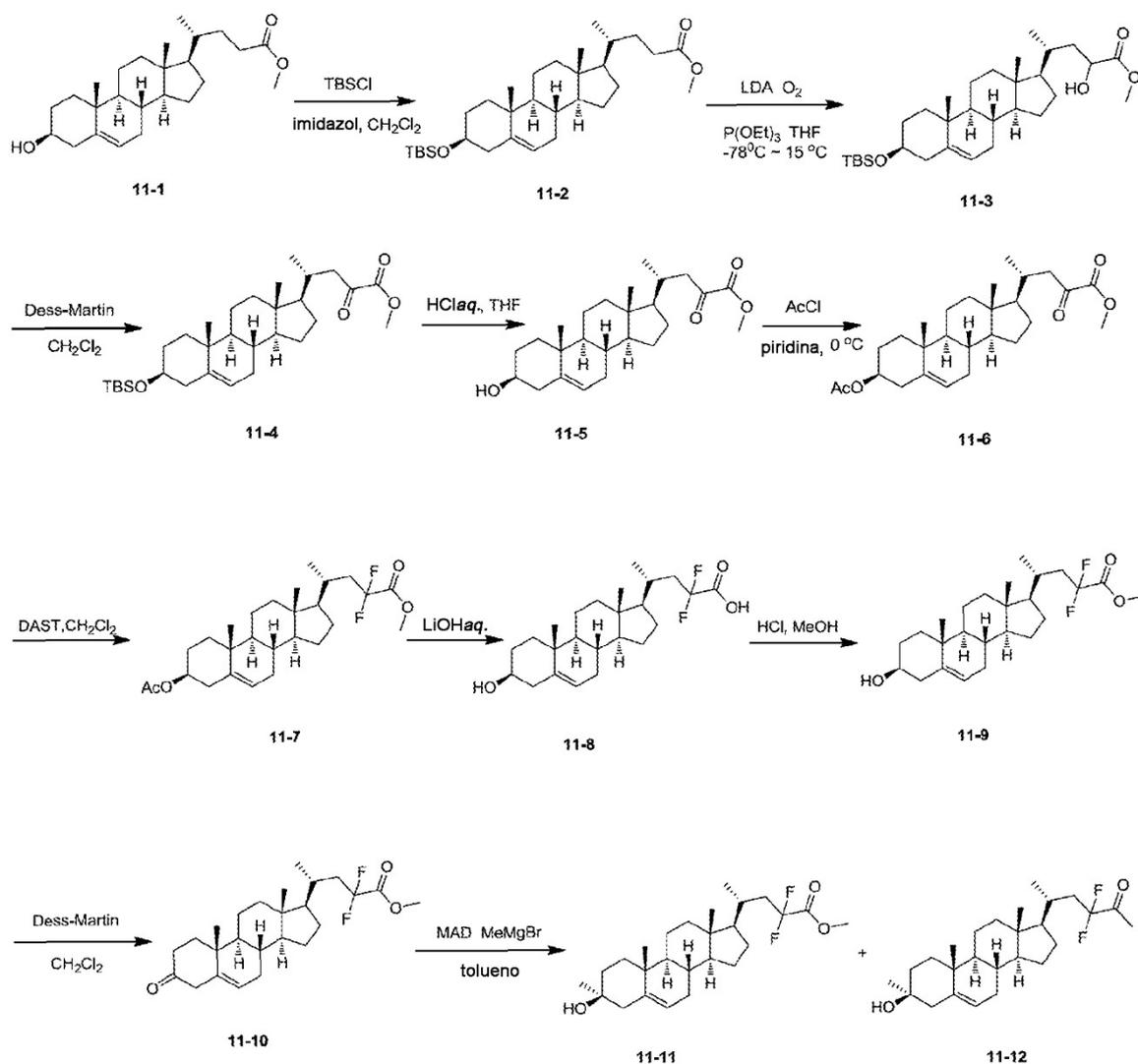
45 **Preparación de 10-20 y 10-21.** El producto en bruto **10-13** se lavó con EtOAc (30 ml), proporcionando la pareja diastereomérica (900 mg, 53,9%) en forma de un sólido blanco. La mezcla (400 mg) se separó mediante CFS, proporcionando **10-20** (30 mg, 4,0%) en forma de sólido blanco y **10-21** (68 mg, 9,2%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (10-20): (400 MHz, metanol-*d*4) δ 5,28 (s, 1H), 3,69 (t, 2H, J=7,2 Hz), 2,42-2,39 (d, 1H, J=11,6 Hz), 2,04-1,90 (m, 5H), 1,78-1,28 (m, 17H), 1,17-1,02 (m, 12H), 0,95-0,93 (d, 4H, J=6,8 Hz), 0,71 (s, 3H). RMN ¹H (10-21): (400 MHz, metanol-*d*4) δ 5,28 (s, 1H), 3,68 (t, 2H, J=7,2 Hz), 2,42-2,39 (d, 1H, J=11,6 Hz), 2,04-1,90 (m, 5H), 1,78-1,28 (m, 16H), 1,18-0,98 (m, 13H), 0,95-0,93 (d, 4H, J=7,0 Hz), 0,71 (s, 3H).

Preparación de 10-16. Una mezcla de **10-20** (20 mg, 0,046 mmoles) y Pd/C (20 mg, cat.) en EtOAc (5 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=5/1, proporcionando **10-16** (7,6 mg, 39,3%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (**10-16**) (400 MHz, metanol- d_4), δ 3,70 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 2,01-1,98 (d, 1H, $J=12,4$ Hz), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 5H), 1,53-1,39 (m, 5H), 1,35-0,99 (m, 22H), 0,96-0,94 (d, 4H, $J=6,4$ Hz), 0,84 (s, 3H), 0,70-0,66 (m, 4H).

Preparación de 10-18. Una mezcla de **10-21** (20 mg, 0,092 mmoles, 1,0 eq.) y Pd/C (20 mg, cat.) en EtOAc (5 ml) se hidrogenó bajo 50 psi de hidrógeno durante 48 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc=5/1, proporcionando **10-18** (12,9 mg, 32,1%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (**10-18**) (400 MHz, metanol- d_4), δ 3,68 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 1,99-1,96 (d, 1H, $J=12,4$ Hz), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 5H), 1,52-1,41 (m, 5H), 1,37-0,97 (m, 22H), 0,94-0,92 (d, 4H, $J=6,4$ Hz), 0,82 (s, 3H), 0,67-0,65 (m, 4H).

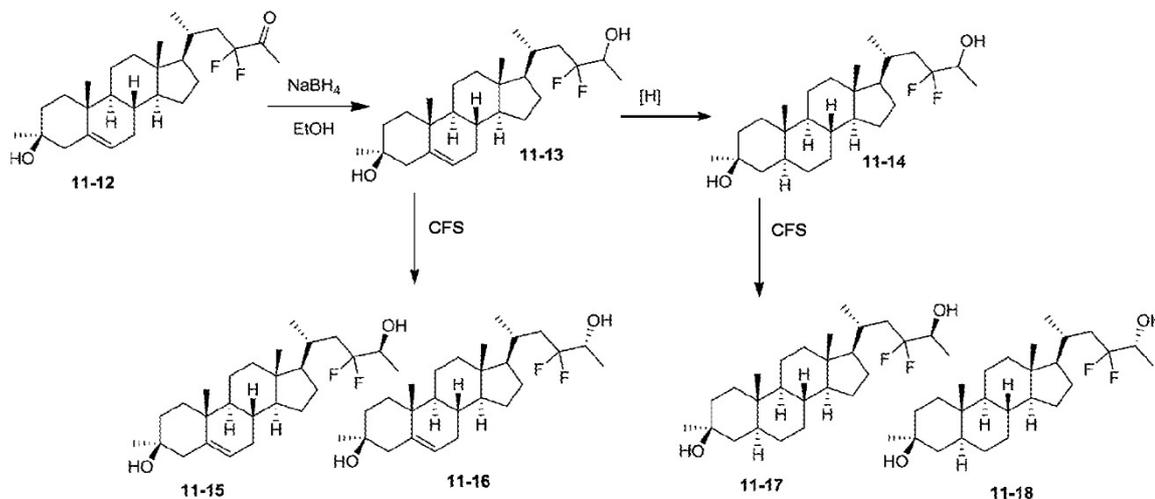
15 Ejemplo 11.

(a)

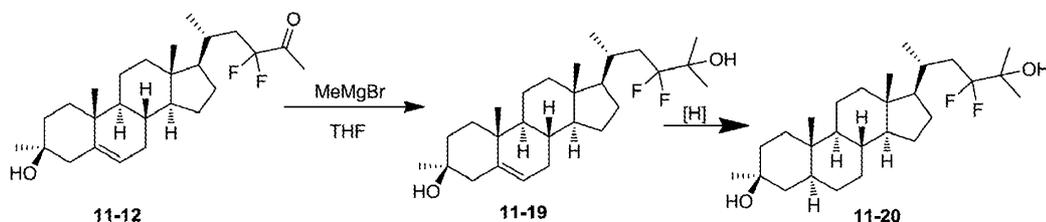


20

(b)



(c)



5

10

Preparación de compuesto 11-2. A una solución de compuesto en bruto **11-1** (30 g, 77 mmoles) en diclorometano (200 ml) se añadió imidazol (10,4 g, 154 mmoles) y *tert*-butilclorodimetilsilano (13,8 g, 92 mmoles). La mezcla se agitó a continuación a 15°C durante 16 h. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=150:1 a 80:1), proporcionando el producto en bruto de **11-2** (38 g, 98%) en forma de sólido blanco.

15

Preparación de compuesto 11-3. A una solución de diisopropilamina (34,3 g, 340 mmoles) en THF (1 l) se añadió butil-litio (136 ml, 340 mmoles, 2,5 M en hexano) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C . A continuación, la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos y después a 25°C durante 10 minutos y finalmente a -78°C durante 10 minutos. A continuación, se añadió una solución de compuesto en bruto **11-2** (34 g, 68 mmoles) en THF (100 ml) y se agitó durante 1 h a -78°C . A la mezcla seguidamente se añadió fosfito de trietilo (22,6 g, 136 mmoles), la mezcla seguidamente se agitó bajo una atmósfera de oxígeno durante 3 h a -78°C y después durante 16 h a 25°C . A la mezcla se añadió seguidamente cloruro amónico (aq.). Se separó la capa orgánica, se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 3:1), proporcionando el producto en bruto de **11-3** (10 g, 28%) en forma de sólido amarillo.

20

25

Preparación de compuesto 11-4. A una solución de **11-3** en bruto (10 g, 19 mmoles) en diclorometano (100 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (16 g, 38 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se mezcló la mezcla a 30°C durante 3 h. A la mezcla seguidamente se añadió una solución mixta de bicarbonato sódico y tiosulfato sódico en agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró bajo vacío, proporcionando el compuesto en bruto **11-4** (5,9 g, 59%) en forma de sólido blanco.

30

Preparación de compuesto 11-5. A una solución de producto en bruto **11-4** (5,9 g, 11 mmol) en THF (60 ml) se añadió ácido clorhídrico (aq., 6 ml, 6 mmoles, 1 M). La mezcla se agitó a 15°C durante 16 h. A la mezcla se añadió seguidamente bicarbonato sódico (aq.). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo vacío, proporcionando el producto en bruto **11-5** (3,2 g, rendimiento: 70%) en forma de sólido blanco.

35

Preparación de compuesto 11-6. A una solución de producto en bruto **11-5** (3,2 g, 7,9 mmoles) en piridina (50 ml), se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,5 g, 19 mmoles) a 0°C monitorizando mediante CCF hasta completar la reacción. A la mezcla seguidamente se añadió agua, y se concentró bajo vacío. Al residuo se añadió agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=100:1), proporcionando el producto en bruto **11-6** (2,8 g, 79%) en forma de sólido blanco.

40

Preparación de compuesto 11-7. A una solución de producto en bruto **11-6** (2,8 g, 6,3 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (8 g, 50 mmoles) a 0°C gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó durante 16 h a 30°C. Seguidamente la mezcla se añadió a bicarbonato sódico (aq.). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=100:1 a 33:1), proporcionando el producto en bruto **11-7** (2 g, 68%) en forma de sólido blanco.

Preparación de compuesto 11-8. A una solución de producto en bruto **11-7** (2 g, 4,2 mmoles) en THF (10 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (900 mg, 21 mmoles) en agua (10 ml) y después se añadió metanol (5 ml). A continuación, la mezcla se agitó a 30°C durante 16 h. Seguidamente la mezcla se concentró bajo vacío. Al residuo se añadió agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío, proporcionando **11-8** (1,5 g, 85) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, metanol-d₄) δ 5,34 (d, J=5,2Hz, 1H), 3,45-3,35(m, 1H), 2,30-2,10(m, 3H), 2,10-1,68(m, 7H), 1,68-1,44(m, 6H), 1,35-1,28(m, 2H), 1,28-1,12(m, 3H), 1,12-0,98(m, 8H), 0,74(s, 3H).

Preparación de compuesto 11-9. A una solución de **11-8** (1 g, 2,4 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico (5 ml, 4 M en metanol). La mezcla se agitó a 30°C durante 15 minutos. Se añadió bicarbonato sódico (aq.) hasta pH=7. A continuación, la mezcla se concentró bajo vacío. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró bajo vacío, se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 5:1), proporcionando **11-9** (970 mg, 93%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (d, J=5,2Hz, 1H), 3,87(s, 3H), 3,60-3,48(m, 1H), 2,32-2,15(m, 2H), 2,10-1,95(m, 2H), 1,95-1,70(m, 5H), 1,65-1,40(m, 8H), 1,30-0,90(m, 13H), 0,70(s, 3H).

Preparación de compuesto 11-10. A una solución de **11-9** en bruto (0,97 g, 19 mmoles) en diclorometano (100 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (2,3 g, 38 mmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se mezcló la mezcla a 30°C durante 3 h. A la mezcla seguidamente se añadió una solución mixta de bicarbonato sódico y tiosulfato sódico en agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró bajo vacío, proporcionando el compuesto en bruto **11-10** (1 g, 100%) en forma de aceite amarillo.

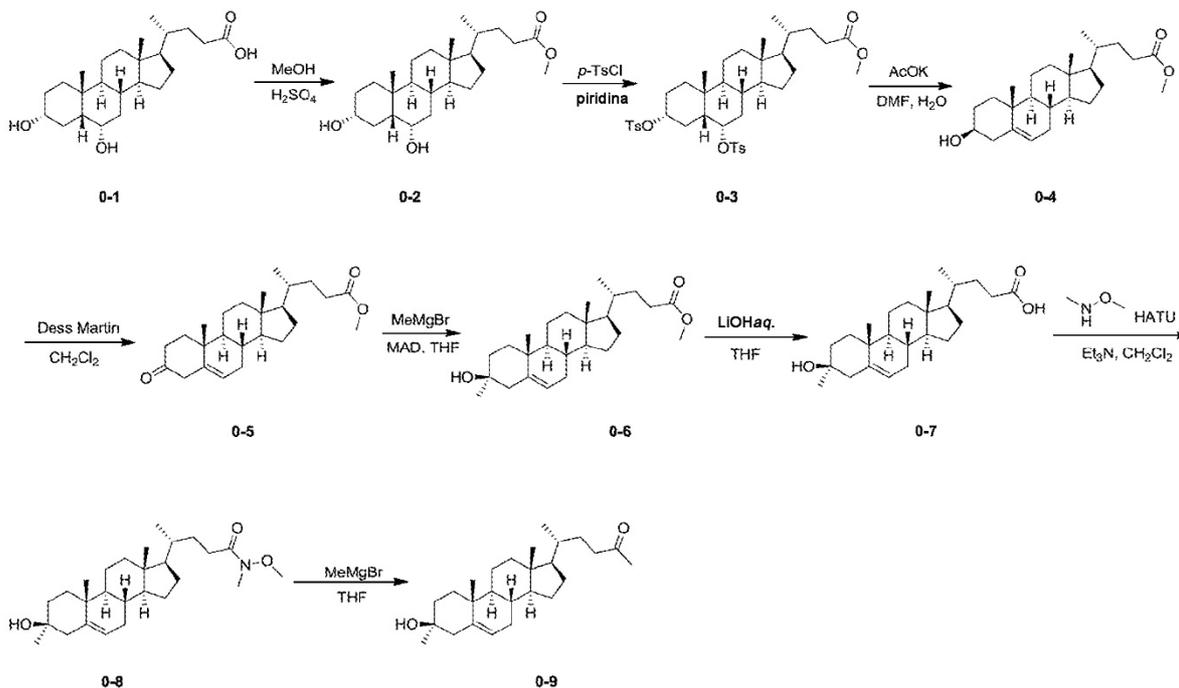
Preparación de compuestos 11-11 y 11-12. A una solución de hidroxitolueno butilado (3,1 g, 14,2 mmoles) en tolueno (20 ml) se añadió Me₃Al (3,6 ml, 7,2 mmoles, 2 M en tolueno) a 15°C. A continuación, la mezcla se agitó a 15°C durante 30 minutos. Una solución de **11-11** (0,9 g, 2,4 mmoles) en tolueno (5 ml) se añadió a -78°C. A continuación, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. A continuación, se añadió bromuro de metilmagnesio (2,4 ml, 7,2 mmoles, 3 M en éter) a -78°C. La mezcla seguidamente se agitó a -78°C durante 1 hora. A continuación, a la mezcla se añadió cloruro amónico (aq.) y se filtró. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica agrupada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró bajo vacío, se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=20:1 a 10:1), proporcionando 240 mg de producto en bruto **11-11** (rendimiento: 28%) y 210 mg de producto en bruto **11-12** (rendimiento: 25%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 5,33-5,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,50-0,75 (m, 33H), 0,70 (s, 3H). **RMN ¹H:** (400 MHz, CDCl₃) δ 5,35-5,27 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-0,75 (m, 32H), 0,70 (s, 3H).

Preparación de compuesto 11-13. A una solución de **11-12** (70 mg, 0,16 mmoles) en etanol (2 ml) se añadió borohidruro sódico (100 mg, 2,6 mmoles) a 15°C. La mezcla se agitó a 15°C durante 30 minutos. A continuación, a la mezcla se añadió cloruro amónico (aq.) y se concentró bajo vacío. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró bajo vacío y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 8:1), proporcionando **11-13** (40 mg, 57%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, metanol-d₄) δ 5,35-5,28 (m, 1H), 3,88-3,68 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,18-1,22 (m, 20H), 1,19 (d, J=6,0Hz, 3H), 1,18-1,14 (m, 1H), 1,11-1,08 (m, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02-0,95 (m, 1H), 0,76 (s, 3H).

Preparación de compuestos 11-15 y 11-16. El compuesto **11-13** (30 mg, 0,071 mmoles) se dividió mediante CFS, obteniendo **11-15** (1,2 mg) y **11-16** (14,7 mg) en forma de polvos blancos (rendimiento total: 90%). **RMN ¹H (11-15):** (400 MHz, MeOD) δ 5,32 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,20-1,57 (m, 11H), 1,52-0,85 (m, 23H), 0,78 (s, 3H). **RMN ¹H (11-16):** (400 MHz, MeOD) δ 5,32 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,20-1,45 (m, 15H), 1,40-0,85 (m, 20H), 0,78 (s, 3H).

Preparación de compuesto 11-19. A una solución de **11-12** (70 mg, 0,16 mmoles) en THF (2 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (1 ml, 3 mmoles, 3 M en éter) a -78°C. La mezcla se agitó a 15°C durante 30 minutos. A continuación, a la mezcla se añadió cloruro amónico (aq.) y se concentró bajo vacío. Al residuo se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró bajo vacío y se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 8:1), proporcionando **11-19** (39 mg, 55%) en forma de sólido blanco. **RMN ¹H:** (400 MHz, metanol-d₄) δ 5,33-5,28 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,12-1,70 (m, 17H), 1,23 (s, 6H), 1,20-1,12 (m, 3H), 1,10 (d, J=6,4Hz, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,03-0,91 (m, 2H), 0,76 (s, 3H).

Ejemplo 12. Preparación de intermediario 0-9



5 **Preparación de 0-2.** A una solución de compuesto **0-1** (100 g, 255 mmoles, 1,0 eq.) en MeOH seco (500 ml) se añadió H_2SO_4 concentrado (14 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche y después se hasta la temperatura ambiente. La mezcla se refrescó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (0,5 l) y después se evaporó para eliminar el MeOH. La mezcla del residuo se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron, proporcionando (100 g de producto en bruto, 96%) en forma de polvos blanquecinos. **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 4,09-4,02 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1 H), 1,91-1,55 (m, 10H), 1,52-1,02 (m, 14H), 0,95-0,88 (m, 6 H), 0,62 (s, 3 H).

15 **Preparación de 0-3.** A una solución de compuesto **0-2** (250 g, 615 mmoles, 1,0 eq) en piridina seca (0,8 l) se añadió una solución de TsCl (352 g, 1.844 mmoles, 3,0 eq) en piridina seca (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron trozos de hielo gradualmente a la mezcla y el sólido precipitado se filtró y se lavó con solución acuosa al 10% de HCl (400 ml x 3) y agua (400 ml x 2) y después se evaporó a sequedad, proporcionando producto en bruto (500 g, en bruto) en forma de unos polvos blanquecinos que se utilizaron para la etapa siguiente directamente.

20 **Preparación de 0-4.** Una mezcla de compuesto **0-3** (250 g, en bruto), CH_3COOK (24 g, 245 mmoles, 0,77 eq), agua (150 ml) y DMF (900 ml) se calentó bajo reflujo durante 24 h. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, añadiendo gradualmente trozos de hielo. El sólido precipitado se separó mediante filtración y se lavó con agua (100 ml x 2). El sólido en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EtOAc=8/1), proporcionando el compuesto **0-4** (40 g, rendimiento de 34,3% en dos etapas) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32-5,38 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,47-3,57 (m, 1H), 2,16-2,41 (m, 4H), 1,93-2,04 (m, 2H), 1,74-1,92 (m, 4H), 1,30-1,59 (m, 9H), 0,90-1,19 (m, 12H), 0,68 (s, 3H)

30 **Preparación de 0-5.** A una solución de compuesto **0-4** (33 g, 85 mmoles, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 seco (700 ml) se añadió Dess-Martin (72 g, 170 mmoles, 2,0 eq) en partes a 0°C . A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF (PE: EA=3: 1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa saturada de $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3=1:3$ (250 ml). La fase orgánica se lavó con solución hipersalina (200 ml x 2) y se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó, proporcionando el producto deseado (35 g, en bruto), que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 **Preparación de 0-6.** A una solución de MAD (0,42 mmoles, 3,0 eq) en tolueno, recién preparada mediante la adición de una solución de Me_3Al (210 ml, 0,42 mmoles, 2 M en hexano) a una solución bajo agitación de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (185 g, 0,84 moles) en tolueno (200 ml) seguido de agitación durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución de **0-5** (54 g, 0,14 mmoles, 1,0 eq) en tolueno (200 ml) a -78°C bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (140 ml, 0,42 moles, 3,0 eq., 3 M en éter) a -78°C . La mezcla de reacción se calentó a -40°C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. La

CCF (PE: EA=3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se evaporó, proporcionando producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con PE EA=10:1), proporcionando la diana pura (30 g, 53%) en forma de polvos blancos. **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,29 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 3H), 1,85-1,68 (m, 4H), 1,59-1,40 (m, 8H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 11H), 0,93-0,91 (m, 4H), 0,67 (s, 3H).

Preparación de 0-7. A una solución de compuesto **0-6** (30,0 g, 74,51 mmoles) en THF/ H_2O (800 ml, 1/1) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (17,51 g, 417,28 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La CCF (PE/EA=2/1) mostró que el compuesto **0-6** se había consumido por completo. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua (2 l) y después se acidificó a pH=4 con solución acuosa 1 M de HCl. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó al vacío, proporcionando el producto compuesto **0-7** (33 g, en bruto) en forma de sólido blanquecino. **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,87-1,71 (m, 5H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 8H), 1,17-1,09 (m, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,95-0,93 (m, 4H), 0,68 (s, 3H).

Preparación de 0-8. Una mezcla de compuesto **0-7** (32,0 g, 82,35 mmoles), N,O-dimetilhidroxilamina (16,07 g, 164,70 mmoles), HATU (37,57 g, 98,82 mmoles) y Et_3N (46,0 ml, 329,40 mmoles) en 500 ml de CH_2Cl_2 anhidro se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La CCF mostró que se había completado la reacción. A continuación, se añadió CH_2Cl_2 a la mezcla y la solución resultante se lavó con agua, solución acuosa 1 N de HCl, solución acuosa saturada de NaHCO_3 y solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante gel de sílice (PE:EtOAc=10:1 a 3:1), proporcionando el compuesto diana **0-8** (17,0 g, rendimiento: 47,8%) en forma de sólido blanquecino. **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,29 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,47-2,29 (m, 3H), 2,04-1,68 (m, 7H), 1,60-1,43 (m, 7H), 1,38-1,30 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 6H), 1,03-0,91 (m, 8H), 0,68 (s, 3H).

Preparación del intermediario clave 0-9. A una solución de compuesto **0-8** (17,0 g, 39,38 mmoles) en 300 ml de THF anhidro se añadió gota a gota MeMgBr (65,6 ml, 196,92 mmoles, 3 M en éter) bajo N_2 a 0°C . Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La CCF mostró que se había completado la reacción. A continuación, se añadió lentamente solución acuosa saturada de NH_4Cl a la mezcla a 0°C ; seguidamente la mezcla se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (2*200 ml), se lavaron las capas orgánicas con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron en gel de sílice (PE: EtOAc=20:1 a 6:1), proporcionando el compuesto diana **0-9** (11,0 g, rendimiento: 72%) en forma de sólido blanco. **RMN ^1H :** (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 3H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 5H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,31-1,11 (m, 7H), 1,08-0,91 (m, 8H), 0,68 (s, 3H).

Métodos de ensayo

Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse utilizando diversos ensayos in vitro e in vivo descritos en la literatura; se describen posteriormente ejemplos de ellos.

Los ejemplos siguientes se proporcionan a fin de ilustrar la actividad biológica de los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en la presente memoria y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos del alcance de la invención.

Potenciación de NMDA

Se evaluó la potenciación de NMDA utilizando la fijación de membranas de célula completa con células de mamífero que expresaban receptores de NMDA, o utilizando una abrazadera de voltaje de dos electrodos (TEVC, por sus siglas en inglés) en oocitos de *Xenopus laevis* que expresaban receptores de NMDA.

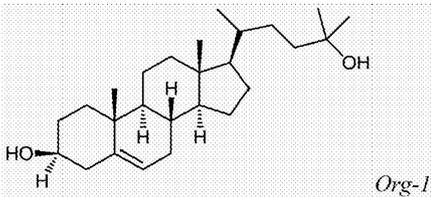
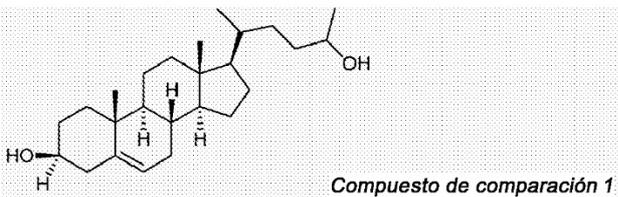
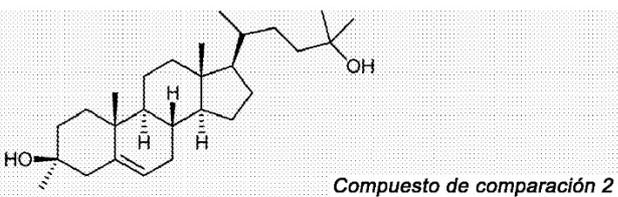
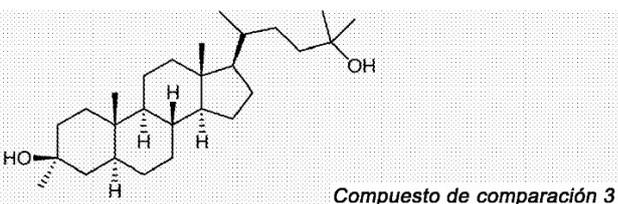
Fijación de membrana de célula completa en células de mamífero

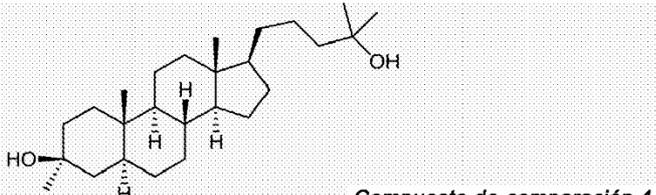
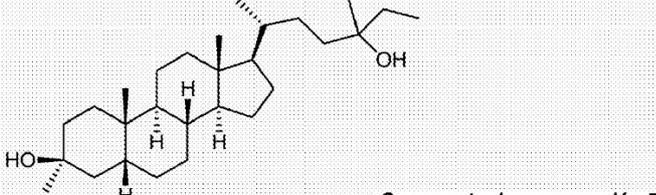
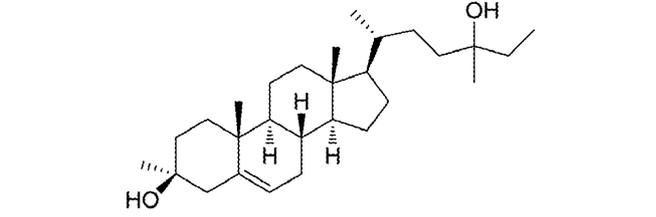
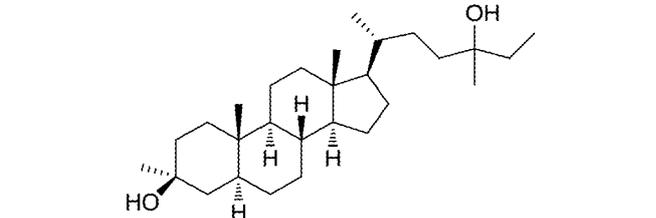
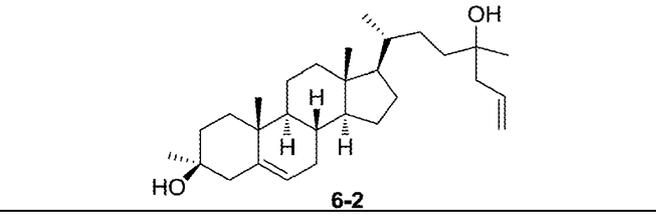
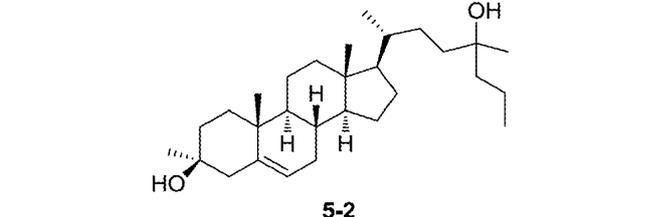
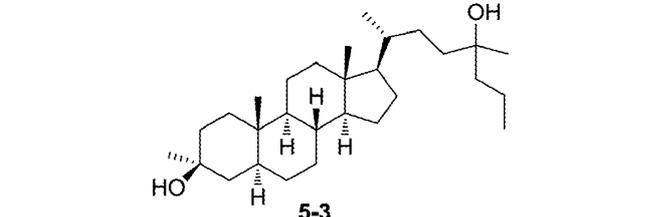
Se utilizó la técnica de fijación de membrana de célula completa para investigar los efectos de compuestos (0,1 mM y 1,0 mM) sobre el receptor de NMDA (subunidades GRIN1/GRIN2A) expresado en células HEK. Se grabó el pico de NMDA/glicina y las corrientes de estado estacionario a partir de células establemente transfectadas que expresaban el receptor de NMDA y se investigaron los efectos moduladores de los ítems de ensayo sobre dichas corrientes. Se muestran los resultados en la Tabla 1.

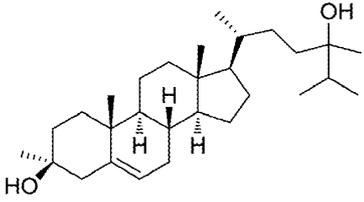
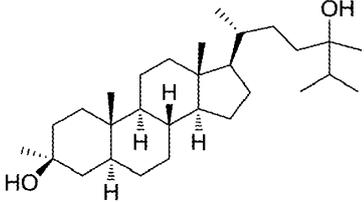
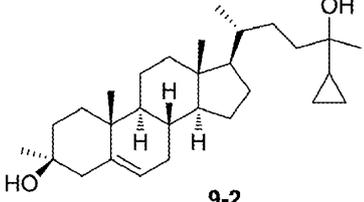
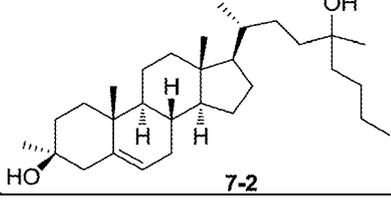
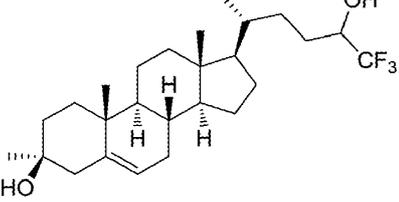
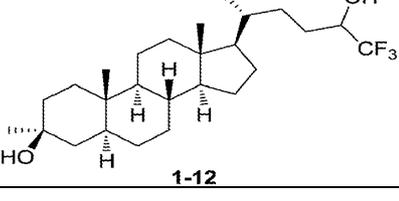
Las células se transfectaron establemente con GRIN1 humano (variante NR1-3). Estas células se transfectaron transitoriamente (LipofectamineTM) con ADNc de GRIN2A y ADNc de antígeno de CD8 (pLeu). Aproximadamente 24-72 horas después de la transfección, se añadió 1 μl de Dynabeads M-45 CD8 para identificar las células transfectadas con éxito (Jurman et al., *Biotechniques* (1994) 17:876-881). Las células se cultivaron sucesivamente hasta una confluencia de 50-80%. Las células se sembraron en cubreobjetos recubiertos con poli-L-lisina cubiertos con medio de cultivo completo en una placa de cultivo de 35 mm. Las agrupaciones confluyentes de células se acoplaron eléctricamente (Pritchett et al., *Science* (1988), 242:1306-8). Debido a que las respuestas en células distantes no presentan un voltaje adecuadamente fijado y debido a incertidumbres sobre el grado de acoplamiento (Verdoorn et

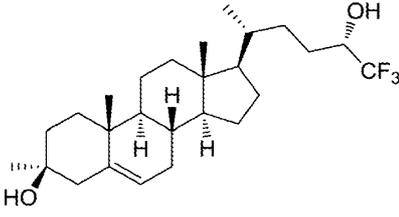
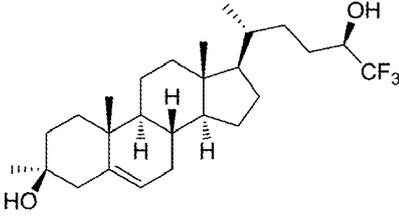
al., Neuron (1990), 4:919-28), se cultivaron las células a una densidad que permitió la medición de células individuales (sin conexiones visibles a las células vecinas). Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ (humedad rel.: aproximadamente 95%). Las células se mantuvieron continuamente y subcultivaron en matraces de cultivo estéril que contenía una mezcla 1:1 de medio de Eagle modificado por Dulbecco y mezcla de nutrientes F-12 (1x líquido D-MEM/F-12, con L-glutamina) complementado con suero de feto bovino al 9% y solución de penicilina/estreptomicina al 0,9%. El medio completo se complementó con 3,0 µg/ml de puomicina.

Se midieron las corrientes de célula completa con amplificadores EPC-10 de HEKA utilizando el software PatchMaster. Las placas de cultivo celular para los registros se colocaron en el soporte de placas del microscopio y se perfundieron continuamente (1 ml/min) con "solución de baño" (NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, hepes 10 Mm, D-glucosa 10 mM, pH (NaOH) 7,4). Todas las soluciones aplicadas a las células, incluyendo la solución de pipeta se mantuvieron a temperatura ambiente (19°C a 30°C). Tras la formación de un sello Gigaohm entre los electrodos del parche y las células HEK 293 individuales transfectadas (intervalo de resistencia de la pipeta: 2,5 MΩ - 6,0 MΩ; intervalo de resistencia del sello: >1 GΩ), se rompió la membrana celular que cruzaba la punta de pipeta para garantizar el acceso eléctrico al interior celular (configuración de parche de célula completa). En este punto, se cambia la solución de baño a "solución de baño de NMDA" (NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, HEPES 10 mM, D-glucosa 10 mM, Cremophore 0,02%, pH (NaOH) 7,4). Se midieron las corrientes hacia el interior de NMDA tras la aplicación de NMDA 30 µM (y glicina 5,0 µM) en células fijadas en parche (2 aplicaciones) durante 5 s. Las células con fijación del voltaje a un potencial de fijación de -80 mV. Para el análisis de los artículos de ensayo, se estimularon los receptores de NMDA con NMDA 30 µM y glicina 5,0 µM tras la preincubación secuencial de concentraciones crecientes del artículo de ensayo. La duración de la preincubación fue de 30 s. La duración de la estimulación fue de 5 s. Los artículos de ensayo se disolvieron en DMSO para formar soluciones madre de 0,1 mM y 1 mM. Los artículos de ensayo se diluyeron a 0,1 µM y 1 µM en "solución de baño de NMDA". Se sometieron a ensayo en cada célula ambas concentraciones de los artículos de ensayo. Se aplicó la misma concentración por lo menos tres veces o hasta alcanzar la amplitud de la corriente de estado estacionario. Cada día se sometió a ensayo una célula con PREGS 50 µM (control positivo) utilizando el mismo protocolo de aplicación para someter a ensayo si las células habían sido transfectadas con éxito con los receptores de NMDA.

Tabla 1. Estructura	Potenciación de NMDA 1a2A (%) 0,1 µM	Potenciación de NMDA 1a2A (%) 1 µM
 <p style="text-align: right;"><i>Org-1</i></p>	A	C
 <p style="text-align: right;"><i>Compuesto de comparación 1</i></p>	A	B
 <p style="text-align: right;"><i>Compuesto de comparación 2</i></p>	B	D
 <p style="text-align: right;"><i>Compuesto de comparación 3</i></p>	B	C

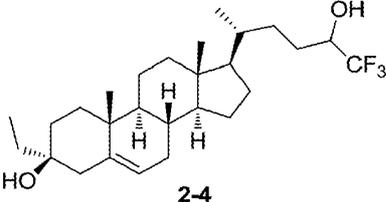
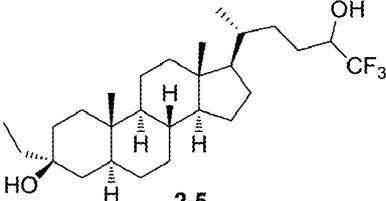
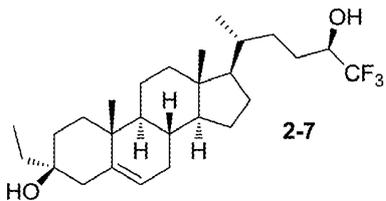
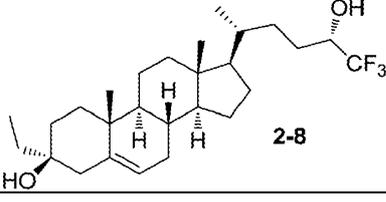
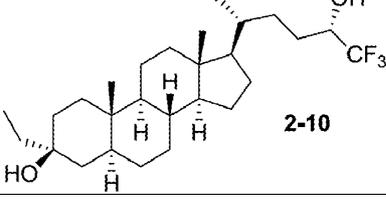
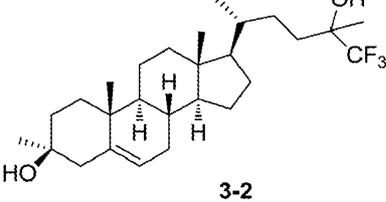
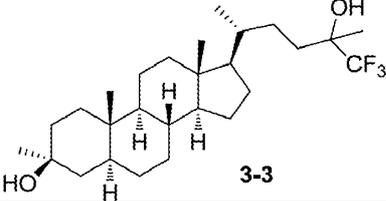
 <p><i>Compuesto de comparación 4</i></p>	A	B
 <p><i>Compuesto de comparación 5</i></p>	A	A
 <p>4-6</p>	C	C
 <p>4-7</p>	B	C
 <p>6-2</p>	B	C
 <p>5-2</p>	B	C
 <p>5-3</p>	A	B

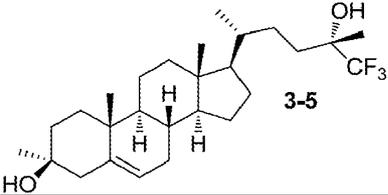
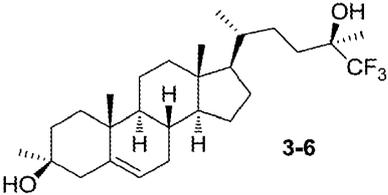
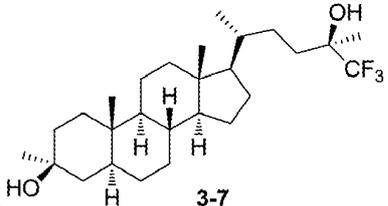
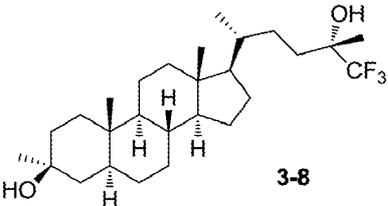
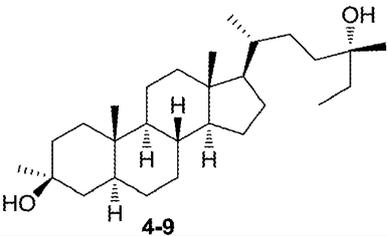
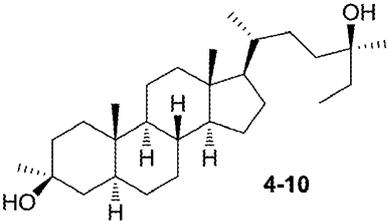
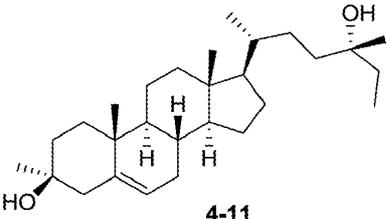
 <p style="text-align: center;">8-2</p>	B	C
 <p style="text-align: center;">8-3</p>	B	D
 <p style="text-align: center;">9-2</p>	C	C
 <p style="text-align: center;">7-2</p>	A	B
 <p style="text-align: center;">1-11</p>	C	C
 <p style="text-align: center;">1-12</p>	A	B

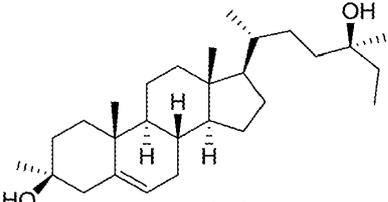
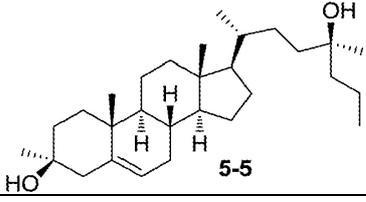
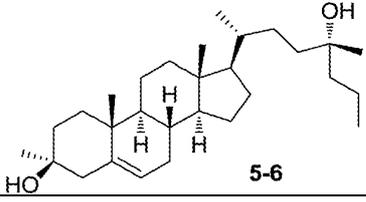
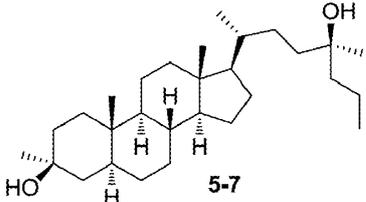
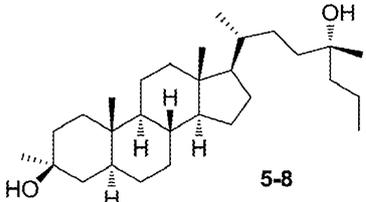
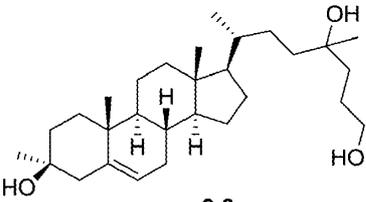
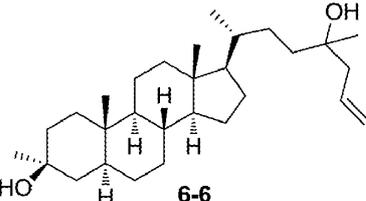
 <p style="text-align: center;">1-15</p>	B	C
 <p style="text-align: center;">1-17</p>	C	C
<p>En la Tabla 1, "A" indica 10-75% de potenciación; "B" indica una potenciación de >75% a 150%, y "C" indica una potenciación de >150 a 250%, y "D" indica una potenciación >250%.</p>		

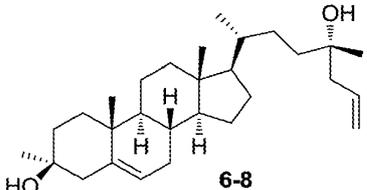
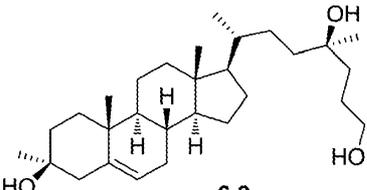
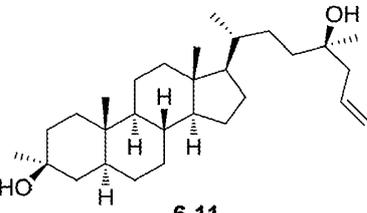
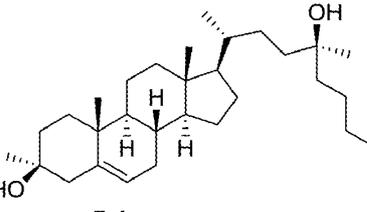
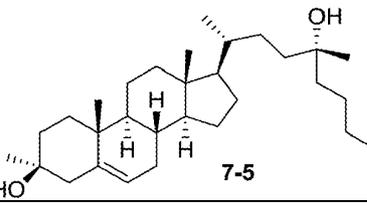
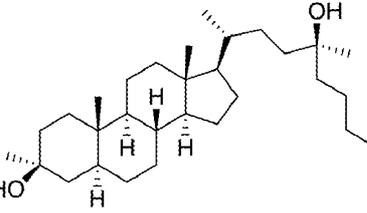
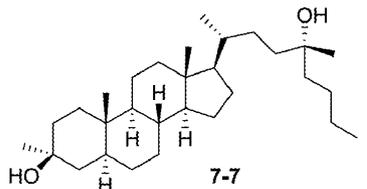
Oocitos

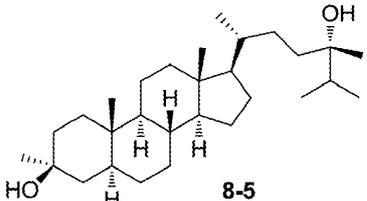
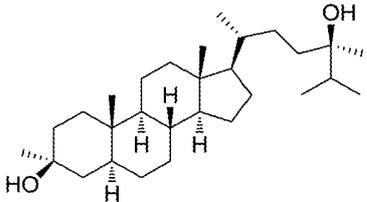
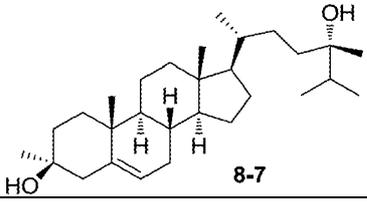
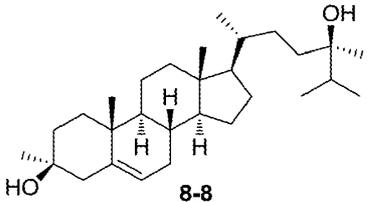
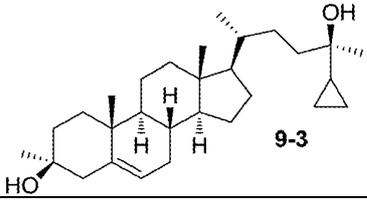
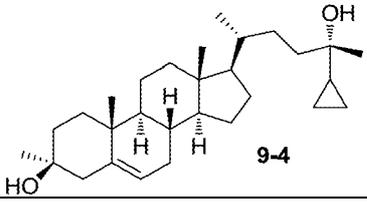
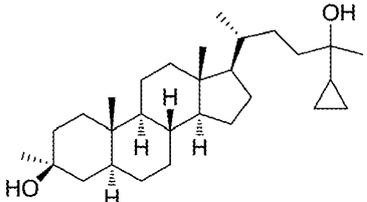
- 5 Se utilizó la técnica de fijación de voltaje de dos electrodos (TEVC) para investigar los efectos de los compuestos (10 μM) sobre el receptor de NMDA (GRIN1/GRIN2A) expresada en oocitos de *Xenopus*. Se registraron los picos de glutamato/glicina y las corrientes de estado estacionario a partir de oocitos que expresaban el receptor de NMDA y se investigaron los efectos moduladores de los ítems de ensayo sobre dichas corrientes. Se muestran los resultados en la Tabla 2.
- 10 Los ovarios se recolectaron de hembras de *Xenopus laevis* que habían sido profundamente anestesiadas mediante enfriamiento a 4°C e inmersión en metanosulfonato de tricaina (MS-222 a una concentración de 150 mg/l) en bicarbonato sódico (300 mg/l). Una vez anestesiados, los animales fueron decapitados y descerebrados/desmedulados de acuerdo con la normativa de derechos animales aplicable en el cantón de Ginebra. Se aisló un trozo pequeño de ovario para la preparación inmediata, mientras que la parte restante se introdujo a 4°C
- 15 en una solución de baño estéril que contenía, en mM, NaCl 88, KCl 1, NaHCO₃ 2.4, HEPES 10, MgSO₄·7H₂O 0,82, Ca(NO₃)₂·4H₂O 0,33, CaCl₂·6H₂O 0,41, a pH 7,4, y se complementó con 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de canamicina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin. Todos los registros se llevaron a cabo a 18°C y las células se superfusionaron con medio que contenía, en mM: NaCl 82,5, KCl 2,5, HEPES 5, CaCl₂·2H₂O, 6H₂O 1, pH 7,4.
- 20 En los oocitos se inyectaron ADNc codificantes de las subunidades GRIN1 y GRIN2A humanas, utilizando un dispositivo propietario de inyección automatizada (Hogg et al., J. Neurosci. Methods, (2008) 169: 65-75) y se evaluó la expresión de receptor mediante electrofisiología por lo menos dos días después. La proporción de GRIN1 a GRIN2A en la inyección de ADNc era de 1:1. Se realizaron registros electrofisiológicos utilizando un procedimiento automatizado dotado de TEVC estándar, y se capturaron y analizaron los datos utilizando un software propietario de adquisición y análisis de datos ejecutado en Matlab (Mathworks Inc.). El potencial de membrana de los oocitos se mantuvo a -80 mV durante todos los experimentos. Con el fin de explorar los efectos de los compuestos propietarios, se evocaron corrientes mediante la aplicación de glutamato 3 μM y glicina 10 μM durante 10 s. A continuación, se lavaron los oocitos durante 90 s antes de exponerlos al artículo de ensayo a una concentración de 10 μM durante 120 s. Después, se reaplicaron inmediatamente durante 10 s, glutamato 3 μM y glicina 10 μM . Se evaluó la potenciación de tanto la corriente pico como la corriente de estado estacionario. Para el análisis estadístico, se calcularon los valores con Excel (Microsoft) o Matlab (Mathworks Inc.). Para obtener las estimaciones de medias con desviaciones estándar, todos los experimentos se llevaron a cabo utilizando por lo menos tres células.
- 30
- 35 Se preparó el glutamato como solución madre concentrada (10⁻¹ M) en agua y después se diluyó en el medio de registro para obtener la concentración de ensayo deseada. Se preparó la glicina en forma de una solución madre a 1 M en agua. Se prepararon los compuestos como solución madre (10⁻² M) en DMSO y después se diluyeron en el medio de registro con el fin de obtener la concentración de ensayo deseada. El DMSO residual no excedió la concentración de 1%, una concentración que se ha demostrado que no presenta efectos sobre la función de los oocitos de *Xenopus*.
- 40

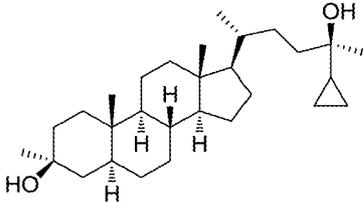
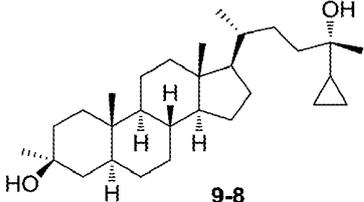
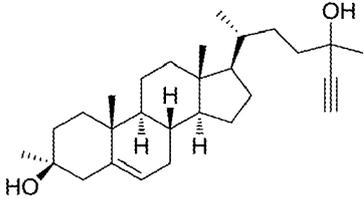
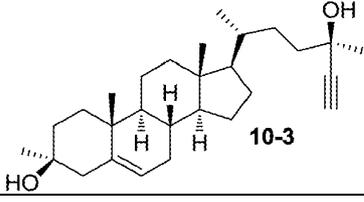
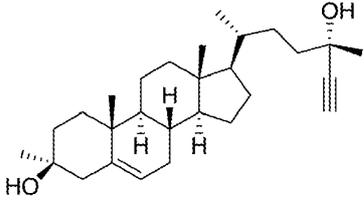
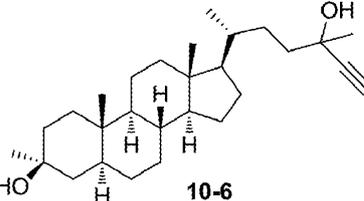
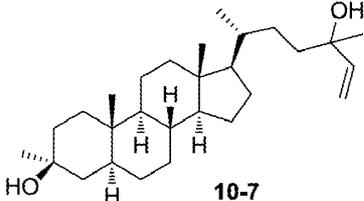
Tabla 2.	
Estructura	% Potenciación a 10 μ M
 <p>2-4</p>	C
 <p>2-5</p>	B
 <p>2-7</p>	C
 <p>2-8</p>	B
 <p>2-10</p>	A
 <p>3-2</p>	C
 <p>3-3</p>	B

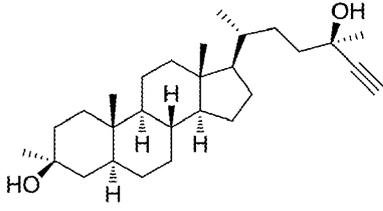
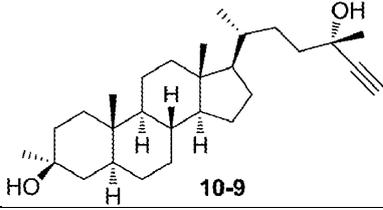
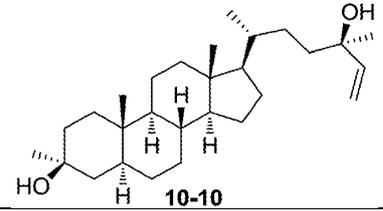
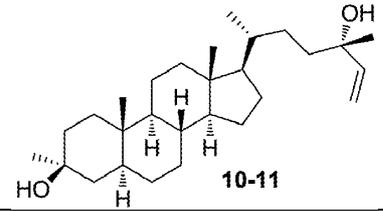
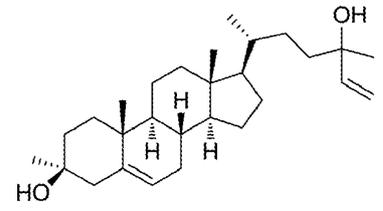
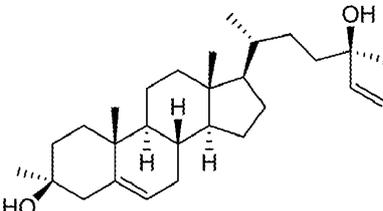
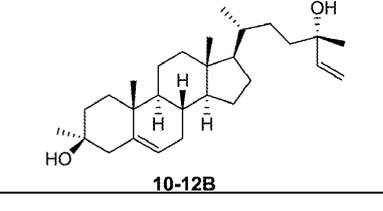
 <p>3-5</p>	<p>A</p>
 <p>3-6</p>	<p>B</p>
 <p>3-7</p>	<p>A</p>
 <p>3-8</p>	<p>B</p>
 <p>4-9</p>	<p>A</p>
 <p>4-10</p>	<p>A</p>
 <p>4-11</p>	<p>C</p>

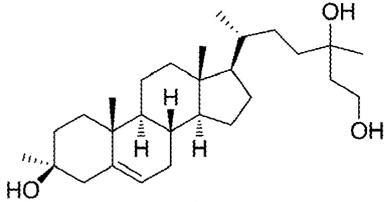
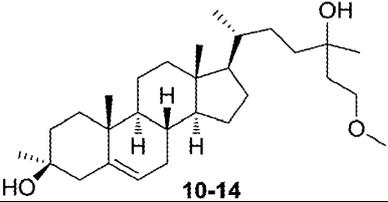
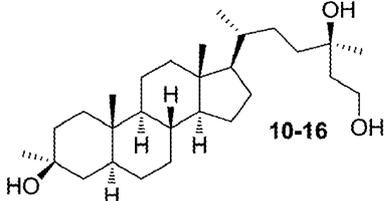
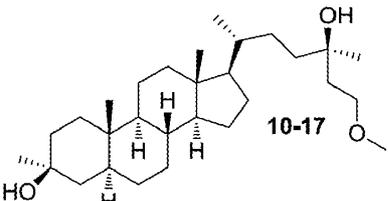
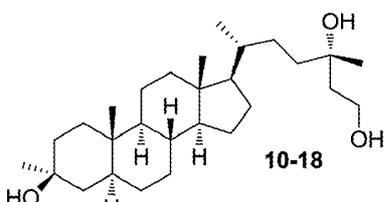
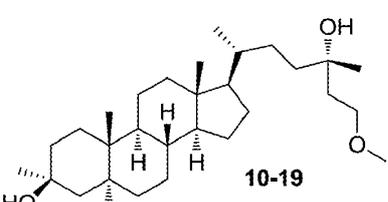
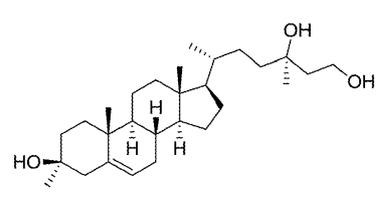
 <p style="text-align: center;">4-12</p>	B
 <p style="text-align: center;">5-5</p>	A
 <p style="text-align: center;">5-6</p>	A
 <p style="text-align: center;">5-7</p>	B
 <p style="text-align: center;">5-8</p>	B
 <p style="text-align: center;">6-3</p>	B
 <p style="text-align: center;">6-6</p>	B

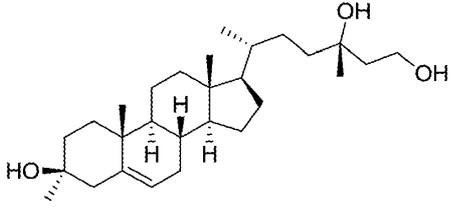
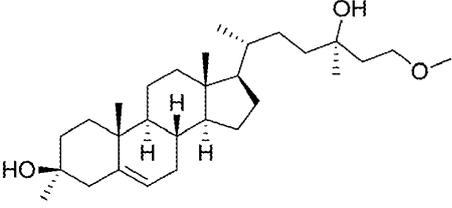
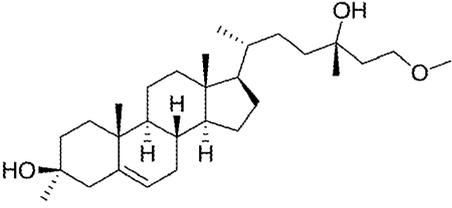
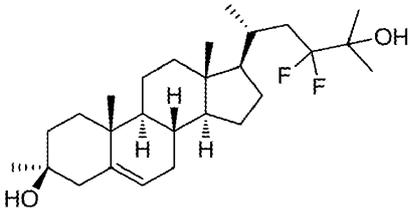
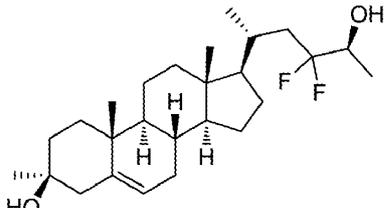
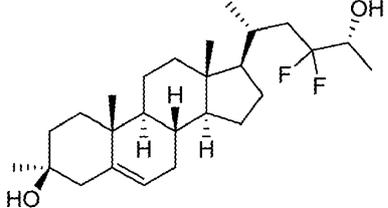
 <p style="text-align: center;">6-8</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">6-9</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">6-11</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">7-4</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">7-5</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">7-6</p>	<p style="text-align: center;">C</p>
 <p style="text-align: center;">7-7</p>	<p style="text-align: center;">A</p>

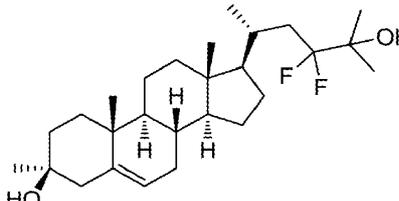
 <p style="text-align: center;">8-5</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">8-6</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">8-7</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">8-8</p>	<p style="text-align: center;">C</p>
 <p style="text-align: center;">9-3</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">9-4</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">9-6</p>	<p style="text-align: center;">B</p>

 <p style="text-align: center;">9-7</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">9-8</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-2</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">10-3</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-4</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-6</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">10-7</p>	<p style="text-align: center;">B</p>

 <p style="text-align: center;">10-8</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">10-9</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-10</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-11</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-12</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-12A</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-12B</p>	<p style="text-align: center;">A</p>

 <p style="text-align: center;">10-13</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">10-14</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">10-16</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-17</p>	<p style="text-align: center;">C</p>
 <p style="text-align: center;">10-18</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">10-19</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-20</p>	<p style="text-align: center;">A</p>

 <p style="text-align: center;">10-21</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">10-22</p>	<p style="text-align: center;">B</p>
 <p style="text-align: center;">10-23</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">11-19</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">11-15</p>	<p style="text-align: center;">A</p>
 <p style="text-align: center;">11-16</p>	<p style="text-align: center;">A</p>

 <p style="text-align: center;">11-19</p>	A
<p>En la Tabla 2, "A" indica una potenciación de 10-50%, "B" indica una potenciación de >50% a 100% y "C" indica una potenciación de >100%.</p>	

5 Tal como se muestra en la Tabla 1, los compuestos que portan un hidrógeno *beta* en C₅ resultan desfavorecidos en comparación con compuestos que portan hidrógeno *alfa* en C₅ o un doble enlace en C₅-C₆ debido a la pérdida de potenciación del receptor de NMDA. Esto se ilustra en el *Compuesto de comparación 5* vs. **4-6** y **4-7**. La eliminación del metilo en C₂₁ también resulta en una pérdida significativa de la potenciación de NMDA, por ejemplo el *Compuesto de comparación 4* perdió una potenciación de cinco veces respecto al *Compuesto de comparación 3* al medirlos a una concentración de 0,1 μM. Por lo tanto, los compuestos en esta selección portan ambos un grupo metilo en C₂₁ y un doble enlace en C₅-C₆ o un hidrógeno alfa en C₅. Además, los compuestos en esta selección mostraron una potencia mejorada y una potenciación máxima limitada del receptor de NMDA al someterlos a ensayo a concentraciones de hasta 1 μM de compuesto (por ejemplo, el *Compuesto de comparación 2* vs. **4-6** y **1-11**). Se espera que tales propiedades limiten el riesgo de inducir neurotoxicidad controlada por glutamato respecto a compuestos que consiguen una potenciación máxima mayor del receptor de NMDA.

15 Otras realizaciones

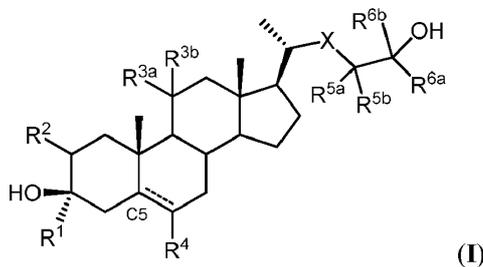
En las reivindicaciones, artículos tales como "un", "una", "el" y "la" puede significar uno o más que uno, a menos que se indique lo contrario o que, de otro modo, resulte evidente a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más elementos de un grupo se consideran satisfechas en el caso de que se encuentre presente uno, más de uno o la totalidad de los elementos del grupo o, de otro modo, que resulten relevantes a un producto o procedimiento dado, a menos que se indique lo contrario o, de otro modo, resulte evidente a partir del contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un elemento del grupo se encuentra presente, se utiliza en o de otro modo resulta relevante a un producto o procedimiento dado. La invención incluye realizaciones en las que más de un, o la totalidad de los elementos del grupo, se encuentran presentes, se utilizan en o, de otro modo, resultan relevantes a un producto o procedimiento dado.

25 Además, la invención comprende todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones listadas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que sea dependiente de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones observadas en cualquier otra reivindicación que sea dependiente de la misma reivindicación base. En el caso de que se encuentren presentes elementos en forma de listas, p.ej. en formato de grupo de Markush, también se da a conocer cada subgrupo de los elementos y puede eliminarse del grupo cualquier elemento o elementos. Debe entenderse que, en general, en donde la invención, o aspectos de la invención, se refieran a que comprenden elementos y/o características particulares, determinadas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente, en tales elementos y/o características. En aras de la simplicidad, dichas realizaciones no han sido proporcionadas específicamente *in haec verba* en la presente memoria. También se indica que los términos "comprendiendo" y "conteniendo" pretenden ser abiertos y permitir la inclusión de elementos o etapas adicionales. En donde se proporcionen intervalos, los extremos se encuentran incluidos. Además, a menos que se indique lo contrario o que, de otro modo, resulte evidente a partir del contexto y comprensión del experto ordinario en la materia, los valores que se expresan en forma de intervalos pueden adoptar cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta un décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

45 La presente solicitud se refiere a diversas patentes publicadas, solicitudes publicadas de patente, artículos en revistas especializadas y otras publicaciones. En caso de conflicto entre cualquiera de las referencias y la presente especificación, prevalecerá la especificación.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

R¹ es una cadena alifática sustituida o no sustituida,

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, o -OR^{A2}, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido,

R^{3a} es hidrógeno o -OR^{A3}, en donde R^{A3} es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno, o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O),

R⁴ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o halógeno,

X es -C(R^X)₂- o -O-, en donde R^X es hidrógeno o flúor, o un grupo R^X y R^{5b} están unidos formando un doble enlace,

cada caso de R^{5a} y R^{5b} es independientemente hidrógeno o flúor,

R^{6a} es un grupo no hidrógeno seleccionado del grupo que consiste en alquilo sustituido y no sustituido, alqueno sustituido y no sustituido, alquino sustituido y no sustituido, y carbociclo sustituido y no sustituido, heterociclico sustituido y no sustituido, arilo sustituido y no sustituido, y grupo heteroarilo sustituido y no sustituido, en donde el grupo no hidrógeno se sustituye opcionalmente con flúor, y

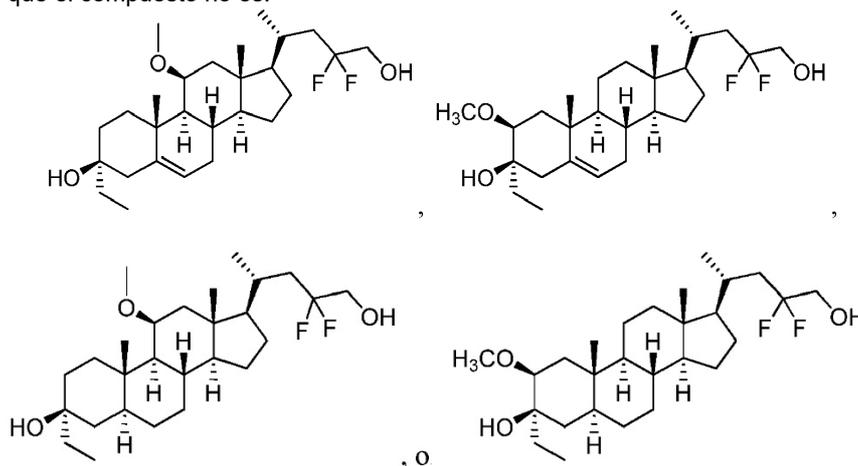
R^{6b} es hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido, opcionalmente sustituido con flúor,

----- representa un enlace sencillo o doble enlace, con la condición de que, en caso de hallarse presente un enlace sencillo, el hidrógeno en C5 se encuentra en configuración *alfa*, con la condición de que:

(1) por lo menos uno de R^X, R^{5a} y R^{5b} es flúor, o

(2) por lo menos uno de R^{6a} y R^{6b} es un grupo no hidrógeno sustituido con un flúor, o

(3) R^{6a} es un grupo no hidrógeno que comprende entre dos y diez átomos de carbono, y con la condición además de que el compuesto no es:



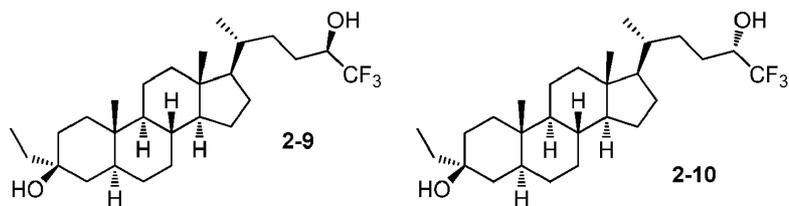
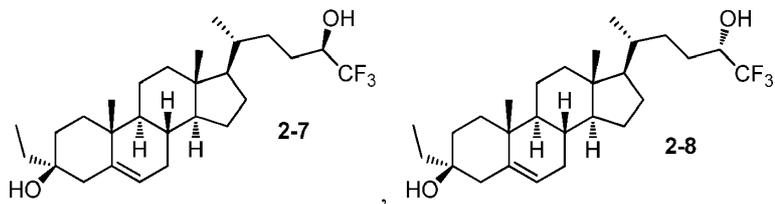
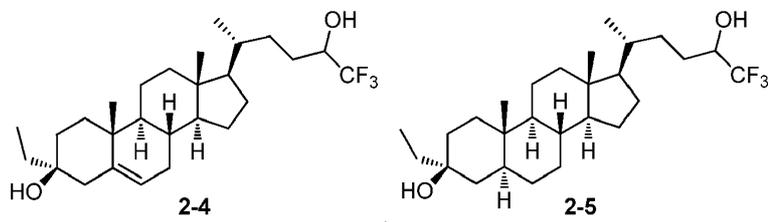
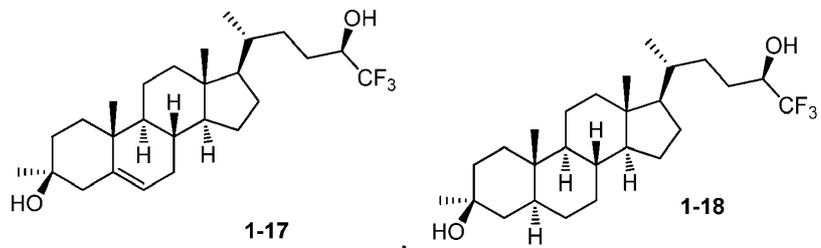
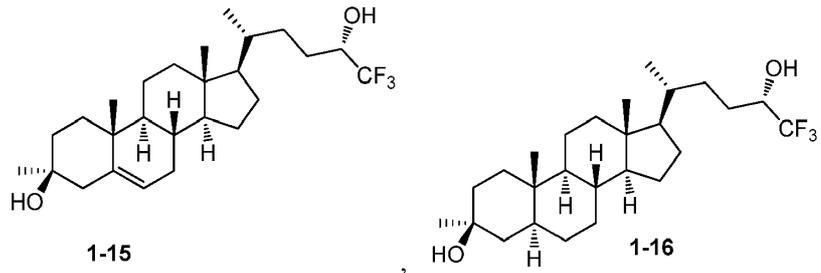
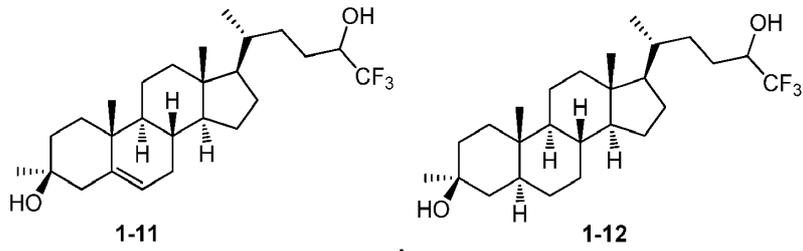
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido; por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH₂CH₂CH₃.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{3a} y R^{3b} son ambos hidrógenos.

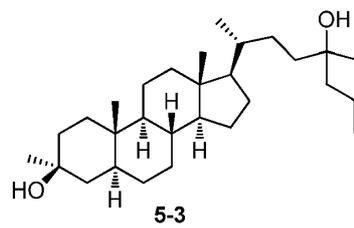
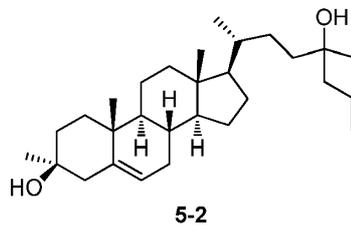
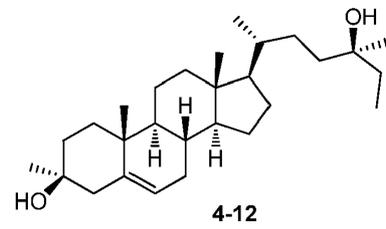
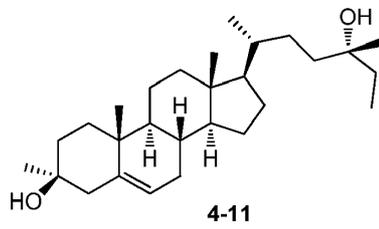
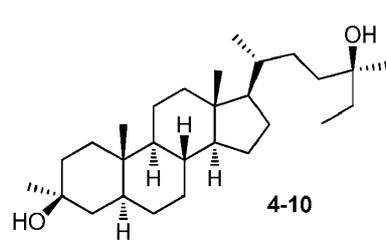
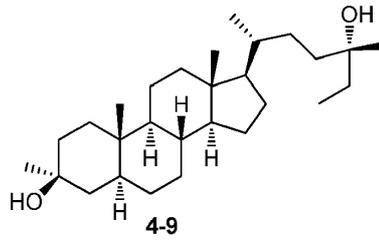
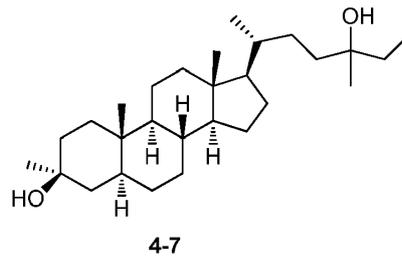
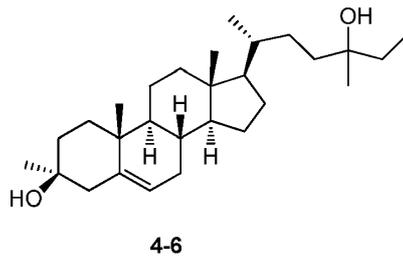
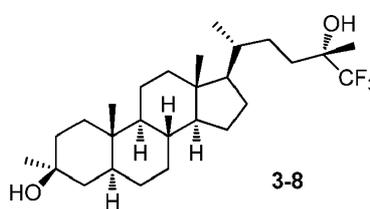
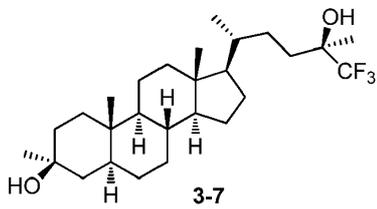
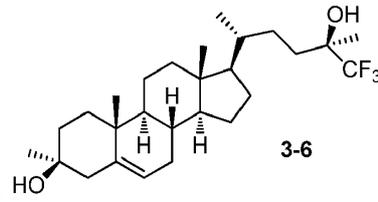
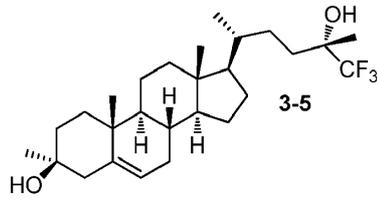
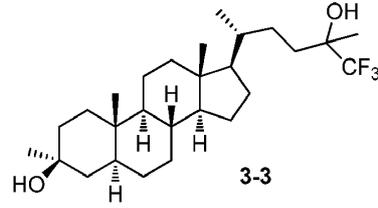
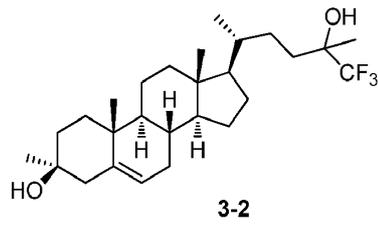
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:



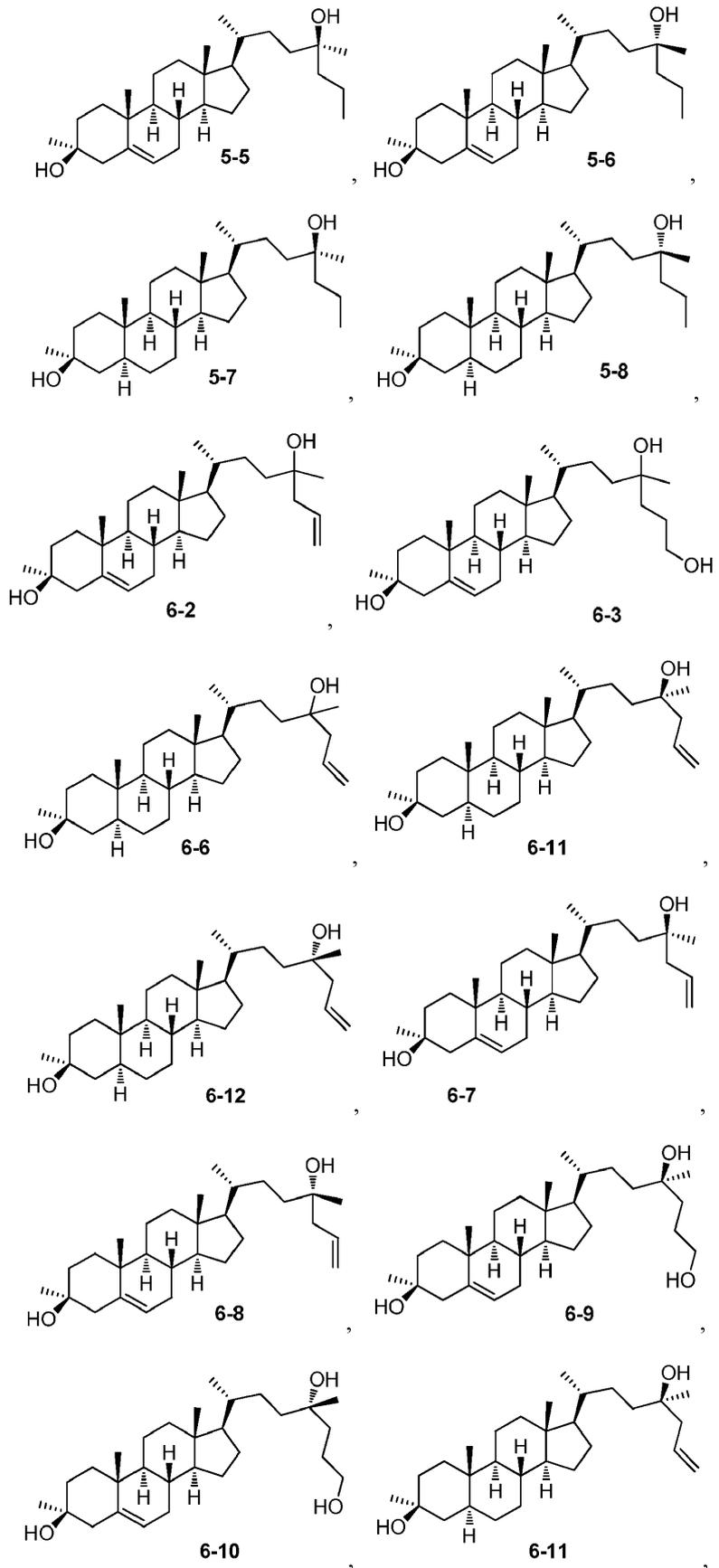
5

10



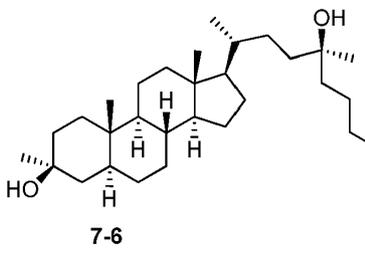
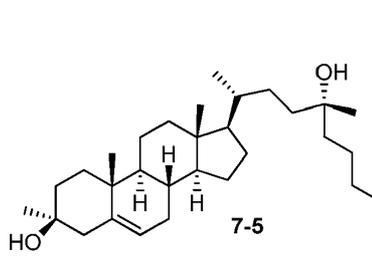
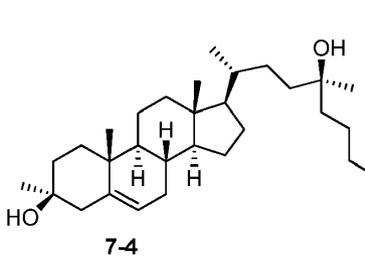
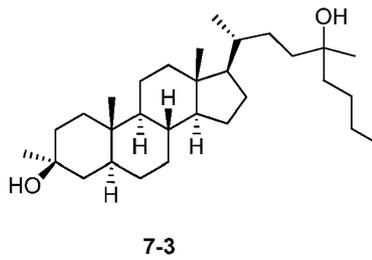
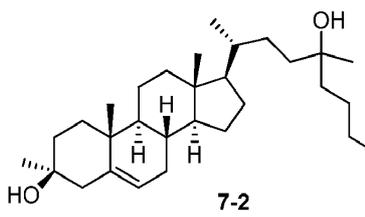
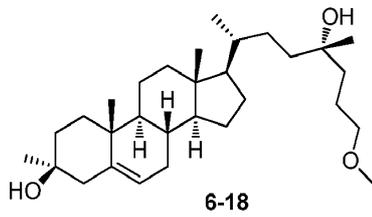
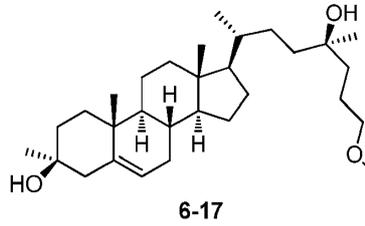
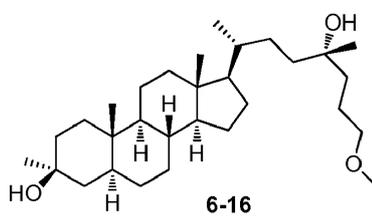
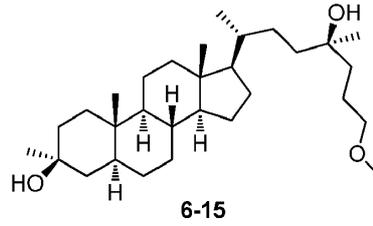
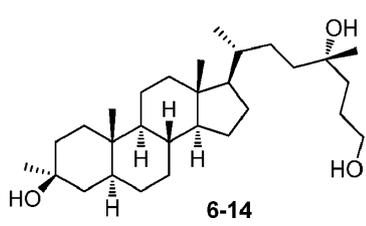
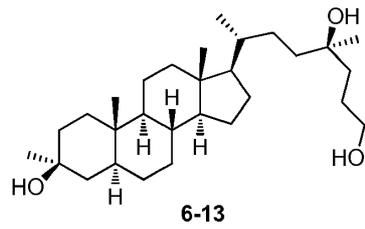
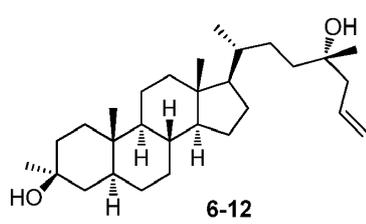
5

10



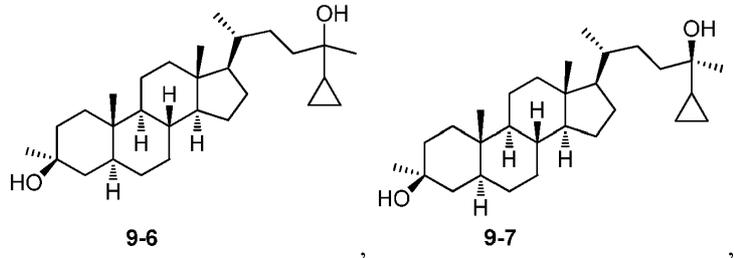
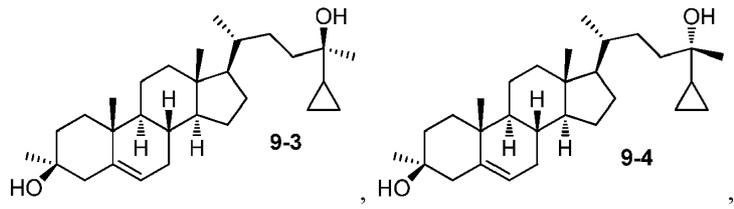
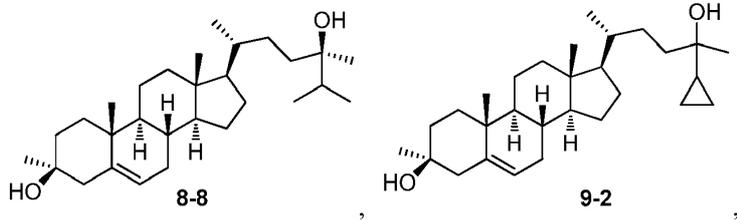
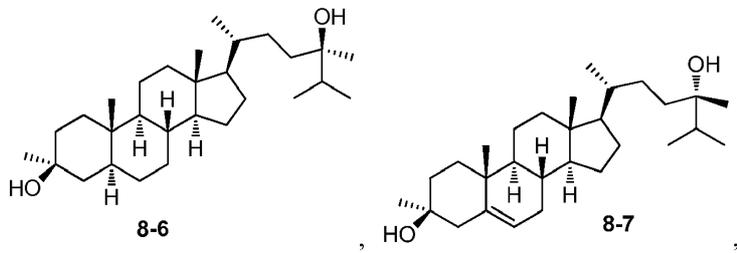
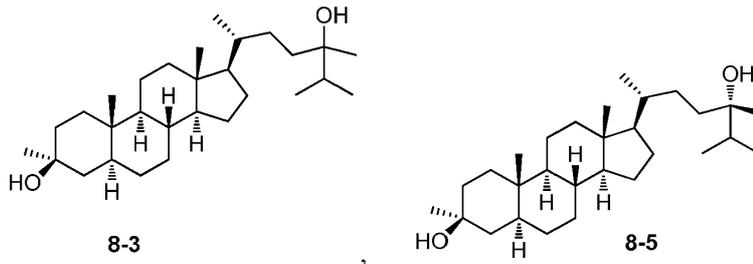
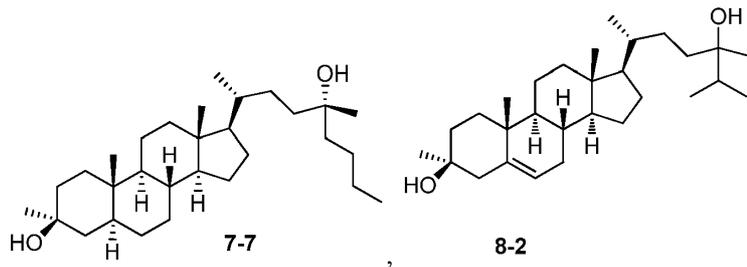
5

10



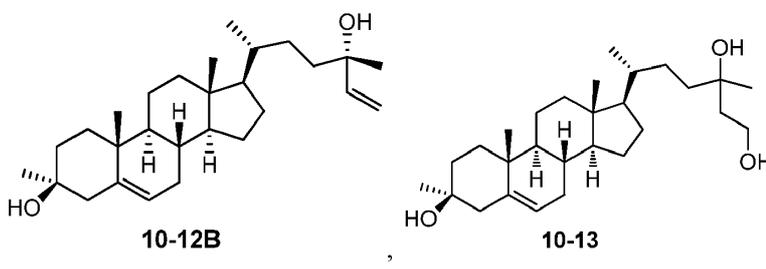
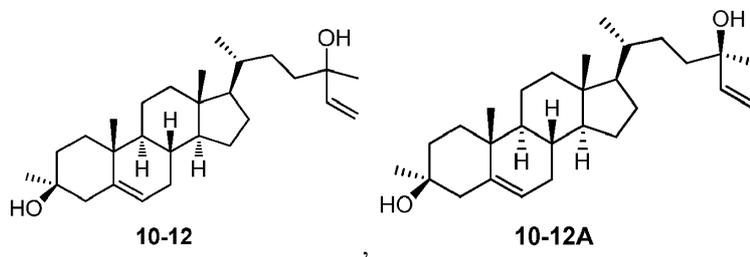
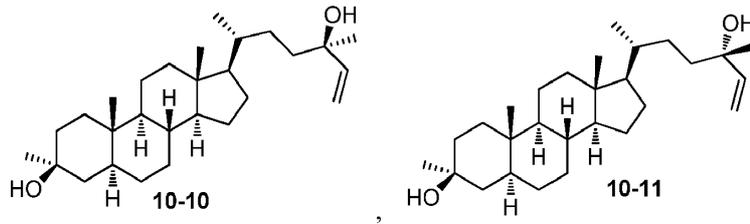
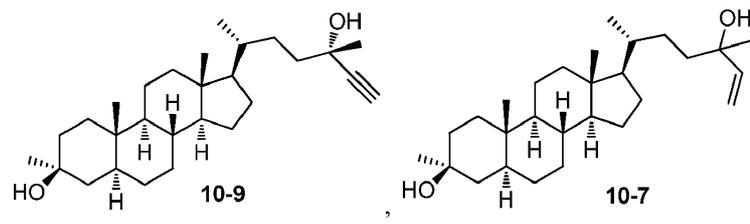
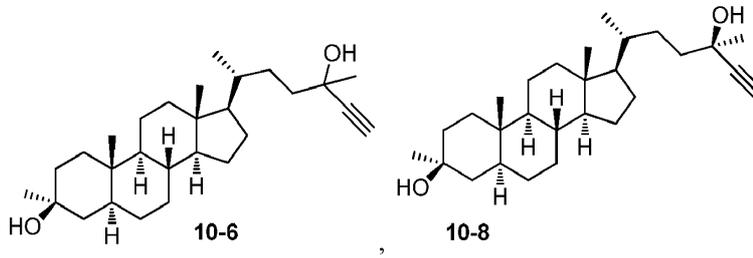
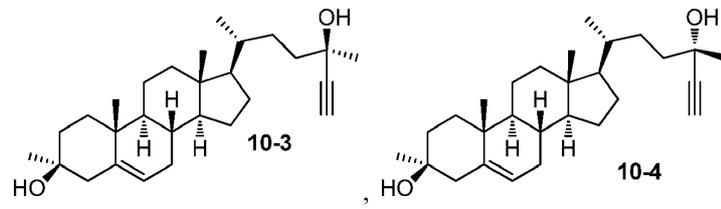
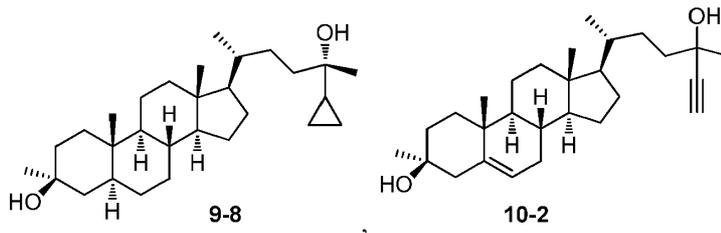
5

10



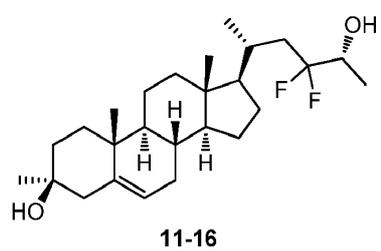
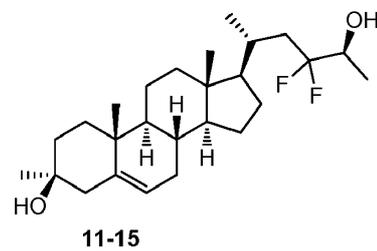
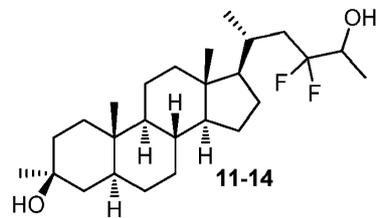
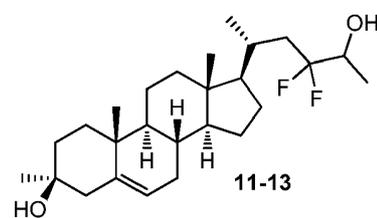
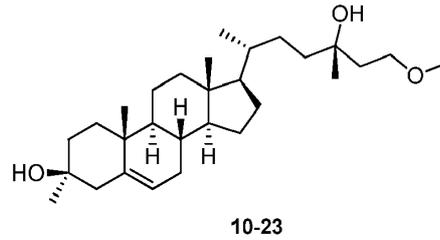
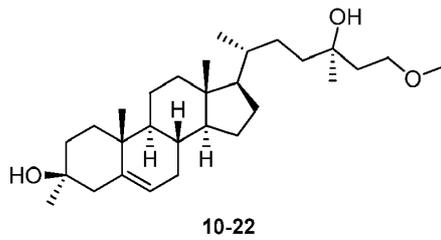
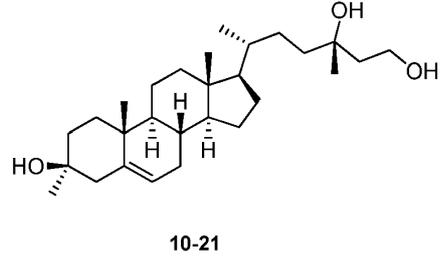
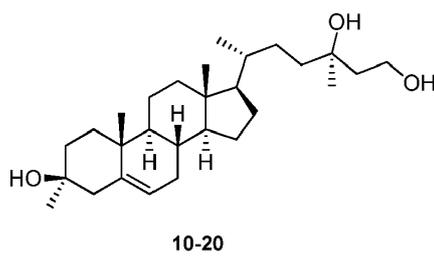
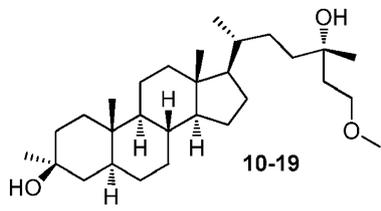
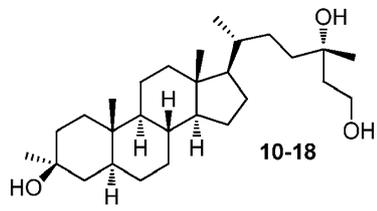
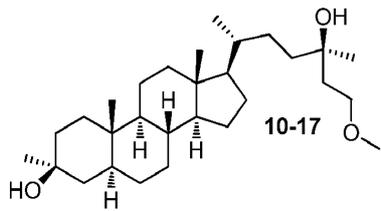
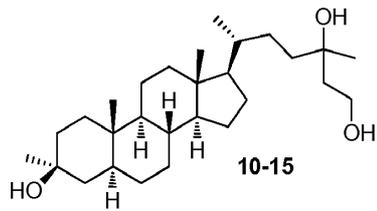
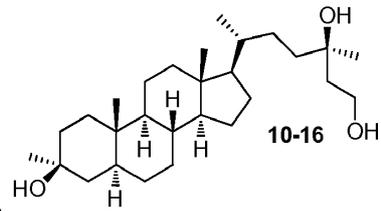
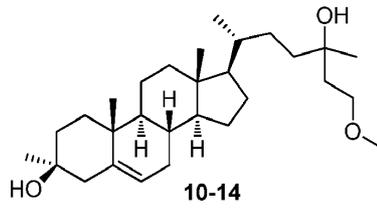
5

10



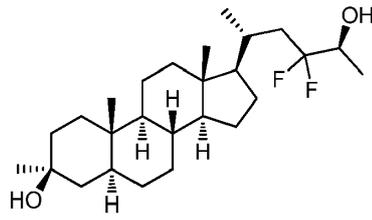
5

10

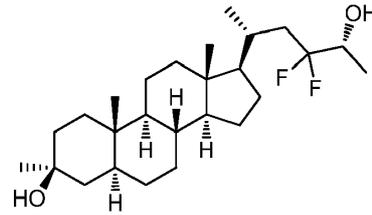


5

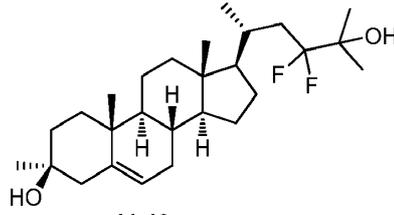
10



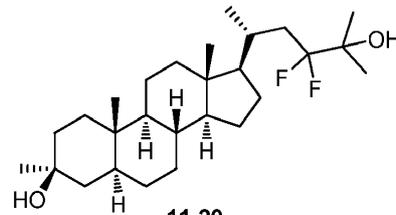
11-17



11-18



11-19

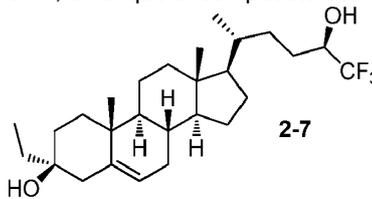


11-20

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

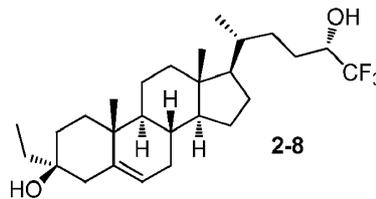


2-7

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



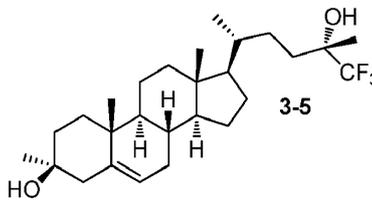
2-8

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

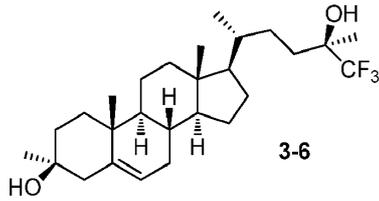
20



3-5

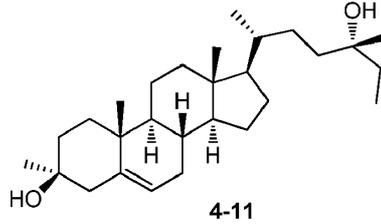
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



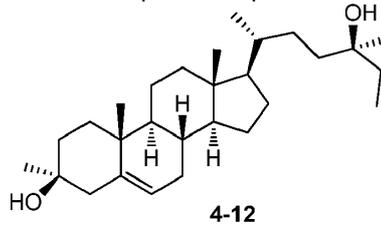
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



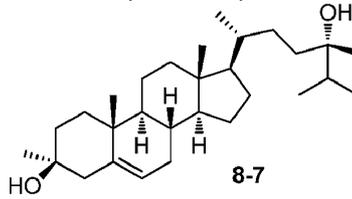
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



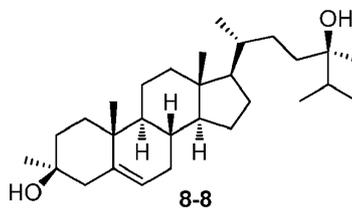
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



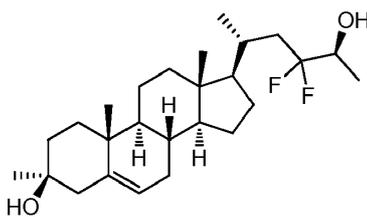
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

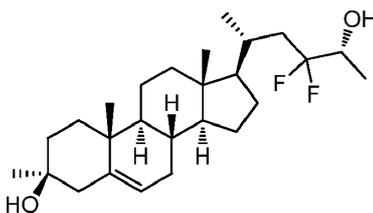
- 25 15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



11-15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



11-16

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 18. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la utilización en el tratamiento o la prevención de una condición relacionada con el SNC, por ejemplo en la que la condición relacionada con el SNC es un trastorno de ansiedad (incluyendo el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés post-traumático y la fobia social), la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia, un trastorno afectivo (incluyendo la depresión, el trastorno bipolar y el trastorno distímico), la esquizofrenia u otro trastorno psicótico (incluyendo el trastorno esquizoafectivo), un trastorno del sueño (incluyendo el insomnio), un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, síndrome de Rett, dolor, un trastorno convulsivo, ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o tinnitus.
- 20 19. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la utilización en el tratamiento o prevención de la excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible o afectado de una condición asociada a la excitabilidad cerebral.
- 25