(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 706 180**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2014** **PCT/US2014/052417**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015** **WO15027227**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2014** **E 14837132 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 3035940**

(54) Título: **Esteroides neuroactivos, composiciones y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

23.08.2013 US 201361869440 P
23.08.2013 US 201361869446 P
18.06.2014 US 201462014018 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2019

(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, JEAN;
SALITURO, FRANCESCO, GERALD;
HERR, ROBERT, JASON y
KARGBO, ROBERT, BORBO

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 706 180 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, composiciones y usos de los mismos

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad según 35 USC § 119 (e) a las solicitudes de patentes provisionales de los EE. UU., USSN 61/869.440 presentada el 23 de agosto de 2013, USSN 61/869.446 presentada el 23 de agosto de 2013, y USSN 62/014.018 presentada el 18 de junio de 2014.

Antecedentes de la invención

La excitabilidad del cerebro se define como el nivel de excitación de un animal, un continuo que abarca desde el coma hasta las convulsiones y está regulado por diversos neurotransmisores. En general, los neurotransmisores son responsables de regular la conductancia de los iones a través de las membranas neuronales. En reposo, la membrana neuronal posee un potencial (o voltaje de membrana) de aproximadamente -70 mV, siendo el interior de la célula negativo con respecto al exterior de la célula. El potencial (voltaje) es el resultado del equilibrio de iones (K^+, Na^+, Cl^-, aniones orgánicos) a través de la membrana semipermeable neuronal. Los neurotransmisores se almacenan en vesículas presinápticas y se liberan bajo la influencia de potenciales de acción neuronales. Cuando se libera en la hendidura sináptica, un transmisor químico excitador como la acetilcolina causará la despolarización de la membrana, *por ejemplo,* un cambio de potencial de -70 mV a -50 mV. Este efecto está mediado por receptores nicotínicos postsinápticos que son estimulados por la acetilcolina para aumentar la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+. El reducido potencial de membrana estimula la excitabilidad neuronal en forma de un potencial de acción postsináptico.

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

Está bien documentado que el GRC es responsable de la mediación de la ansiedad, la actividad de los ataques y la sedación. Por lo tanto, GABA y los fármacos que actúan como GABA o facilitan los efectos de GABA (por ejemplo, los barbitúricos y benzodiazepinas (BZ) terapéuticamente útiles, tal como Valium®) producen sus efectos terapéuticamente útiles al interactuar con sitios reguladores específicos en el GRC. La evidencia acumulada ha indicado que, además del sitio de unión a las benzodiazepinas y barbitúricos, el GRC contiene un sitio distinto para los esteroides neuroactivos. Véase, *por ejemplo,* Lan, NC *et al.,* Neurochem. Res. (1991) 16:347-356.

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

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

De forma similar, una reducción en la progesterona también se ha correlacionado temporalmente con un aumento en la frecuencia de los ataques en mujeres epilépticas, es decir, la epilepsia catamenial (Laidlaw, J., Lancet, 1235-1237 (1956)). Se ha observado una correlación más directa con una reducción en los metabolitos de la progesterona (Rosciszewska *et al.,* J. Neurol. Neurosurg. Psych. 49:47-51 (1986)). Además, para los sujetos con epilepsia pequeña generalizada primaria, la incidencia temporal de los ataques se ha correlacionado con la incidencia de los síntomas del síndrome premenstrual (Backstrom, T. *et al.,* J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2:8-20 (1983)). Se ha descubierto

que la desoxicorticosterona esteroide es eficaz en el tratamiento de sujetos con episodios epilépticos correlacionados con sus ciclos menstruales (Aird, R.B. y Gordan, G., J. Amer. Med. Soc. 145:715-719 (1951)).

Un síndrome también relacionado con niveles bajos de progesterona es la depresión posnatal (DPN). Inmediatamente después del nacimiento, los niveles de progesterona disminuyen drásticamente, lo que lleva al comienzo de la DPN. Los síntomas de la DPN varían desde depresión leve hasta psicosis que requiere hospitalización. La DPN también se asocia con ansiedad severa e irritabilidad. La depresión asociada a la DNP no es susceptible de ser tratada por los antidepresivos clásicos, y las mujeres que experimentan DPN muestran una mayor incidencia de SPM (Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2ª edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

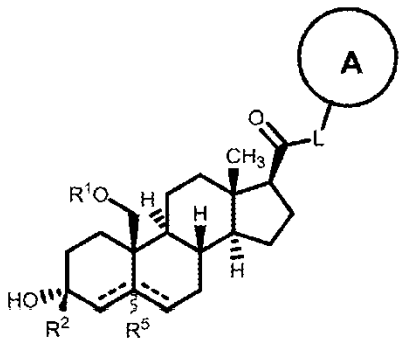
En conjunto, estas observaciones implican un papel crucial de la progesterona y la desoxicorticosterona y, más específicamente, sus metabolitos en la regulación homeostática de la excitabilidad del cerebro, que se manifiesta como un aumento en la actividad de los ataques o síntomas asociados con la epilepsia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

Se necesitan esteroides neuroactivos nuevos y mejorados que actúen como agentes moduladores de la excitabilidad del cerebro, así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC. Los compuestos, composiciones y compuestos para su uso en los métodos descritos en el presente documento están dirigidos hacia este fin.

Sumario de la invención

En el presente documento se proporcionan esteroides neuroactivos sustituidos con C21 diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para la inducción de anestesia y/o sedación en un sujeto. En algunas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para tratar un trastorno relacionado con el SNC (por ejemplo, trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus) en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un sujeto con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman).

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



(I),

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, haloalquilo C_1-C_6) o alcoxi C_1-C_6; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^5 está ausente o es hidrógeno; y ------ representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y compuestos para su uso en métodos de uso y tratamiento, *por ejemplo,* tales como para inducir sedación y/o anestesia, para tratar un trastorno relacionado con el SNC.
Los esteroides de fórmula (I), sub-géneros de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se denominan colectivamente en el presente documento "compuestos de la presente invención".

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

Los compuestos de la presente invención como se describen en el presente documento, actúan, en determinadas realizaciones, como moduladores de GABA, *por ejemplo,* efectuando el receptor de $GABA_A$ de una manera positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), mediado por su capacidad para modular el receptor de $GABA_A$, se esperan que dichos compuestos tengan actividad del SNC.

Por lo tanto, en otro aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC se selecciona de entre el grupo que consiste en un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia y tinnitus. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, subcutánea, intravenosa o intramuscular. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra de manera crónica. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra de manera continua, *por ejemplo,* mediante infusión intravenosa continua.

Otros objetos y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una consideración de la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones posteriores.

Definiciones

Definiciones químicas

A continuación, se describen con 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., portada interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la misma. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o pueden estar 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 los expertos en la materia, incluyendo cromatografía quiral de líquidos de alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o isómeros preferidos se pueden preparar mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques y col., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen y col, 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. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención abarca además compuestos descritos en el presente documento como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, como alternativa, como mezclas de diversos isómeros.

Como se usa en la presente memoria, un compuesto enantioméricamente puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto *(*es decir*,* en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente exenta de la forma "R" del compuesto y está, por tanto, en exceso enantiomérico de la forma "R". La expresión "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" representa que el compuesto comprende más de un 75 % en peso, más de un 80 % en peso, más de un 85% en peso, más de un 90% en peso, más de un 91% en peso, más de un 92% en peso, más de un 93% en peso, más de un 94% en peso, más de un 95% en peso, más de un 96% en peso, más de un 97% en peso, más de un 98% en peso, más de un 98,5% en peso, más de un 99% en peso, más de un 99,2% en peso, más de un 99,5% en peso, más de un 99,6% en peso, más

de un 99,7% en peso, más de un 99,8 % en peso o más de un 99,9 % en peso, del enantiómero. En determinadas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

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

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{1}H, ^{2}H (D o deuterio) y ^{3}H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O; y similares.

Los artículos "un" y "una" pueden utilizarse en el presente documento para referirse a uno o más de uno *(*es decir al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

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

Los siguientes términos están destinados a tener los significados presentados junto con los mismos más adelante y son útiles para comprender la descripción y ámbito pretendido de la presente invención.

"Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C_{1-20}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C_{1-12}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{1-6}", también denominado en el presente documento "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C_{1-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C_{1-2}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C_1"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{2-6}"). Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), 3-pentanilo (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3-metil-2-butanilo (C_5), amilo terciario (C_5) y n-hexilo (C_6). Los ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C_7), n-octilo (C_8) y similares. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo alquilo está independientemente sustituido opcionalmente, es decir, sin sustituir (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes; *por ejemplo,* por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} no sustituido (por ejemplo, $-CH_3$). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} sustituido. Las abreviaturas comunes incluyen Me ($-CH_3$), Et ($-CH_2CH_3$), iPr ($-CH(CH_3)_2$), nPr ($-CH_2CH_2CH_3$), n-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$) o i-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$).

"Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y sin triples enlaces ("alquenilo C_{2-20}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-10}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-8}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-6}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C_2"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo C_{24} incluyen etenilo (C_2), 1-propenilo (C_3), 2-propenilo (C_3), 1-butenilo (C_4), 2-butenilo (C_4), butadienilo (C_4) y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquenilo C_{2-4} mencionados anteriormente, así como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6), y similares. Los ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C_7), octenilo (C_8), octatrienilo (C_8), y similares. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo alquenilo está independientemente sustituido opcionalmente, es decir, sin sustituir (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, por ejemplo de 1 a 5

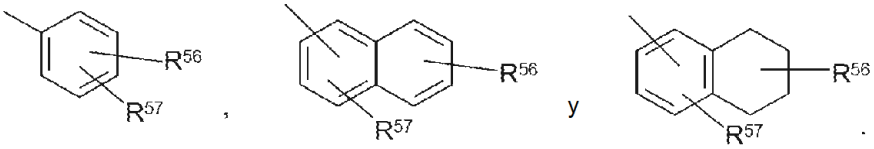
sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C_{2-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C_{2-10} sustituido.

"Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono, y opcionalmente uno o más dobles enlaces ("alquinilo C_{2-20}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-10}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-8}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-6}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C_2"). El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C_{2-4} incluyen, sin limitación, etinilo (C_2), 1-propinilo (C_3), 2-propinilo (C_3), 1-butinilo (C_4), 2-butinilo (C_4), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquinilo C_{2-4} mencionados anteriormente, así como pentinilo (C_5), hexinilo (C_6) y similares. Los ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C_7), octinilo (C_8) y similares. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo alquinilo está independientemente sustituido opcionalmente, es decir, sin sustituir (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes; *por ejemplo,* por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C_{2-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C_{2-10} sustituido.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones n compartidos en una disposición cíclica) que tiene de 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos provistos en el sistema de anillo aromático ("alquilo C_{6-14}"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C_6"; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10}"; *por ejemplo,* naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14}"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo arilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el radical o punto de unión está en el anillo arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillo de arilo. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo arilo está independientemente sustituido opcionalmente, es decir, sin sustituir (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_{6-14} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_{6-14} sustituido.

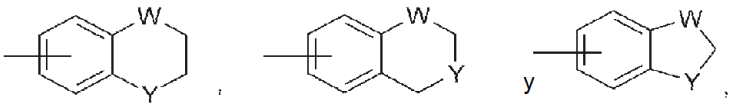
En determinadas realizaciones, un grupo arilo está sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, ciano, hidroxi, alcoxi C_1-C_8 y amino.

Los ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



en los que uno de R^{56} y R^{57} puede ser hidrógeno y al menos uno de R^{57} se selecciona cada uno independientemente entre alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, heterociclilo de 4-10 miembros, alcanoílo, alcoxi C_1-C_8, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}NR^{58}SO_2R^{59}$, COOalquilo, COOarilo, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-alquilo, SOalquilo, SO_2alquilo, Sarilo, SOarilo, SO_2arilo; o R^{56} y R^{57} pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo N, O o S. R^{60} y R^{61} son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilo C_6-C_{10} sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros o heteoarilo de 5-10 miembros sustituido.

Otros grupos arilo representativos que tienen un grupo heterociclilo condensado incluyen los siguientes:



en los que cada W se selecciona entre $C(R^{66})_2$, NR^{66}, O y S; y cada Y se selecciona entre carbonilo, NR^{66}, O y S; y R^{66} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5-10 miembros.

"Halo" o "halógeno," independientemente o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique lo contrario, un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). El término "haluro" por sí mismo o como parte de otro

sustituyente, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, el grupo halo es flúor o cloro.

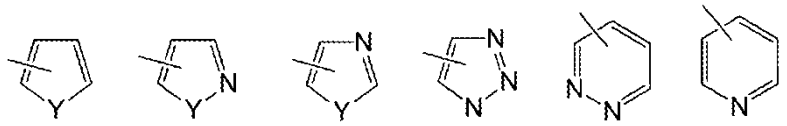
"Haloalquilo" y "haloalcoxi" pueden incluir estructuras de alquilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor.

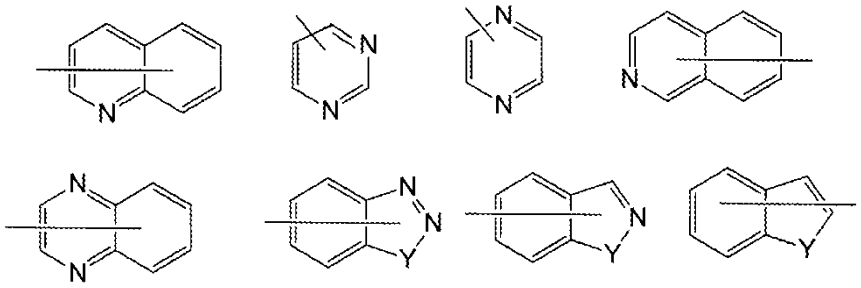
"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones n compartidos en una disposición cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo provistos en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). 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 lo permita la valencia. Los sistemas de anillo heteroarilo bicíclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros en el anillo sigue designando el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo, en los que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros de anillo en el sistema de anillo condensado (arilo/heteroarilo). En los grupos heteroarilo bicíclicos en los que uno anillo no contiene ningún heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, es decir, tanto en el anillo que porta un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene ningún heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tienen átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, provistos en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tienen átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, provistos en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tienen átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, provistos en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo heteroarilo está independientemente sustituido opcionalmente, es decir, sin sustituir (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 miembros no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5-14 miembros sustituido.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Entre los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares se incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Entre los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares se incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen las siguientes fórmulas:





en las que cada Y se selecciona entre carbonilo, N, NR^{65}, O y S; y R^{65} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5-10 miembros.

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo no aromático cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-10}") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-8}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-6}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-6}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{5-10}"). Los grupos carbociclilo C_{3-6} ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C_3), ciclopropenilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6), y similares. Los grupos carbociclilo C_{3-8} ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C_{3-6} mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C_7), cicloheptenilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo (C_8), ciclooctenilo (C_8), biciclo[2,2,1]heptanilo (C_7), biciclo[2,2,2]octanilo (C_8) y similares. Los grupos carbociclilo C_{3-10} ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C_{3-8} mencionados anteriormente, así como ciclononilo (C_9), ciclononenilo (C_9), ciclodecilo (C_{10}), ciclodecenilo (C_{10}), octahidro-1H-indenilo (C_9), decahidronaftalenilo (C_{10}), espiro[4,5]decanilo (C_{10}), y similares. Como lo ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contienen un sistema de anillo condensado, puenteado o espiro, tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede ser saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillo, en los que el anillo carbociclilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo carbociclilo está independientemente sustituido opcionalmente, es decir, sin sustituir (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C_{3-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C_{3-10} sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo monocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-10}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-8}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-6}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{5-6}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{5-10}"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_{5-6} incluyen ciclopentilo (C_5) y ciclohexilo (C_5). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-6} incluyen los grupos cicloalquilo C_{5-6} mencionados anteriormente, así como ciclopropilo (C_3) y ciclobutilo (C_4). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-8} incluyen los grupos cicloalquilo C_{3-6} mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C_7) y ciclooctilo (C_8). A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente sin sustituir (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-10} sustituido.

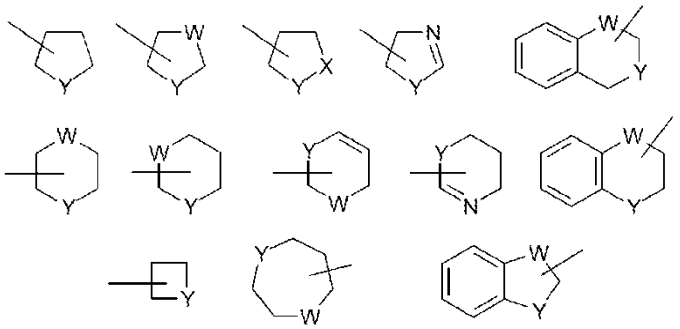
"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3-10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o uno condensado, puenteado o espiro, tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los sistemas de anillo de heterociclilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillo en los que el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en el que el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en tales casos, el número de miembros en el anillo sigue designando el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo de heterociclilo. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de heterociclilo está independientemente sustituido opcionalmente, es decir, sin sustituir (un "heterociclilo no

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

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

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares condensados a un anillo arilo C_6 (también denominados en el presente documento un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo, y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares condensados a un anillo arilo (también denominados en el presente documento un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.

Los ejemplos particulares de grupos heterociclilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en los que cada W se selecciona entre CR^{67}, $C(R^{67})_2$, NR^{67}, O y S; y cada Y se selecciona entre NR^{67}, O y S; y R^{67} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5-10 miembros. Estos anillos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (por ejemplo, amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxi, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, $-S(O)_2$-alquilo y $-S(O)_2$-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de urea y lactama.

"Acilo" se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, donde R^{20} es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, como se define en el presente documento. "Alcanoílo" es un grupo acilo en el que R^{20} es un grupo distinto de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero sin limitación, formilo (-CHO), acetilo ($-C(=O)CH_3$), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo (-

C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-C(=O)CH_2Ph), -C(O)-alquilo C_1-C_8, -C(O)-$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -C(O)-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)-$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}) y -C(O)-$(CH_2)_t$(heterociclilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4. En determinadas realizaciones, R^{21} es alquilo C_1-C_8, sustituido con halo o hidroxi; o cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o hidroxi o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido.

"Acilamino" se refiere a un radical -$NR^{22}C(O)R^{23}$, donde cada caso de R^{22} y R^{23} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, según se define en el presente documento, o R^{22} es un grupo protector de amino. Los grupos "acilamino" ejemplares incluyen, pero sin limitación, 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 miembros), -$NR^{24}C(O)$-$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}) y -$NR^{24}C(O)$-$(CH_2)_t$(heterociclilo 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cada R^{24} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8. En determinadas realizaciones, R^{25} es H, alquilo C_1-C_8, sustituido con halo o hidroxi; cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o hidroxi o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido; y R^{26} es H, alquilo C_1-C_8, sustituido con halo o hidroxi; cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o hidroxi o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido; con la condición de que al menos uno de R^{25} y R^{26} sea distinto de H.

"Aciloxi" se refiere a un radical -$OC(O)R^{27}$, donde R^{27} es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo y bencilcarbonilo. En determinadas realizaciones, R^{28} es alquilo C_1-C_8, sustituido con halo o hidroxi; cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o hidroxi o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido.

"Alcoxi" se refiere al grupo -OR^{29} donde R^{29} es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. 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 entre 1 y 6 átomos de carbono. Son grupos alcoxi particulares adicionales los que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

En determinadas realizaciones, R^{29} es un grupo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionados entre el grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C_6-C_{10}, ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxi, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-$S(O)_2$- y aril-$S(O)_2$-. Los grupos "alcoxi sustituido" ejemplares incluyen, pero sin limitación, -O-$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -O-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 miembros), -O-$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}) y -O-$(CH_2)_t$(heterociclilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes, pueden ser estar 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 hidroxi o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido. Son grupos "alcoxi sustituido" ejemplares particulares: -OCF_3, -OCH_2CF_3, -OCH_2Ph, -OCH_2-ciclopropilo, -OCH_2CH_2OH y -$OCH_2CH_2NMe_2$.

"Amino" se refiere al radical -NH_2.

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

Los grupos "amino sustituido" ejemplares incluyen, pero sin limitación, $-NR^{39}$-alquilo C_1-C_8, $-NR^{39}-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-NR^{39}-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-10 miembros), $-NR^{39}-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-NR^{39}-(CH_2)_t$(heterociclilo de 4-10 miembros), en el que t es un número entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R^{39} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8; y cualquiera de los grupos alquilo presentes, pueden estar ellos mismos sustituidos con halo, amino sustituido o sin sustituir, o hidroxi; y cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes, pueden ser estar 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 hidroxi o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido. Para evitar dudas, el término "amino sustituido" incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido como se define más adelante. El grupo amino sustituido abarca grupos amino monosustituidos y amino disustituidos.

"Azido" se refiere al radical $-N_3$.

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

"Carbamoílo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical $-C(O)N(R^{62})_2$ en el que cada R^{62} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o un grupo protector de amino, en el que al menos uno de R^{62} no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{62} se selecciona entre H, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5-10 miembros; o alquilo C_1-C_8 sustituido con halo o hidroxi; o cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o hidroxi o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido; con la condición de que al menos un R^{62} sea distinto de H.

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

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxi" se refiere al radical -OH.

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

"Etenilo" se refiere a -(C=C)- sustituido o sin sustituir. "Etileno" se refiere a -(CC)- sustituido o sin sustituir. "Etinilo" se refiere a -(C≡C)-.

Grupo "heterociclilo que contiene nitrógeno" significa un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación, morfolina, piperidina (por ejemplo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil piperazinas, tales como N-metil piperazina. Los ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

Alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, según se define en el presente documento, son alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) está reemplazado por un sustituyente permisible, *por ejemplo,* un sustituyente que, tras la sustitución, da como resultado un compuesto estable, *por ejemplo,* un compuesto que no se transforma espontáneamente, tal como mediante reorganización, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique otra cosa, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo y, cuando más de una posición en cualquier estructura dada está sustituida, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluya la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que se traduzca en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquiera y todas de tales combinaciones con el fin de llegar a un compuesto estable. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de un resto estable.

Los sustituyentes de átomos de carbono ejemplares incluyen, pero sin limitación, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3{+}X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, -CHO, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, -

$SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(-O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

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

cada caso de R^{cc}, independientemente, se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; cada caso de R^{dd}, independientemente, se selecciona de entre halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3{+}X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$. $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{f})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$-$NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$alquilo C_{1-6}, perhaloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg};

cada caso de R^{ee}, independientemente, se selecciona entre alquilo C_{1-6}, perhaloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; cada caso de R^{ff}, independientemente, se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, perhaloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; y cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, -ON(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})$_3$+X^-, -NH(alquilo C_{1-6})$_2$+X^-, $-NH_2$(alquilo C_{1-6}) +X^-, $-NH_3$+X^-, -N(O alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), -N(OH)(alquilo C_{1-6}), -NH(OH), -SH, -Salquilo C_{1-6}, -SS(alquilo C_{1-6}), -C(=O)(alquilo C_{1-6}), $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-6}), -OC(=O)(alquilo C_{1-6}), $-OCO_2$(alquilo C_{1-6}), $-C(=O)NH_2$, -C(=O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -OC(=O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(=O)(alquilo C_{1-6}), -N(alquil C_{1-6})C(=O)(alquilo C_{1-6}), $-NHCO_2$(alquilo C_{1-6}), -NHC(=O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -NHC(=O)(alquilo C_{1-6}), $-NHC(=O)NH_2$, -C(=NH)O(alquilo C_{1-6})-OC(=NH)(alquilo C_{1-6}), -OC(=NH)Oalquilo C_{1-6}, -C(=NH)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(=NH)NH(alquilo C_{1-6}), $-C(=NH)NH_2$, -OC(=NH)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -OC(NH)NH(alquilo C_{1-6}), $-OC(NH)NH_2$, -NHC(NH)N(alquilo C_{1-6})$_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2$(alquilo C_{1-6}), $-SO_2N$(alquilo C_{1-6})$_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_{1-6}), $-SO_2NH_2$, $-SO_2$alquilo C_{1-6}, $-SO_2$Oalquilo C_{1-6}, $-OSO_2$ alquilo C_{1-6}, -SO alquilo C_{1-6}, -Si(alquilo C_{1-6})$_3$, -OSi(alquilo C_{1-6})$_3$-C(=S)N(alquilo C_{1-6})$_2$, C(=S)NH(alquilo C_{1-6}), $C(=S)NH_2$, -C(=O)S(alquilo C_{1-6}), -C(=S)Salquilo C_{1-6}, -SC(=S)S alquilo C_{1-6}, $-P(=O)_2$(alquilo C_{1-6}), -P(=O)(alquilo C_{1-6})$_2$, -OP(=O)(alquilo C_{1-6})$_2$, -OP(=O)(Oalquilo C_{1-6})$_2$, alquilo C_{1-6}, perhaloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, carbociclilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; en el que X^- es un contraión.

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

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o sin sustituir según lo permita la valencia, e incluyen principalmente, átomos de nitrógeno secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está

independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en los que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se han definido anteriormente.

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de amino (también denominado en el presente documento grupo protector de nitrógeno). Los grupos protectores de amino incluyen, pero sin limitación, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)OR^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-S(=O)_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, alquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en los que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la materia e incluyen los descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de amino ejemplares incluyen, pero sin limitación, grupos amida (por ejemplo, $-C(=O)R^{aa}$), que incluyen, pero sin limitación, formamida y acetamida; grupos carbamato (por ejemplo, $-C(=O)OR^{aa}$), que incluyen, pero sin limitación, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (BOC) y carbamato de bencilo (Cbz); grupos sulfonamida (por ejemplo, $-S(=O)_2R^{aa}$), que incluyen, pero sin limitación, p-toluenosulfonamida (Ts), metanosulfonamida (Ms) y *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero sin limitación, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, en los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la materia e incluyen los descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de oxígeno ejemplares incluyen, pero sin limitación, metilo, metoxilmetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), bencilo (Bn), triisopropilsililo (TIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), metanosulfonato (mesilato) y tosilato (Ts).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado un grupo protector de tiol). Los grupos protectores de azufre incluyen, pero sin limitación, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, en los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la materia e incluyen los descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con mayor detalle en la Descripción Detallada, Ejemplos y Reivindicaciones. La invención no pretende estar limitada de ninguna manera por la lista de sustituyentes ejemplares anterior.

Otras definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "modulación" se refiere a la inhibición o potenciación de la función del receptor GABA. Un "modulador" (por ejemplo, un compuesto modulador) puede ser, por ejemplo, un agonista, agonista parcial, antagonista o antagonista parcial del receptor GABA.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o susceptible de aprobación por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o de la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que figura en la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en los seres humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, dichas sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2 etano disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido

butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, *por ejemplo,* un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes están ejemplificados por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares. Véase, *por ejemplo,* Berge, *et al.,* J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-79.

"Solvato" se refiere a las formas del compuesto que están asociadas con un disolvente o agua (también denominado "hidrato"), generalmente, mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina, y se pueden estar solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, e incluyen además solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En determinados casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (^{2}H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N) o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el que se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ^{2}H/D, cualquier carbono puede ser ^{13}C, o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N, y que la presencia y colocación de dichos átomos pueden determinarse dentro de los conocimientos de la técnica. Análogamente, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, en el que los compuestos resultantes se pueden usar para estudios de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para esta finalidad en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección sencillos. Además, se pueden preparar compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, y serían útiles en los estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en el presente documento, radiactivos o no, pretenden incluirse dentro del alcance de la invención.

"Estereoisómeros": También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog., o mediante la manera en que las moléculas giran el plano de luz polarizada y se designan como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

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

Un "sujeto" al cual se contempla la administración incluye, pero sin limitación, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, *por ejemplo,* un sujeto pediátrico (por ejemplo, un lactante, un niño, un adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, un adulto de mediana edad o un adulto anciano)) y/u otros animales no humanos, *por ejemplo,* un mamífero tal como primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus), ganado bovino, 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 "ser humano", "paciente", y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

Enfermedad, trastorno y afección se usan indistintamente en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un sujeto padece una enfermedad, trastorno o afección especificada, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, o retarda o ralentiza la progresión de la enfermedad, trastorno o afección ("tratamiento terapéutico"), y también contempla una acción que se produce antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección ("tratamiento profiláctico").

En general, la "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, *por ejemplo,* para tratar un trastorno relacionado con el SNC, es suficiente para inducir anestesia o sedación. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración y la edad, peso, salud y estado del sujeto. Una cantidad efectiva abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

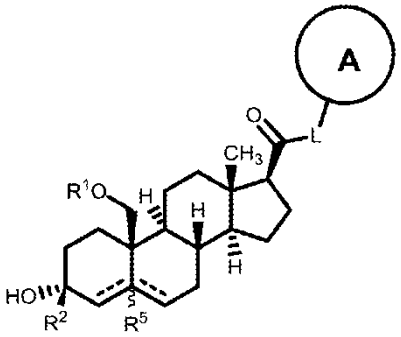
Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para evitar una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o evitar su reaparición. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa 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 afección. La expresión "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

Como se describe de forma general en el presente documento, la presente invención proporciona esteroides neuroactivos C21-sustituidos diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, tales compuestos se consideran útiles como agentes terapéuticos para la inducción de la anestesia y/o sedación en un sujeto. En determinadas realizaciones, tales compuestos se consideran útiles como agentes terapéuticos para tratar un trastorno relacionado con el SNC.

Compuestos

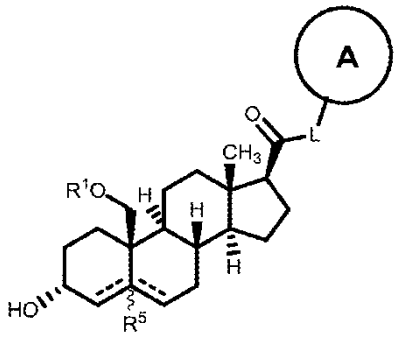
En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I),

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, haloalquilo C_1-C_6) o alcoxi C_1-C_6; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^5 está ausente o es hidrógeno; y ------ representa un enlace sencillo o doble, en la que cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

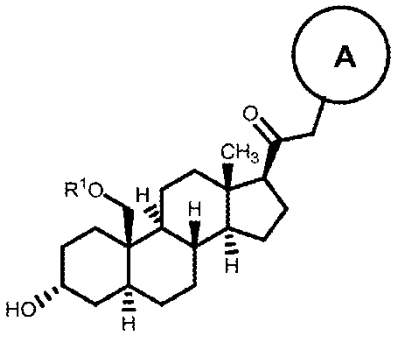
En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia),

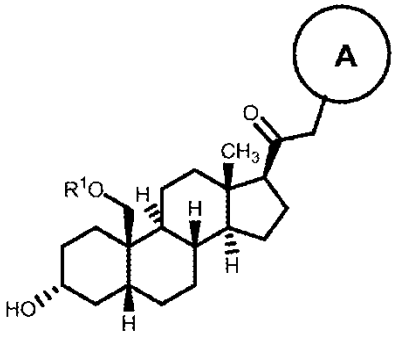
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^5 está ausente o es hidrógeno; y ------ representa un enlace simple o doble, en la que cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y cuando de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (Ia-1):



(Ia-1).

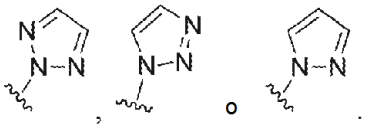
En algunas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (Ia-2):



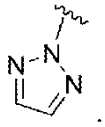
(Ia-2).

En algunas realizaciones, A es monocíclico o bicíclico.

En algunas realizaciones, A es monocíclico. En algunos aspectos de estas realizaciones, A está unido a través de un nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, el heteroarilo comprende hasta cinco átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que comprende hasta cuatro átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que comprende 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es pirazol, triazol o tetrazol. En algunas realizaciones, A es pirazol no sustituido, triazol o tetrazol. En algunas realizaciones, A es

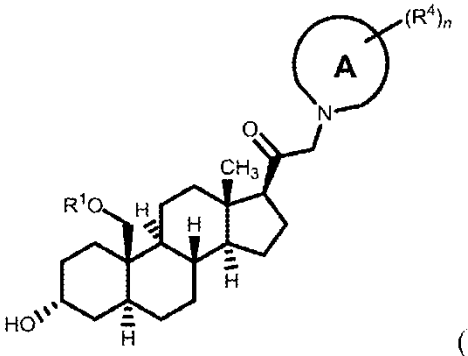


En algunas realizaciones, A es triazol no sustituido. En algunas realizaciones, A es



En algunas realizaciones, A es bicíclico. En algunos aspectos de estas realizaciones, A está unido a través de un nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, el heteroarilo comprende hasta cinco átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo comprende al menos dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo que comprende hasta cuatro átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo que comprende hasta tres átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo que comprende 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es benzotriazol, azabenzotriazol, diazabenzotriazol, benzopirazol, azabenzopirazol o diazabenzopirazol.

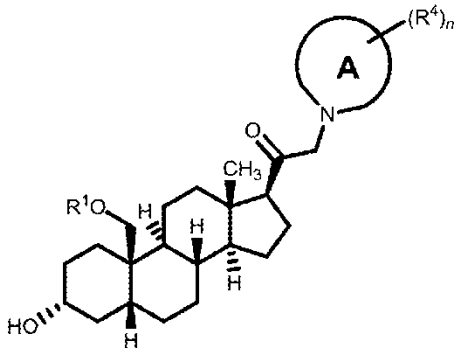
En algunas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (Ia-3):



(Ia-3)

en la que R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)N(R^b)(R^c), -C(O)OR^a, -N(R^b)(R^c), -OC(O)N(R^b)(R^c), -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -S(O)$_{0-2}R^a$, -S(O)$_{0-2}$OR^a o -S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c); cada R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; cada R^b y R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están en lazados forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3-7 miembros, *por ejemplo,* un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre); y *n* es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (Ia-4):



(Ia-4)

en la que R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)N(R^b)(R^c), -C(O)OR^a, -N(R^b)(R^c), -OC(O)N(R^b)(R^c), -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -S(O)$_{0-2}R^a$, -S(O)$_{0-2}$OR^a o -S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c); cada R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; cada R^b y R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están en lazados forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3-7 miembros, *por ejemplo,* un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre); y *n* es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, *n* es 0.

En algunas realizaciones, *n* es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)OR^a o -S(O)$_{0-2}R^a$. En algunas realizaciones, *n* es 1 y R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)OR^a o -S(O)$_{0-2}R^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^4 es halo (por ejemplo, F, Cl, Br). En algunas realizaciones, R^4 es F. En algunas realizaciones, R^4 es Cl. En algunas realizaciones, R^4 es Br. En algunas realizaciones, R^4 es alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, -OCH_3, -OCH_2CH_3). En algunas realizaciones, R^4 es ciano. En algunas realizaciones, R^4 es -C(O)R^a o -C(O)OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_3, -CH_2CH_3). En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)$_{0-2}R^a$. En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)$_2$R y R^a es alquilo C_1-C_6. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es -CH_3. En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)$_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_3, -CH_2CH_3).

En algunas realizaciones, *n* es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)OR^a o -S(O)$_{0-2}R^a$. En algunas realizaciones, *n* es 2 y R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)OR^a o -S(O)$_{0-2}R^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^4 es halo (por ejemplo, F, Cl, Br). En algunas realizaciones, R^4 es F. En algunas realizaciones, R^4 es Cl. En algunas realizaciones, R^4 es Br. En algunas realizaciones, R^4 es alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, -OCH_3, -OCH_2CH_3). En algunas realizaciones, R^4 es ciano. En algunas realizaciones, R^4 es -C(O)R^a o -C(O)OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_3, -CH_2CH_3). En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)$_{0-2}R^a$. En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)$_2R^a$, y R^a es alquilo C_1-C_6. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es -CH_3. En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_3, -CH_2CH_3).

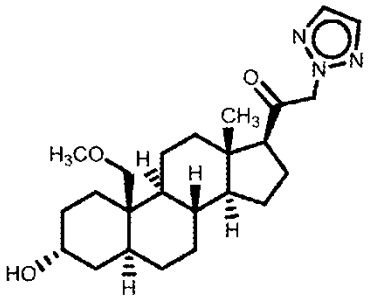
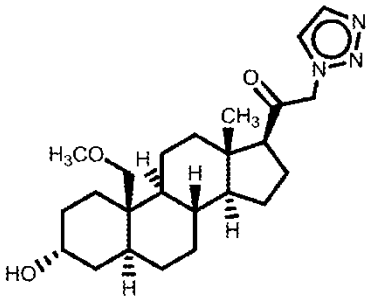
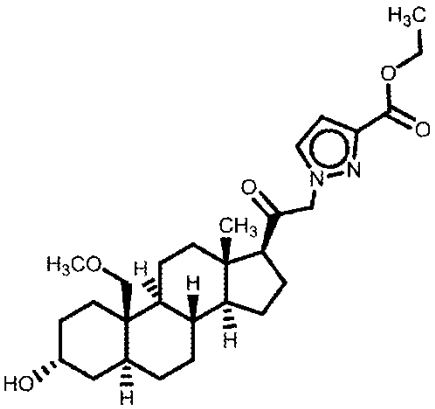
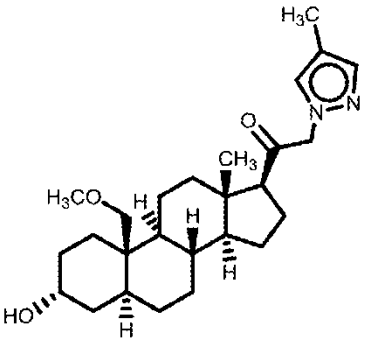
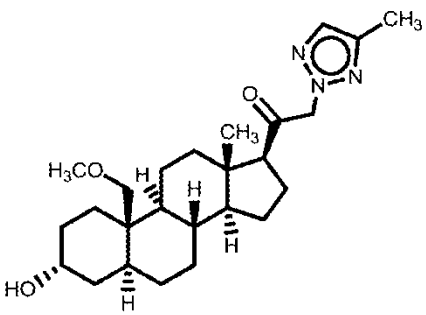
En algunas realizaciones, *n* es 1 o 2 y R^4 es alquilo C_1-C_6 o C(O)OR^a. En algunas realizaciones, el compuesto R^4 es metilo. En algunas realizaciones, el compuesto R^a es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^a es etilo.

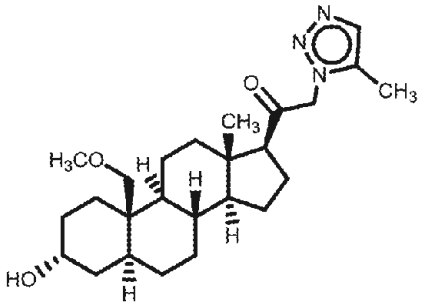
En algunas realizaciones, R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 y R^4 es -C(O)OR^a.

En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, el compuesto R^1 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, el compuesto R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

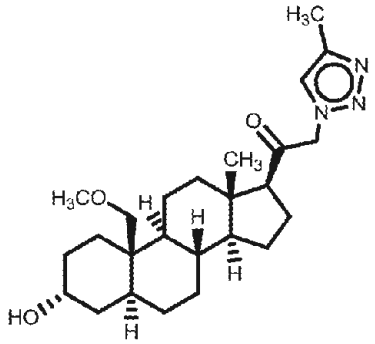
En algunas realizaciones, R^1 es metilo y R^4 es -C(O)OEt.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:

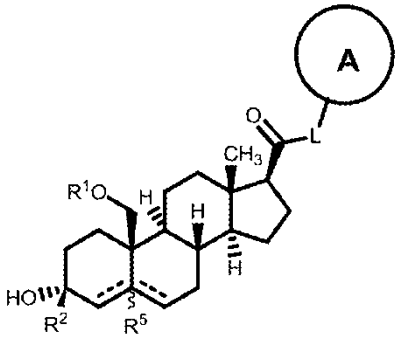

,

,

,

,

,



y



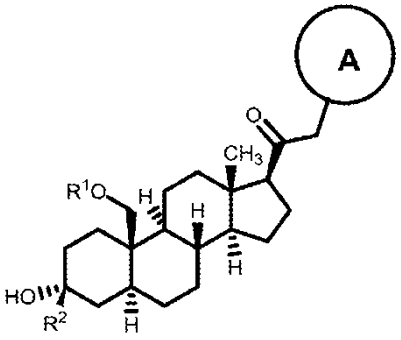
En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib),

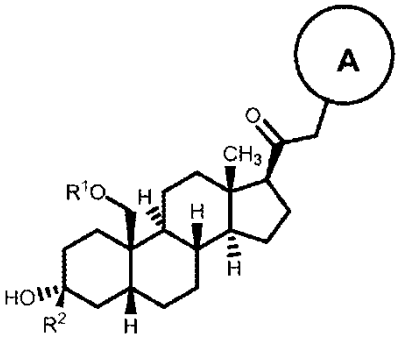
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; R^2 es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, haloalquilo C_1-C_6) o alcoxi C_1-C_6; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^5 está ausente o es hidrógeno; y ------ representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

En algunas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (Ib-1):



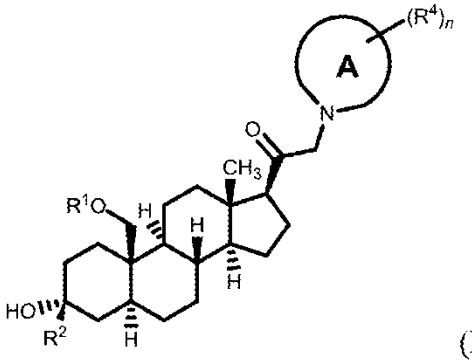
(Ib-1).

En algunas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (Ib-2):



(Ib-2).

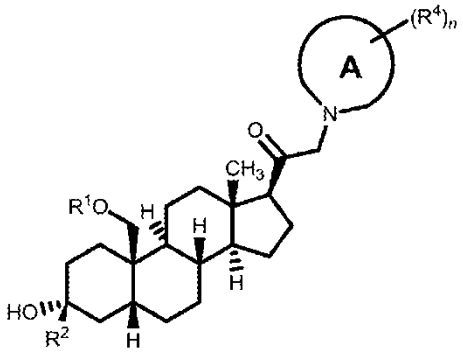
En algunas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (Ib-3)



(Ib-3),

en la que R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)N(R^b)(R^c), -C(O)OR^a, -N(R^b)(R^c), -OC(O)N(R^b)(R^c), -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -S(O)$_{0-2}R^a$, -S(O)$_{0-2}$OR^a o -S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c); cada R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; cada R^b y R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están en lazados forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3-7 miembros, *por ejemplo,* un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre); y *n* es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (Ib-4)



(Ib-4),

en la que R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)N(R^b)(R^c), -C(O)OR^a, -N(R^b)(R^c), -OC(O)N(R^b)(R^c), -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -S(O)$_{0-2}R^a$, -S(O)$_{0-2}$OR^a o -S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c); cada R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; cada R^b y R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están en lazados forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3-7 miembros, *por ejemplo,* un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, *por ejemplo,* un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre); y *n* es 0, 1, 2 o 3.

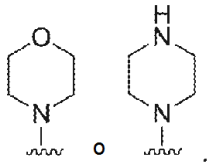
En algunas realizaciones, A es monocíclico.

En algunas realizaciones, A es bicíclico.

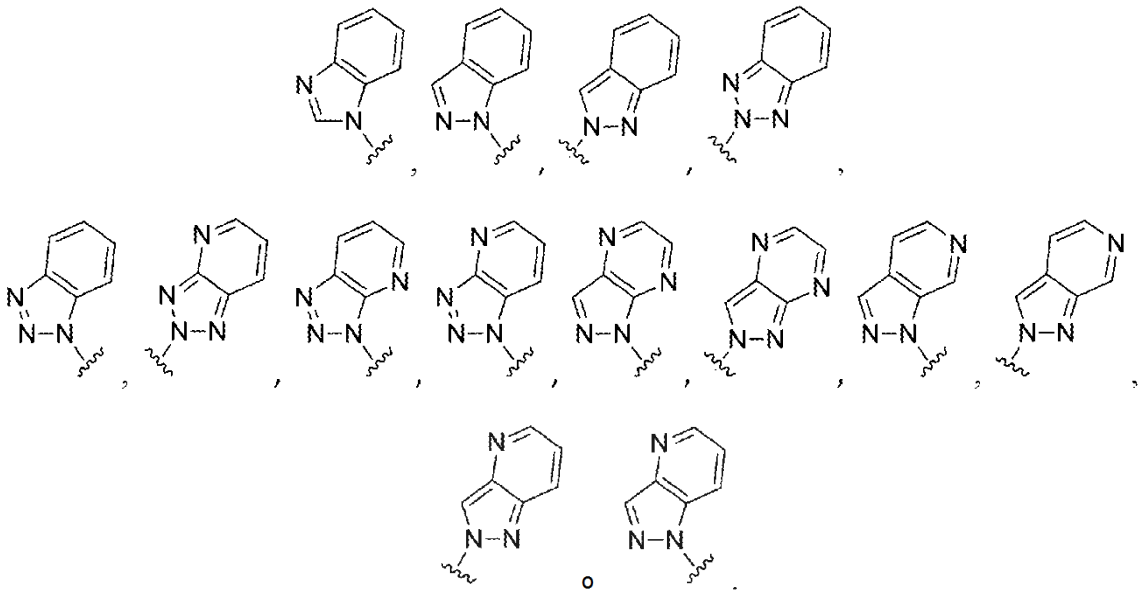
En algunas realizaciones, A está unido a través de un nitrógeno.

En algunas realizaciones, A es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros o de seis miembros que comprende hasta cuatro átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno.

En algunas realizaciones, A es un heterociclilo. En algunas realizaciones, A es morfolina o piperazina. En algunas realizaciones, A es

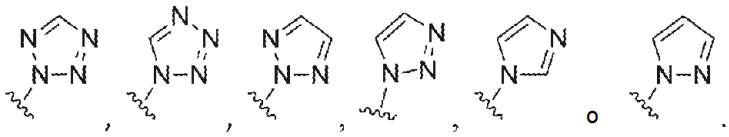


En algunas realizaciones, A es un heteroarilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, el heteroarilo comprende hasta cinco átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es benzotriazol, azabenzotriazol, diazabenzotriazol, benzopirazol, azabenzopirazol o diazabenzopirazol. En algunas realizaciones, A es

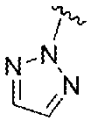


En algunas realizaciones, el heteroarilo es de 5 miembros.

En algunas realizaciones, A comprende hasta cuatro átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A comprende 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es pirazol, triazol o tetrazol. En algunas realizaciones, A es pirazol no sustituido, triazol o tetrazol. En algunas realizaciones,

A es 

En algunas realizaciones, A es triazol no sustituido. En algunas realizaciones, A es



En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo. En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^1 es metilo. En algunas realizaciones, R^1 es etilo.

En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es metilo. En algunas realizaciones, R^2 es haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es $-CF_3$.

En algunas realizaciones, *n* es 0.

En algunas realizaciones, *n* es 1 o 2 y R^4 es ciano, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-C(O)R^a$ o $-S(O)_{0-2}R^a$.

En algunas realizaciones, R^4 es Br, Cl o F. En algunas realizaciones, R^4 es F. En algunas realizaciones, R^4 es Cl. En algunas realizaciones, R^4 es Br. En algunas realizaciones, R^4 es $-OCH_3$. En algunas realizaciones, R^4 es $-OCF_3$. En algunas realizaciones, R^4 es ciano. En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^4 es metilo. En algunas realizaciones, R^4 es $-C(O)R^a$. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^a es metilo. En algunas realizaciones, R^4 es $-CF_3$. En algunas realizaciones, R^4 es $-S(O)_2R^a$. En algunas realizaciones, R^a es metilo.

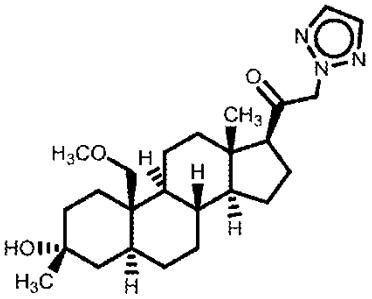
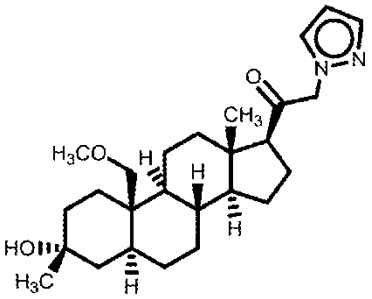
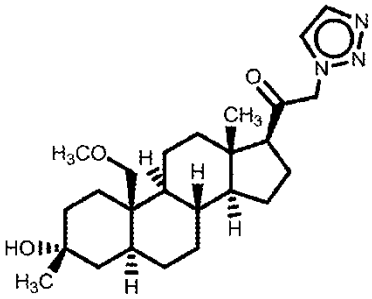
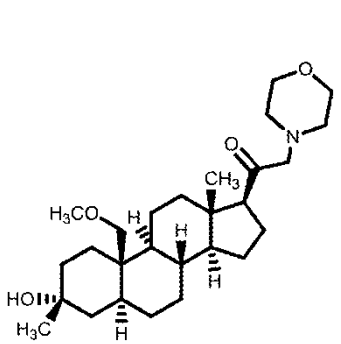
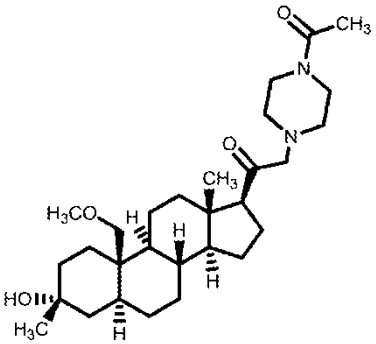
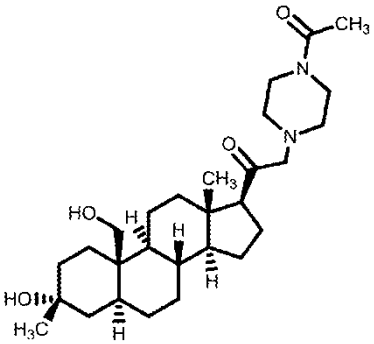
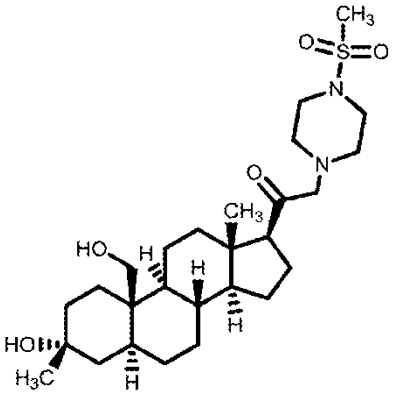
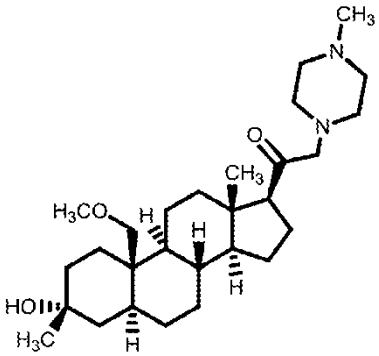
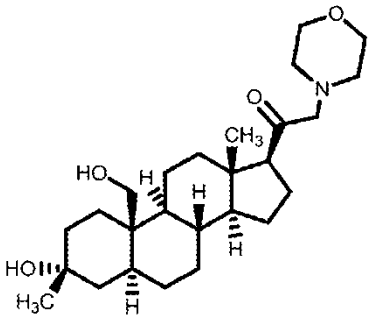
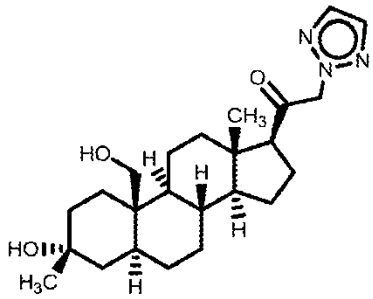
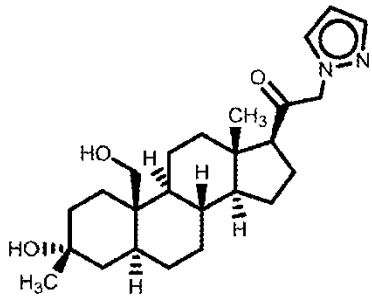
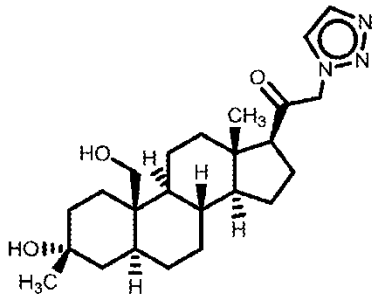
En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_1-C_6 y R^4 es $-C(O)R^a$. En algunas realizaciones, R^1 es metilo y R^4 es -C(O)Me.

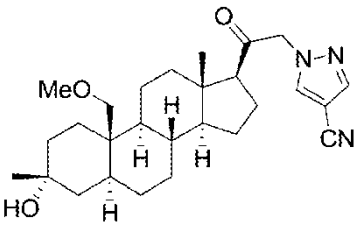
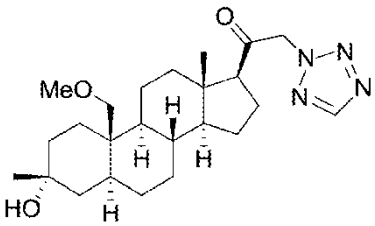
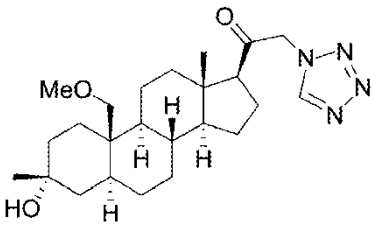
En algunas realizaciones, *n* es 2 y R^4 es ciano, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a o -S(O)$_{0-2}R^a$. En algunas realizaciones, *n* es 2, un R^4 es F y un R^4 es F. En algunas realizaciones, *n* es 2, un R^4 es F y un R^4 es Cl. En algunas realizaciones, *n* es 2, un R^4 es -OCH_3 y un R^4 es -OCH_3.
En algunas realizaciones, *n* es 0 o 1; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; y R^2 es metilo.

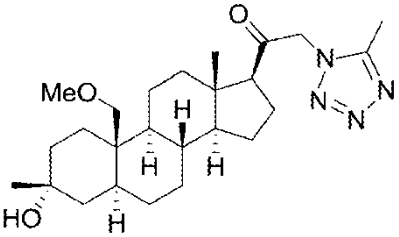
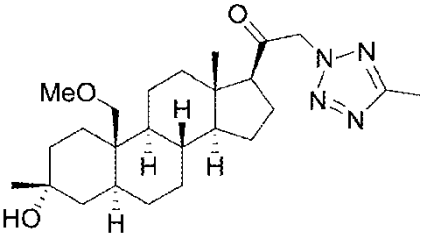
En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^1 es metilo.

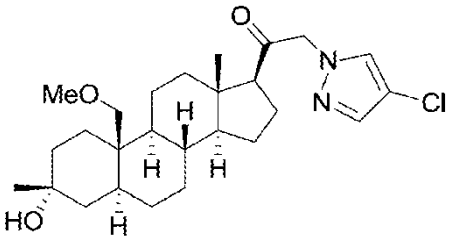
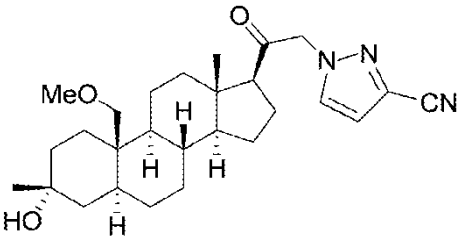
En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_1-C_6, -C(O)R^a o -S(O)$_{0-2}R^a$. En algunas realizaciones, R^4 es metilo. En algunas realizaciones, R^4 es -C(O)Me. En algunas realizaciones, R^4 es -S(O)$_2$Me. En algunas realizaciones, R^4 es ciano.

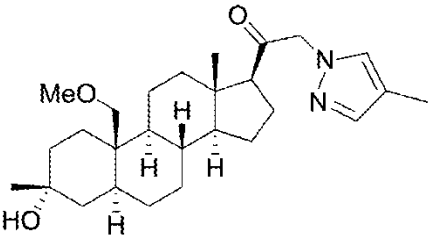
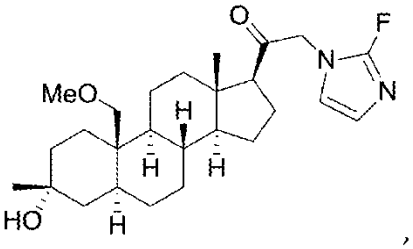
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:

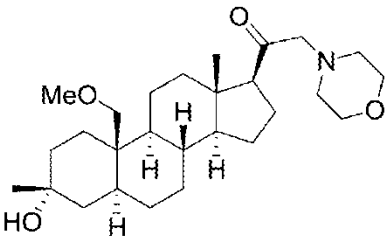
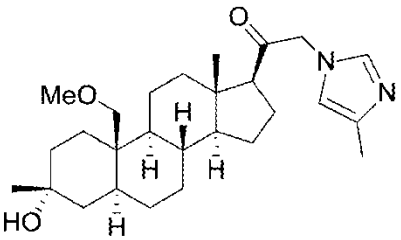

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

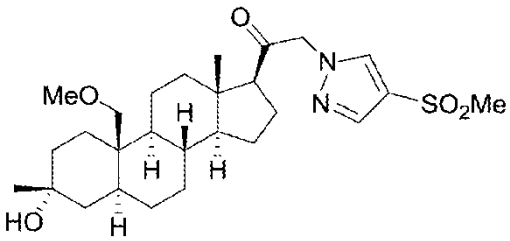
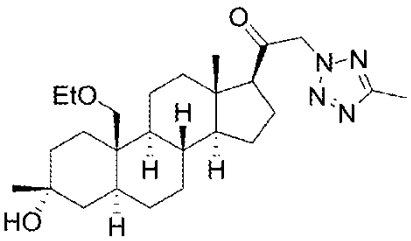

,

,

,

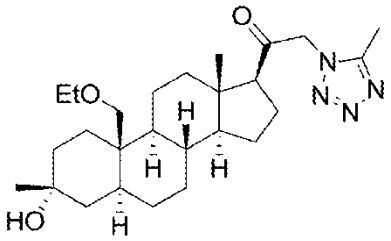

,

,


,

,

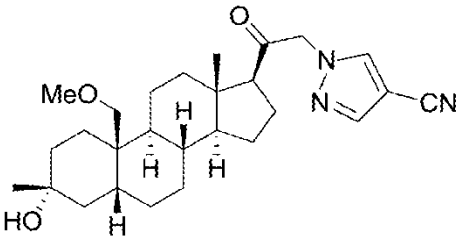

,

,


,

,

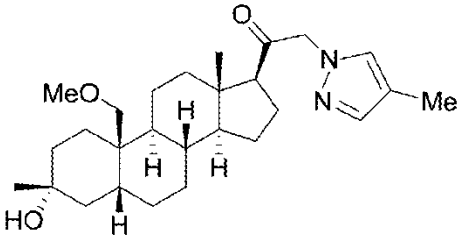

,

,


O
EtO
N
N
N
N
H
H
H
HO
H

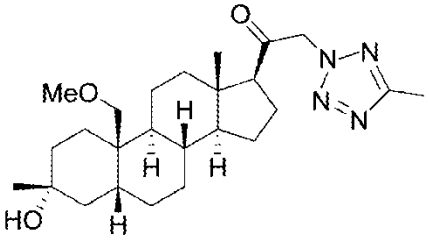
,


O
MeO
N
N
CN
H
H
H
HO
H

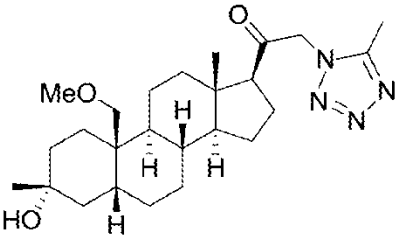
,


O
MeO
N
N
Me
H
H
H
HO
H

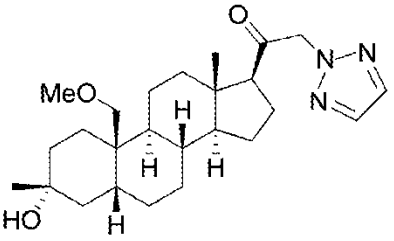
,


O
MeO
N
N
N
N
H
H
H
HO
H

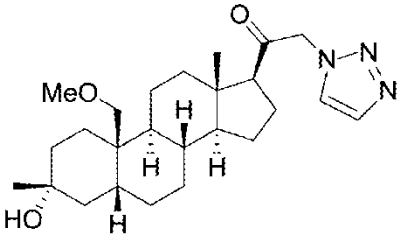
,


O
MeO
N
N
N
N
H
H
H
HO
H

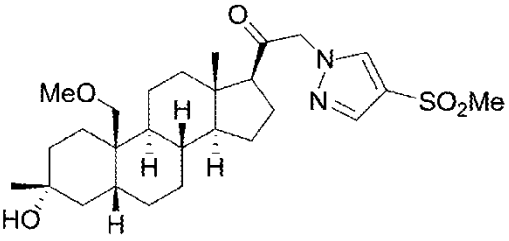
,


O
MeO
N
N
N
H
H
H
HO
H

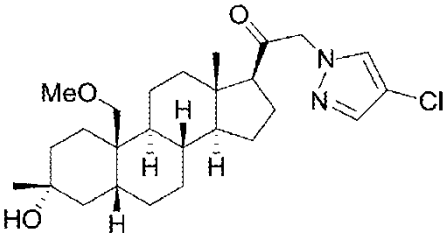
,


O
MeO
N
N
N
H
H
H
HO
H

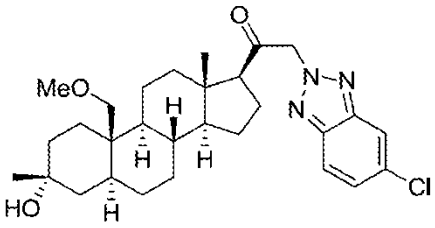
,


O
MeO
N
N
SO2Me
H
H
H
HO
H

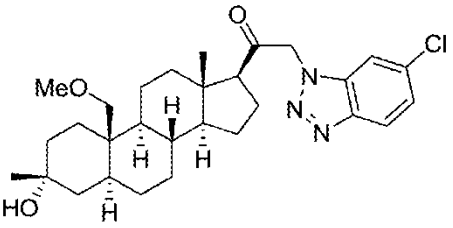
,


O
MeO
N
N
Cl
H
H
H
HO
H

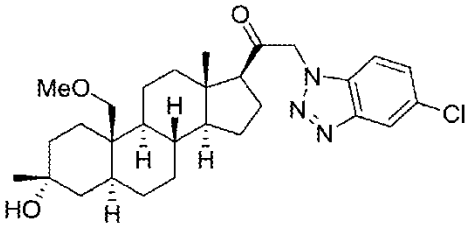
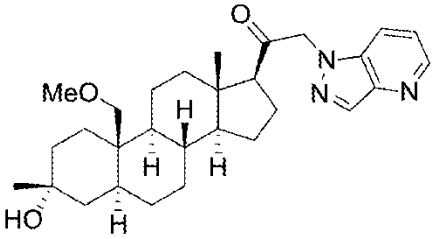
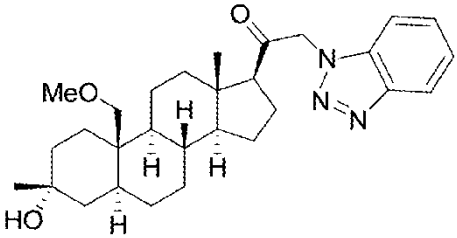
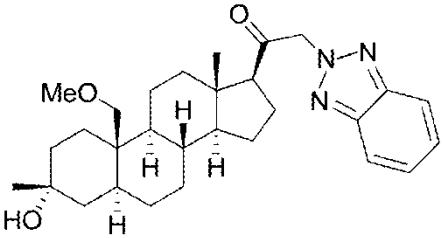
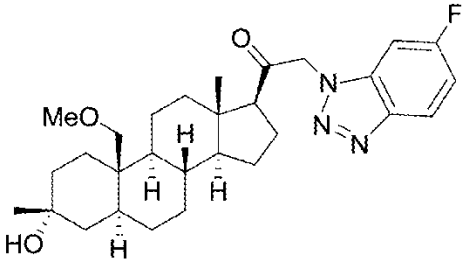
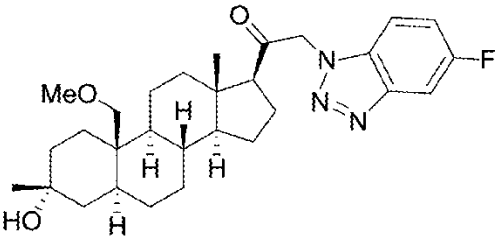
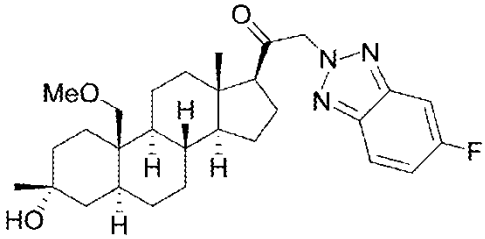
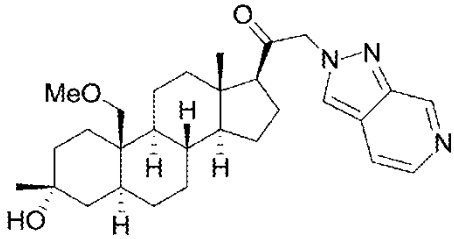
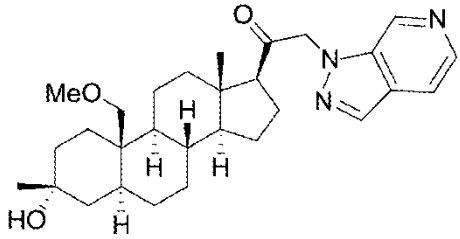
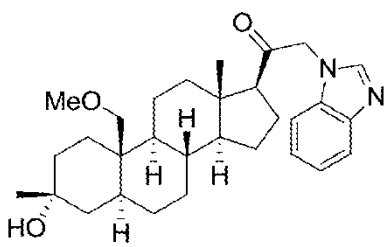
,

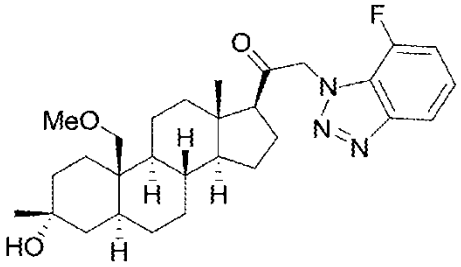

O
MeO
N
N
N
Cl
H
H
H
HO
H

,

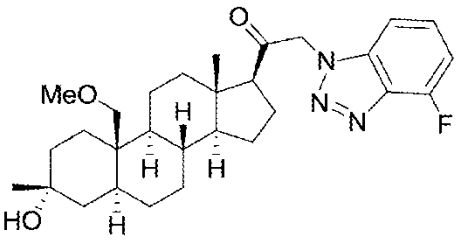

O
MeO
N
N
N
Cl
H
H
H
HO
H

,

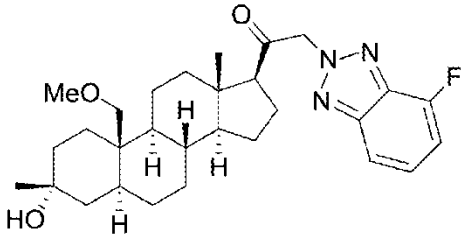

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



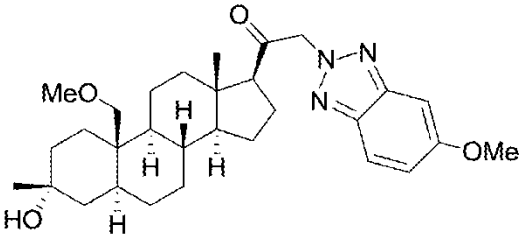
,



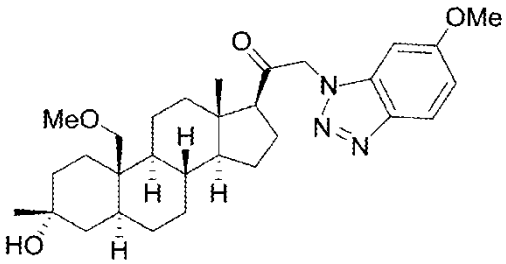
,



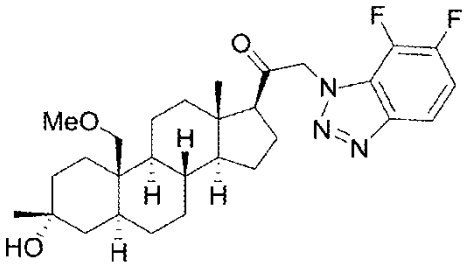
,



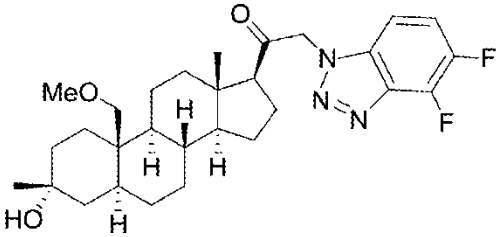
,



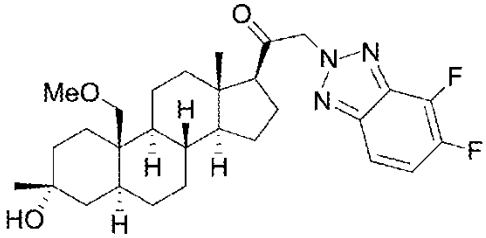
,



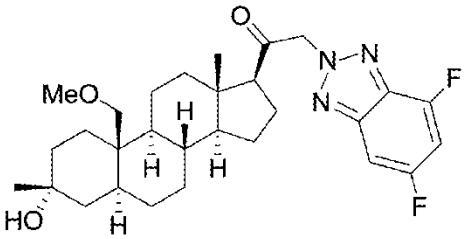
,



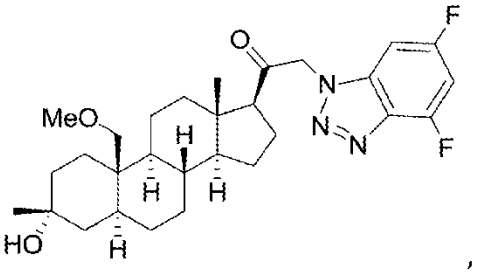
,



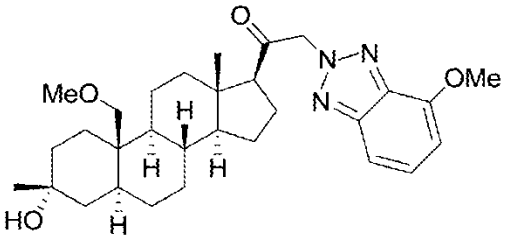
,



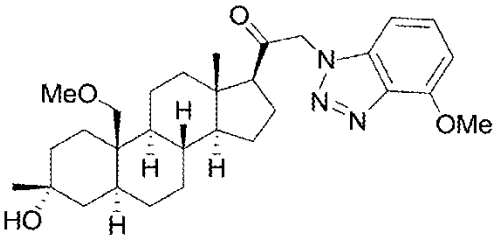
,



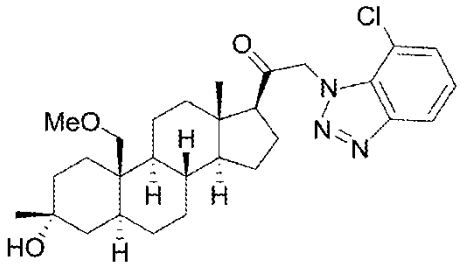
,



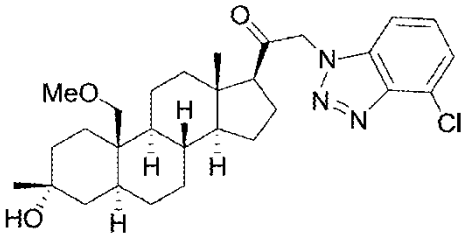
,



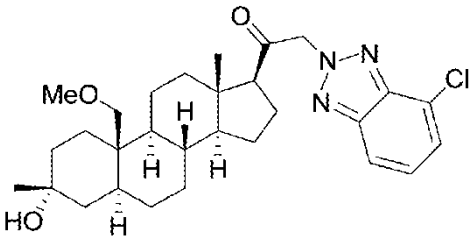
,



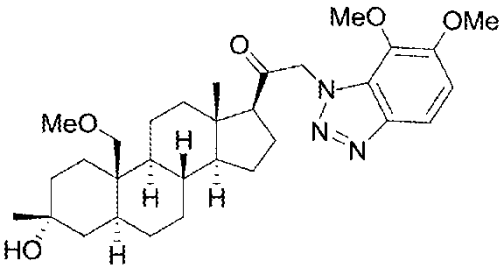
,



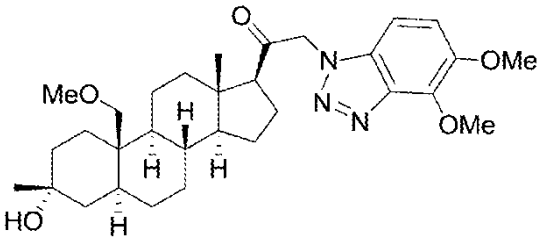
,



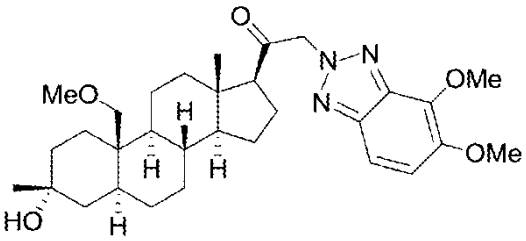
,



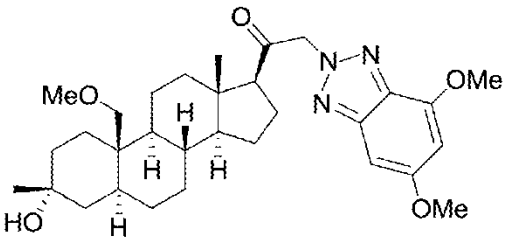
,



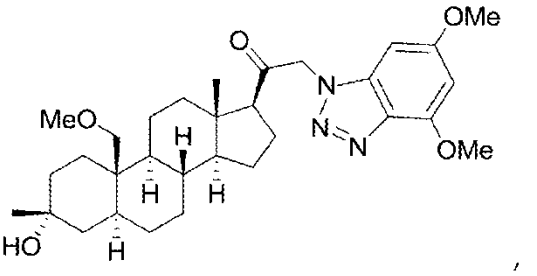
,



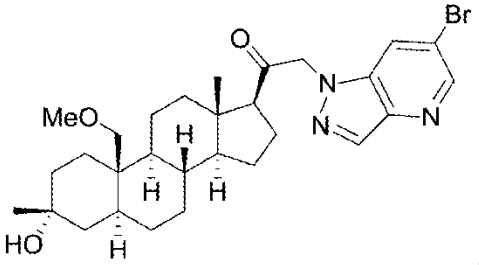
,



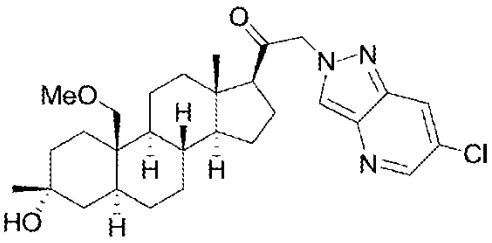
,



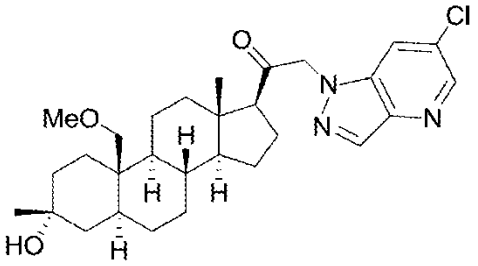
,



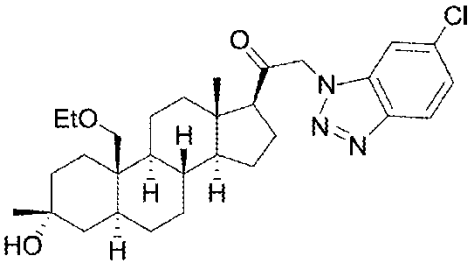
,



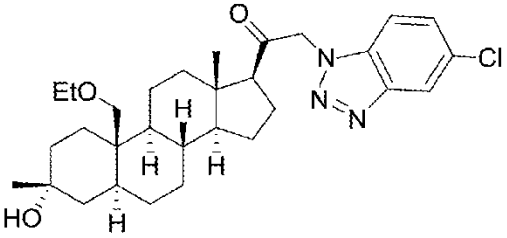
,



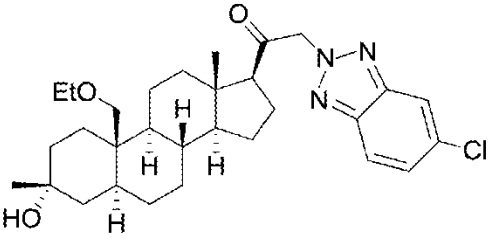
,



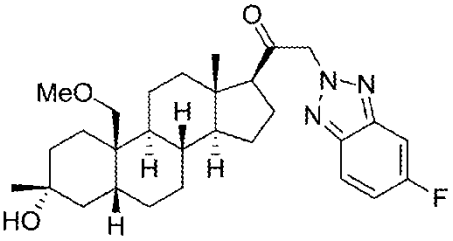
,



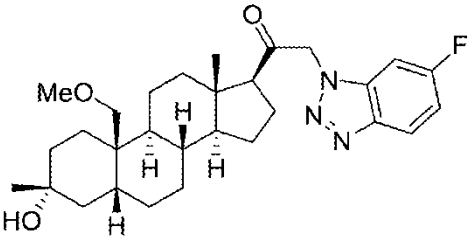
,



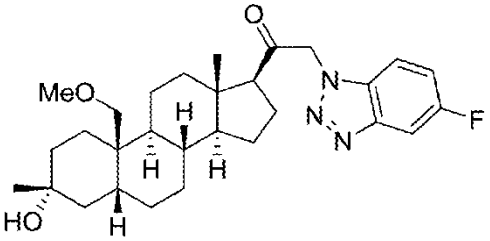
,



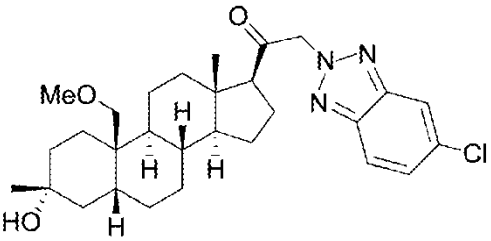
,



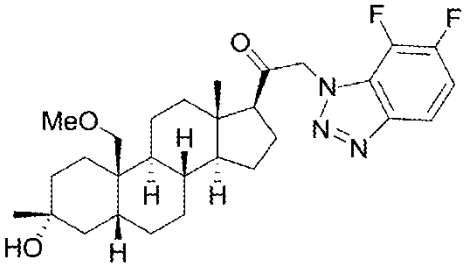
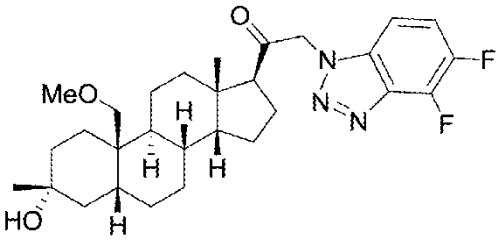
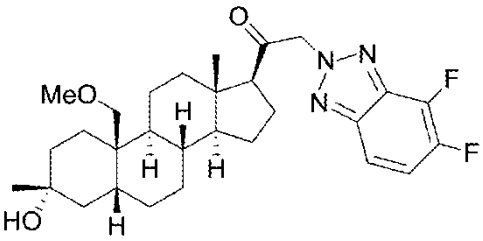
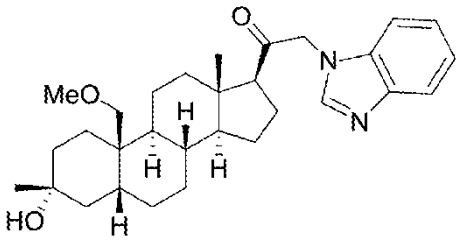
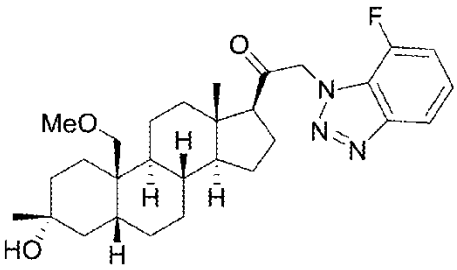
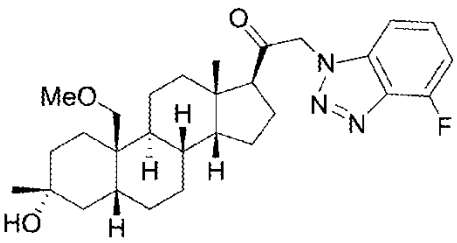
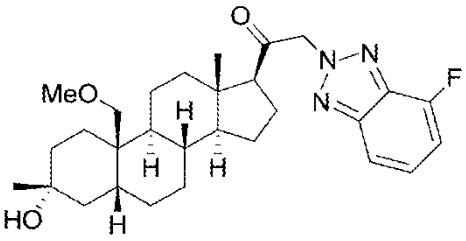
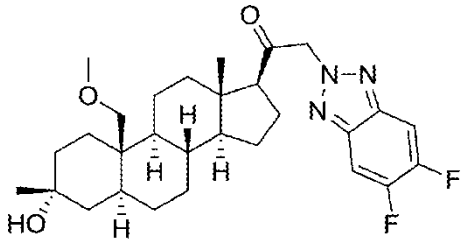
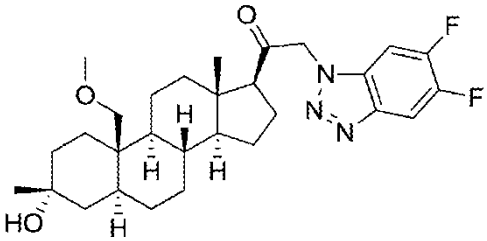
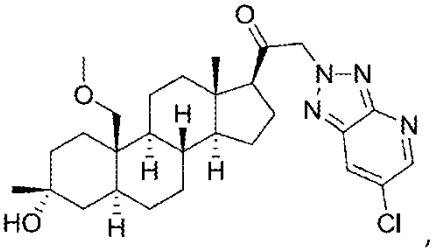
,

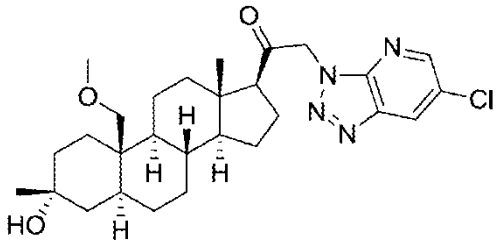


,

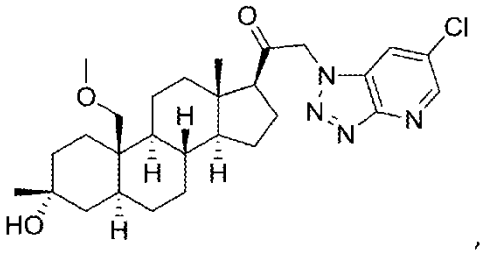


,

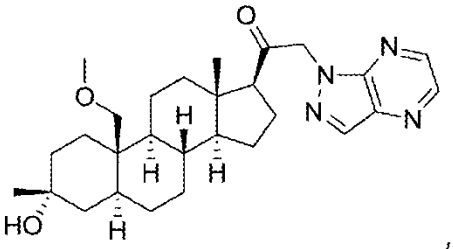

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



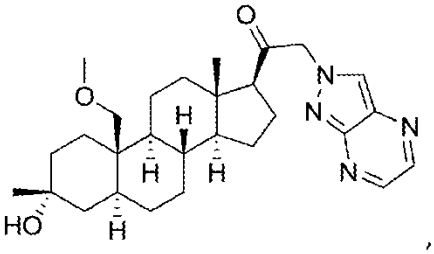
,



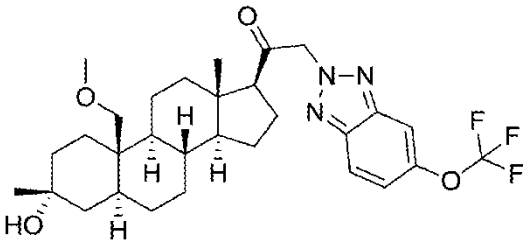
,



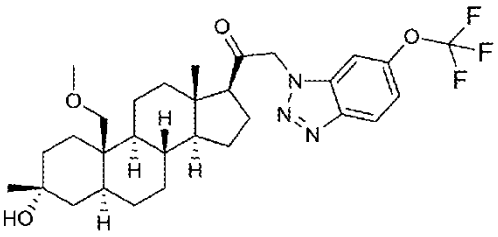
,



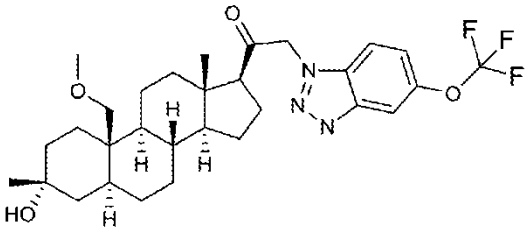
,



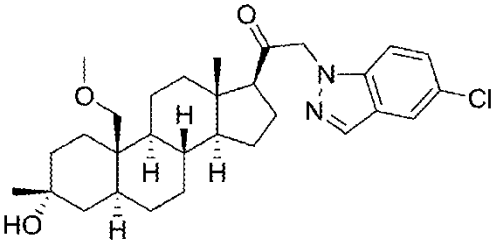
,



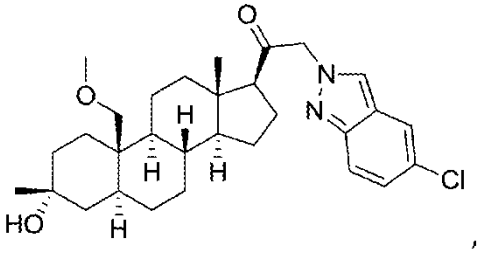
,



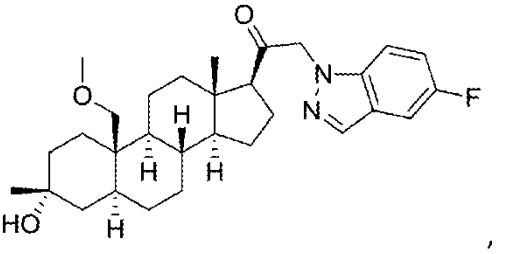
,



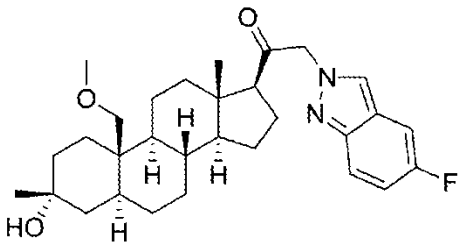
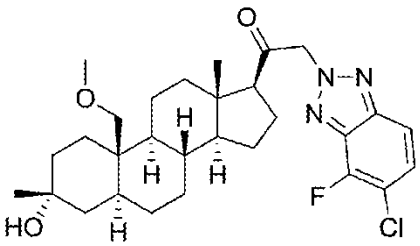
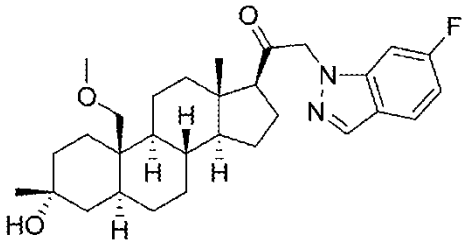
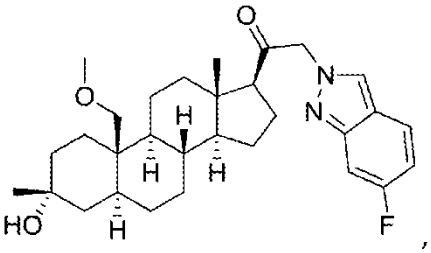
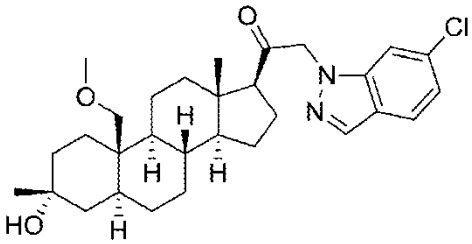
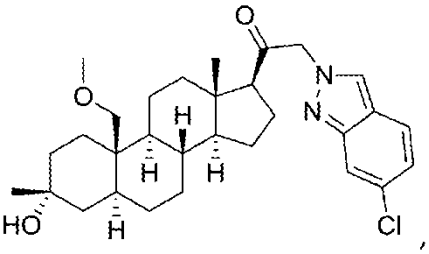
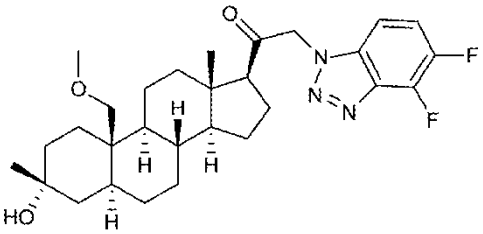
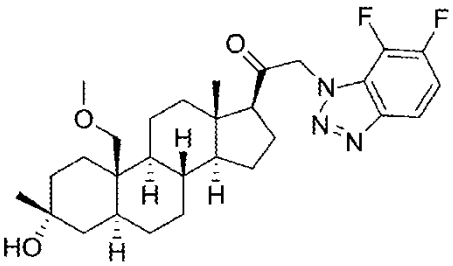
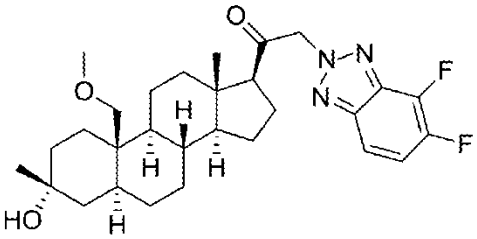
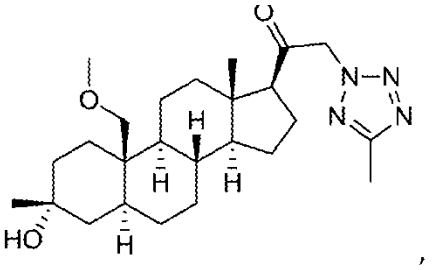
,

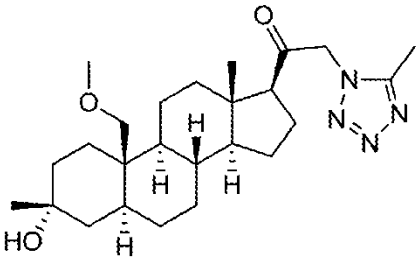


,

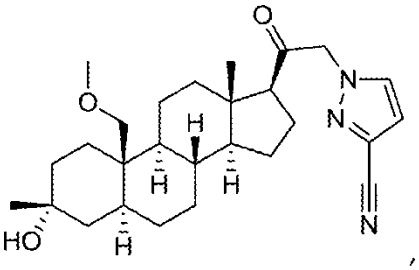


,

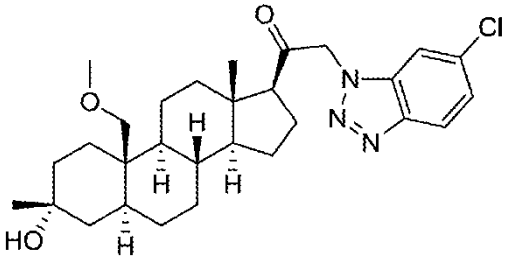

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



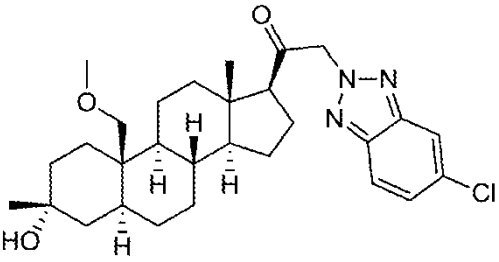
,



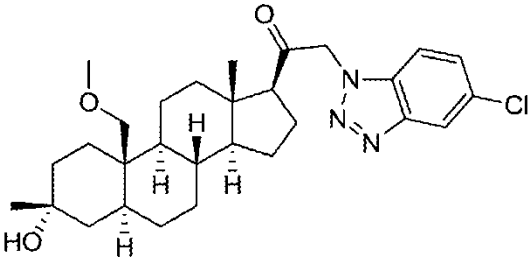
,



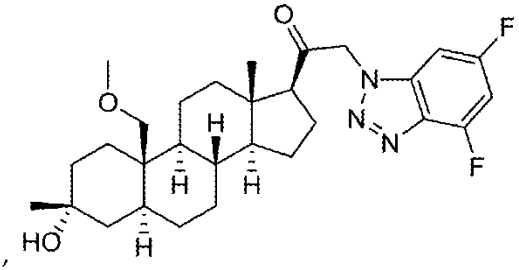
,



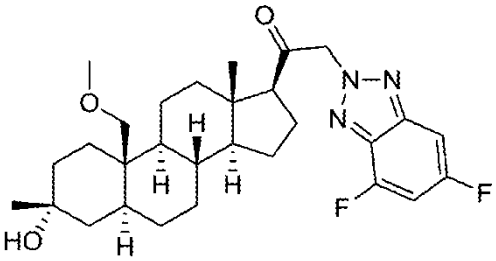
,



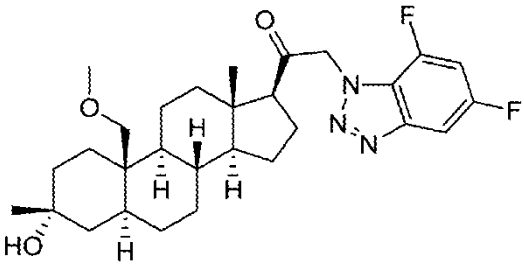
,



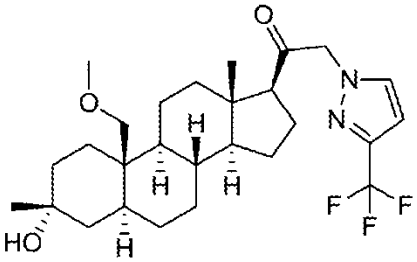
,



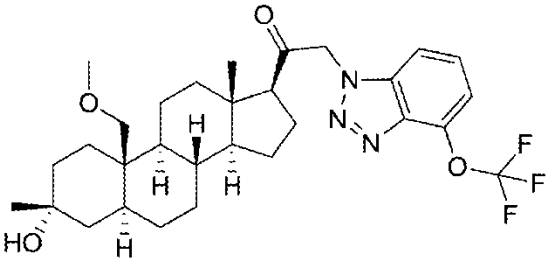
,



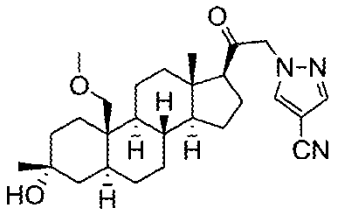
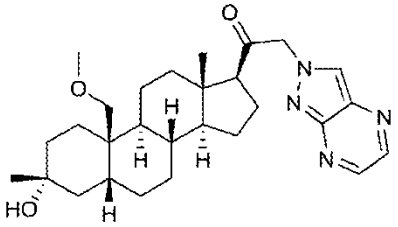
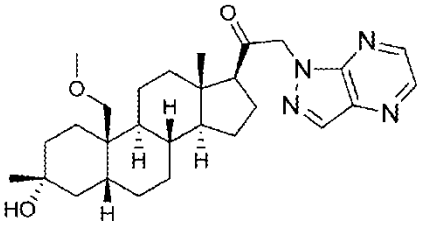
,

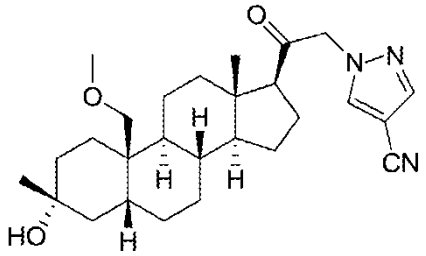
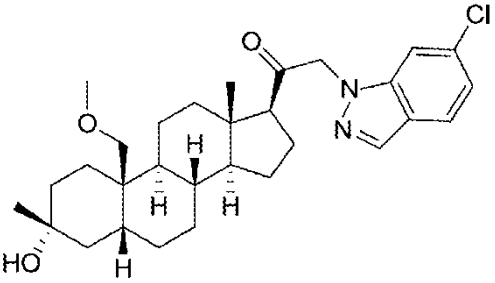


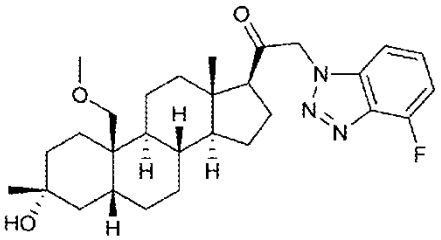
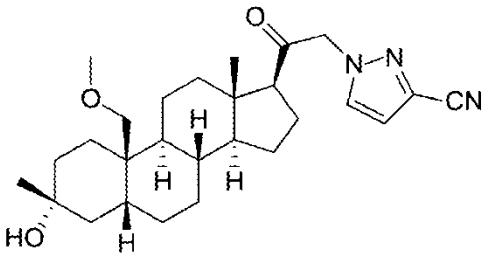
,

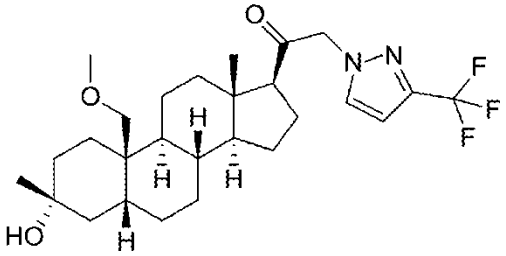
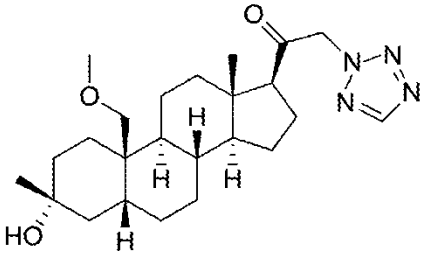


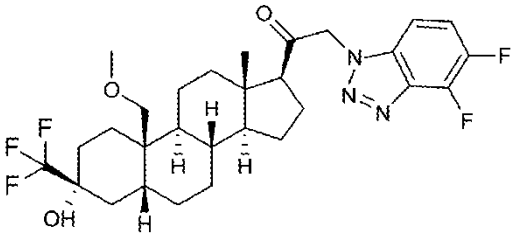
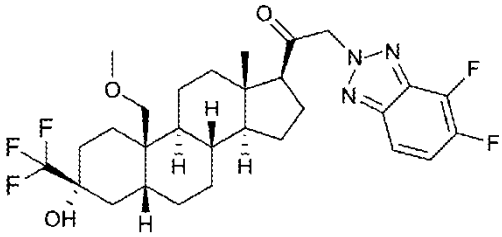
,

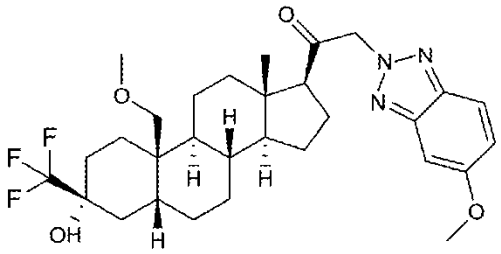

,

,

,

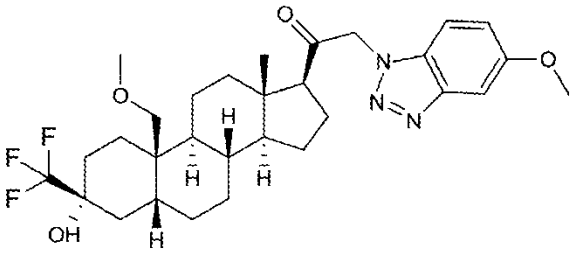

,

,

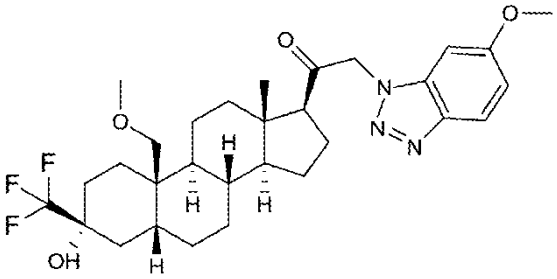

,

,

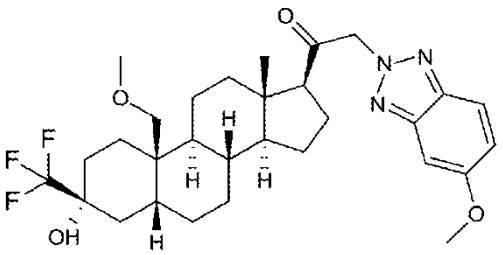

,

,

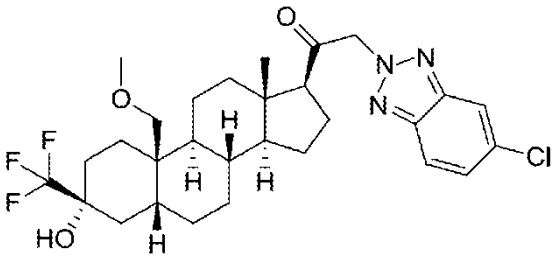

,

,

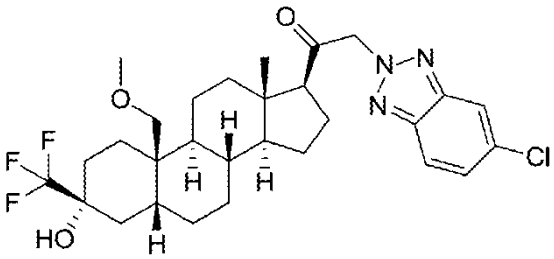


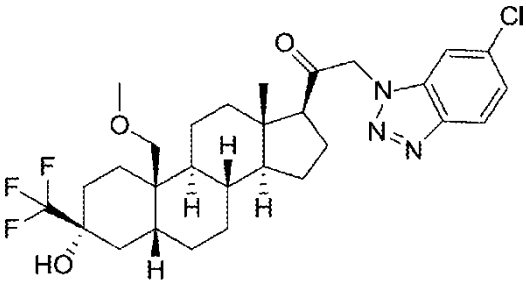


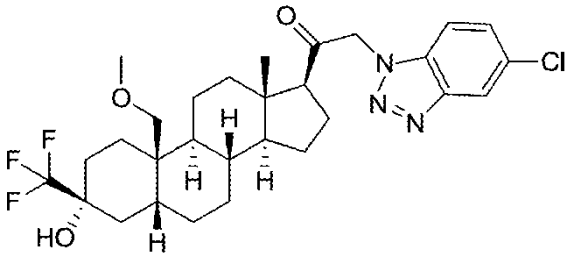


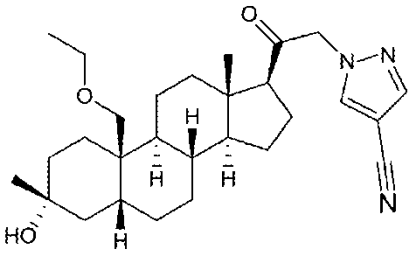


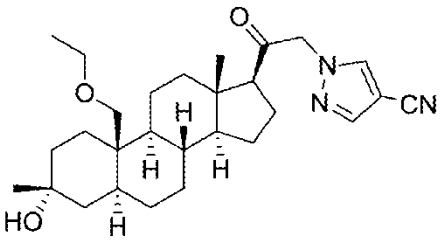


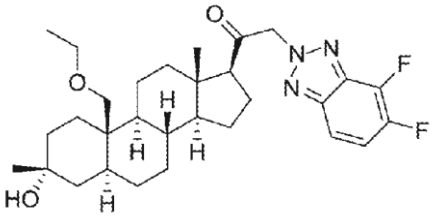




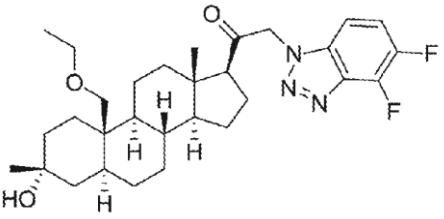






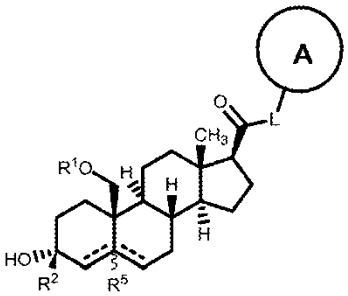


y



En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se describe un método de inducir la sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, haloalquilo C_1-C_6) o alcoxi C_1-C_6; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^5 está ausente o es hidrógeno; y ------ representa un enlace sencillo o doble, en la que cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

Se describe un método para administrar una cantidad efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto como se describe en el presente documento, *por ejemplo,* un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ia-4), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3) o (Ib-4), a un sujeto que lo necesite, en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia dentro de las dos horas de la administración.

En algunas realizaciones, el sujeto experimenta sedación y/o anestesia dentro en la hora después de la administración.

En algunas realizaciones, el sujeto experimenta sedación y/o anestesia instantáneamente.

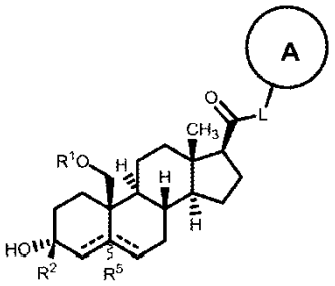
En algunas realizaciones, el compuesto se administra por administración intravenosa.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra de manera crónica.

En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra en combinación con otro agente terapéutico.

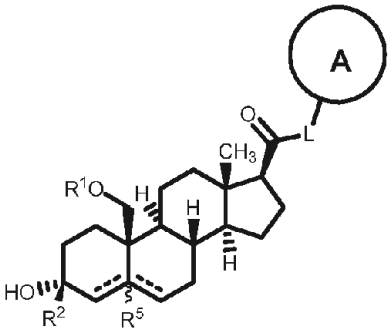
Se describe un método para tratar los ataques en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, haloalquilo C_1-C_6) o alcoxi C_1-C_6; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^5 está ausente o es hidrógeno; y ------ representa un enlace simple o doble, en el que cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

Se describe un método para tratar la epilepsia o estado epiléptico en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: A es un nitrógeno opcionalmente sustituido que contiene heteroarilo o heterociclilo; L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, haloalquilo C_1-C_6) o alcoxi C_1-C_6; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^5 está ausente o es hidrógeno; y ------ representa un enlace simple o doble, en el que cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

Se describe un método para tratar trastornos relacionados con la función de GABA en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de uno de un compuesto como se describe en el presente documento, *por ejemplo,* un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ia-4), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3) o (Ib-4).

En un aspecto, se describe un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en el presente documento, *por ejemplo,* un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ia-4), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3) o (Ib-4), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman.

En un aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, *por ejemplo,* un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ia-1), (Ia-2), (Ia-3), (Ia-4), (Ib), (Ib-1), (Ib-2), (Ib-3) o (Ib-4), y un diluyente estéril.

Composiciones farmacéuticas

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por una diversidad de vías que incluyen, pero sin limitación, administración oral (enteral), administración parenteral (por inyección), administración rectal, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intratecal, administración subcutánea (SC), administración intravenosa (IV), administración intramuscular (IM) y administración intranasal.

En general, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en una cantidad efectiva. La cantidad del compuesto realmente administrado típicamente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Cuando se usan para evitar la aparición de un trastorno del SNC, los compuestos que se proporcionan en el presente documento se administrarán a un sujeto con riesgo de desarrollar la afección, típicamente con el consejo y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los sujetos en riesgo de desarrollar una afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la afección, o aquellos que han sido identificados mediante pruebas genéticas o de detección de ser particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también pueden administrarse de manera crónica ("administración crónica"). La administración crónica se refiere a la administración de un compuesto o composición farmacéutica del mismo durante un período prolongado de tiempo, *por ejemplo,* por ejemplo, durante 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 5 años, etc., o puede continuarse indefinidamente, por ejemplo, para el resto de la vida del sujeto. En determinadas realizaciones, se pretende que la administración crónica proporcione un nivel constante del compuesto en la sangre, *por ejemplo,* dentro de la ventana terapéutica durante el período prolongado de tiempo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse adicionalmente usando una diversidad de métodos de dosificación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse como un bolo, *por ejemplo,* con el fin de elevar la concentración del compuesto en la sangre a un nivel efectivo. La colocación de la dosis en embolada depende de los niveles sistémicos del principio activo deseado en todo el cuerpo, *por ejemplo,* una dosis en embolada intramuscular o subcutánea permite una liberación lenta del principio activo, mientras que un bolo se administra directamente a las venas (por ejemplo, a través de un goteo IV) permite un suministro mucho más rápido que eleva rápidamente la concentración del principio activo en la sangre a un nivel efectivo. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se puede administrar como una infusión continua, *por ejemplo,* por goteo IV, para proporcionar el mantenimiento de una concentración en estado estable del principio activo en el cuerpo del sujeto. Además, en aún otras realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse como primera dosis en embolada, seguida de una infusión continua.

Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar la dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y medidas previamente de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto es generalmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso o preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso) siendo el resto diversos vehículos o excipientes y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Con la dosificación oral, una a cinco y especialmente dos a cuatro y típicamente tres dosis orales por día son regímenes representativos. Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto proporcionado en el presente documento, con dosis preferentes proporcionando cada una de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, y especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles en sangre similares o inferiores a los que se logran usando dosis de inyección, generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 % en peso.

Los niveles de dosis de inyección varían de aproximadamente 0,1 mg/kg/hora a al menos 20 mg/kg /hora, todos de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente de 24 a 96 horas. También se puede administrar un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para lograr niveles de estado estacionario adecuados. No se espera que la dosis máxima total exceda de aproximadamente 5 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, tal

como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa, un agente disgregante, tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio; una sustancia de deslizamiento, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros excipientes inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en dichas composiciones es típicamente un componente minoritario, que a menudo es de aproximadamente 0,05 a 10 % en peso, siendo el resto el excipiente inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene el(los) principio(s) activo(s). Cuando se formulan como una pomada, los principios activos se combinarán típicamente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica de la estabilidad de los principios activos o la formulación. Todas las formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen dentro del alcance proporcionado en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica se puede lograr usando un parche de tipo reservorio o membrana porosa, o de una diversidad de matriz sólida.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

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

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

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable, *por ejemplo,* una composición adecuada para la inyección, tal como para administración intravenosa (IV).

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, conservantes, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada, *por ejemplo,* inyección. Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) y en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Por ejemplo, las preparaciones inyectables, tales como suspensiones acuosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. Los excipientes ejemplares que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato, o solución de Ringer.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son las ciclodextrinas α, β y γ que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa unidas α-1,4, respectivamente, que comprenden opcionalmente uno o más sustituyentes en los restos de azúcar unidos, que incluyen, pero sin limitación, la sustitución metilada, hidroxialquilada, acilada y sulfoalquiléter sustituida o no sustituida. En determinadas realizaciones, la ciclodextrina es un éter de sulfoalquilo β-ciclodextrina, *por ejemplo,* por ejemplo, sulfobutiléter β-ciclodextrina, también conocido como Captisol®. Véase, *por ejemplo,* el documento U.S. 5.376.645. En determinadas realizaciones, la composición comprende hexapropil-β-ciclodextrina. En una realización más particular, la composición comprende hexapropil-β-ciclodextrina (10-50 % en agua).

La composición inyectable puede esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

En general, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en una cantidad efectiva. La cantidad del compuesto realmente administrado típicamente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y medidas previamente de las composiciones líquidas. En dichas composiciones, el compuesto es generalmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 50 % en peso o preferentemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 % en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse como el único agente activo, o pueden administrarse en combinación con otros agentes activos. En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. La administración en combinación puede transcurrir por cualquier técnica evidente para los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, administración separada, secuencial, simultánea y alternativa.

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se refieren principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para su administración a seres humanos, el experto en la técnica entenderá que dichas composiciones son generalmente adecuadas para su administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a seres humanos para hacer que las composiciones adecuadas para su administración a diferentes animales es bien conocida, y el farmacéutico veterinario experto puede diseñar y/o llevar a cabo dichas modificaciones con una pequeña experimentación habitual. Se pueden encontrar consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Métodos de uso y tratamiento

Como se describe en general en el presente documento, la presente invención está dirigida a esteroides neuroactivos sustituidos con C21 diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para la inducción de anestesia y/o sedación en un sujeto. En algunas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para tratar un trastorno relacionado con el SNC (por ejemplo, trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus) en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un sujeto con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman).

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por administración intravenosa.

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

Diversos esteroides sintéticos también se han preparado como esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, la patente de EEUU. 5.232.917, que divulga compuestos esteroides neuroactivos útiles para tratar el estrés, la ansiedad, el insomnio, los trastornos convulsivos y los trastornos del estado de ánimo, que son susceptibles a los agentes activos de GRC, tales como la depresión, de una manera terapéuticamente beneficiosa. Además, se ha demostrado anteriormente que estos esteroides interactúan en un sitio único en el GRC que es distinto de otros sitios conocidos de interacción (por ejemplo, barbitúricos, benzodiacepinas y GABA) en los que los efectos terapéuticamente

beneficiosos sobre el estrés, la ansiedad, el sueño, el estado de ánimo y los trastornos convulsivos han sido provocados anteriormente (véase, porejemplo, Gee, KW y Yamamura, H.I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders," en Central Nervous System Disorders, Horvell, ed., Marcel-Dekker, Nueva York (1985), páginas 123-147; Lloyd, K.G. y Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs," en Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, N.Y. (1987), páginas183-195; y Gee *et al.,* European Journal of Pharmacology, 136:419-423 (1987). Estos compuestos son deseables por su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

Los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, están diseñados generalmente para modular la función de GABA y, por lo tanto, para actuar como esteroides neuroactivos para el tratamiento y la prevención de afecciones relacionadas con el SNC en un sujeto. La modulación, como se usa en el presente documento, se refiere a la inhibición o potenciación de la función del receptor de GABA. En consecuencia, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son útiles como agentes terapéuticos para evitar y/o tratar afecciones del SNC en mamíferos que incluyen seres humanos y mamíferos no humanos. Por lo tanto, y como se indicó anteriormente, la presente invención incluye dentro de su alcance, y se extiende a, los compuestos enumerados para su uso en dichos métodos de tratamiento, y al uso de dichos compuestos para la preparación de medicamentos útiles para dichos métodos.

Las afecciones ejemplares del SNC relacionadas con la modulación de GABA incluyen, pero sin limitación, trastornos del sueño [por ejemplo, insomnio], trastornos del estado de ánimo [por ejemplo, depresión, trastorno distímico (por ejemplo, depresión leve), trastorno bipolar (por ejemplo, I y/o II), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo (TOC))], trastornos del espectro de esquizofrenia [por ejemplo, esquizofrenia, rastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [por ejemplo, epilepsia (por ejemplo, estado epiléptico (EE), convulsiones], trastornos de la memoria y/o cognición [por ejemplo, trastornos de la atención (por ejemplo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)), demencia (por ejemplo, demencia de tipo Alzheimer, demencia de tipo de cuerpo de Lewis, demencia de tipo vascular], trastornos del movimiento [por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson], trastornos de la personalidad [por ejemplo, trastorno de la personalidad antisocial, trastorno de la personalidad obsesivo compulsivo], trastornos del espectro autista (TEA) [por ejemplo, autismo, causas monogenéticas de autismo tal como la sinaptofatia, *por ejemplo,* síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Angelman], dolor [por ejemplo, dolor neuropático, síndromes dolorosos relacionados con lesiones, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral traumática (LCT), enfermedades vasculares [por ejemplo, apoplejía, isquemia, malformaciones vasculares], trastornos por abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [por ejemplo, adición a los opiáceos, cocaína y/o alcohol], y tinnitus.

En otro aspecto más, se proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse como el único agente activo o pueden administrarse en combinación con otros agentes. La administración en combinación puede transcurrir por cualquier técnica evidente para los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, administración separada, secuencial, simultánea y alternativa.

En otro aspecto, se describe un método para tratar o evitar la excitabilidad del cerebro en un sujeto susceptible o afligido con una afección asociada con la excitabilidad del cerebro, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para el sujeto.

En otro aspecto más, se describe un método para tratar o evitar el estrés o la ansiedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo.

En otro aspecto más, se describe un método para aliviar o evitar la actividad de ataques en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se describe un método para aliviar o evitar el insomnio en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo.

En otro aspecto más, se describe un método para inducir el sueño y mantener sustancialmente el nivel de sueño REM que se encuentra en el sueño normal, en el que no se induce un insomnio de rebote sustancial, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se describe un método para aliviar o evitar el SPM o DPN en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se describe un método para tratar o evitar trastornos del estado de ánimo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es la depresión.

En otro aspecto más, se describe un método para inducir anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se describe un método para mejorar la cognición o tratar el trastorno de la memoria administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficiente de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el trastorno es el síndrome de Rett.

En otro aspecto más, se describe un método para tratar trastornos de atención administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficiente de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno de atención es el TDAH.

En determinadas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto de manera crónica. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Anestesia/Sedación

La anestesia es un estado farmacológico inducido y reversible de amnesia, analgesia, pérdida de capacidad de respuesta, pérdida de los reflejos del músculo esquelético, disminución de la respuesta al estrés, o todos ellos de manera simultánea. Estos efectos pueden obtenerse de un solo fármaco que solo proporciona la combinación correcta de efectos, u ocasionalmente con una combinación de fármacos (por ejemplo, hipnóticos, sedantes, paralíticos, analgésicos) para lograr combinaciones de resultados muy específicas. La anestesia permite que los pacientes se sometan a cirugía y otros procedimientos sin la angustia y el dolor que de otro modo experimentarían.

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

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

La sedación mínima también se conoce como ansiolisis. La sedación mínima es un estado inducido por fármacos durante el cual el paciente responde normalmente a los comandos verbales. La función cognitiva y la coordinación pueden verse afectadas. Las funciones ventiladoras y cardiovasculares típicamente no se ven afectadas.

La sedación/analgesia moderadas (sedación consciente) es una depresión de la conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente responde con determinación al comando verbal, ya sea solo o acompañado de una ligera estimulación táctil. Generalmente no se necesitan intervenciones para mantener una vía respiratoria patente. La ventilación espontánea típicamente es adecuada. La función cardiovascular generalmente se mantiene.

La sedación/analgesia profunda es una depresión de la conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente no puede despertarse fácilmente, pero responde con determinación (no es un retiro reflejo de un estímulo doloroso) después de una estimulación repetida o dolorosa. La función de ventilación independiente puede verse afectada y el paciente puede necesitar asistencia para mantener una vía respiratoria permeable. La ventilación espontánea puede ser inadecuada. La función cardiovascular generalmente se mantiene.

La anestesia general es una pérdida de conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente no se puede despertar, incluso ante estímulos dolorosos. La capacidad de mantener la función de ventilación independiente a menudo se ve afectada y a menudo se requiere asistencia para mantener una vía respiratoria permeable. La ventilación con presión positiva puede ser necesaria debido a la ventilación espontánea deprimida o la depresión inducida por fármacos de la función neuromuscular. La función cardiovascular puede verse afectada.

La sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) permite la depresión del conocimiento del medio ambiente por parte de los pacientes y la reducción de su respuesta a la estimulación externa. Puede desempeñar un papel en el cuidado del paciente en estado crítico y abarca un amplio espectro de control de síntomas que variará entre pacientes y entre individuos a lo largo del curso de sus enfermedades. La sedación intensa en cuidados críticos se ha usado para facilitar la tolerancia del tubo endotraqueal y la sincronización del ventilador, a menudo con agentes bloqueadores neuromusculares.

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

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

Trastornos de anxiedad

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

El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno crónico común caracterizado por una ansiedad de larga duración que no se enfoca en ningún objeto o situación. Aquellos que sufren de ansiedad generalizada experimentan miedo y preocupación persistentes inespecíficos y se preocupan demasiado por los asuntos cotidianos. El trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más común que afecta a los adultos mayores.

En el trastorno de pánico, una persona sufre breves ataques de intenso terror y aprensión, a menudo marcados por temblores, sacudidas, confusión, mareos, náuseas, dificultad para respirar. Estos ataques de pánico, definidos por la APA como miedo o incomodidad que aparecen repentinamente y alcanzan su punto máximo en menos de diez minutos, pueden durar varias horas y pueden ser provocados por el estrés, el miedo o incluso el ejercicio; Aunque la causa específica no siempre es evidente. Además de los ataques de pánico inesperados repetidos, un diagnóstico de trastorno de pánico también requiere que dichos ataques tengan consecuencias crónicas: ya sea la preocupación por las posibles implicaciones de los ataques, el temor persistente a futuros ataques o cambios significativos en el comportamiento relacionado con los ataques. En consecuencia, aquellos que sufren de trastorno de pánico experimentan síntomas incluso fuera de episodios específicos de pánico. A menudo, una persona que sufre de pánico nota los cambios normales en los latidos del corazón, lo que los lleva a pensar que algo está mal con su corazón o están a punto de sufrir otro ataque de pánico. En algunos casos, se produce una mayor conciencia (hipervigilancia) del funcionamiento del cuerpo durante los ataques de pánico, en el que cualquier cambio fisiológico percibido se interpreta como una posible enfermedad potencialmente mortal (es decir, hipocondría extrema).

El trastorno obsesivo compulsivo es un tipo de trastorno de ansiedad que se caracteriza principalmente por obsesiones repetitivas (pensamientos o imágenes perturbadoras, persistentes e intrusivas) y compulsiones (urgencias para realizar actos o rituales específicos). El patrón de pensamiento TOC puede compararse con las supersticiones en la medida en que involucra la creencia en una relación causativa en la que, en realidad, no existe. A menudo el proceso es completamente ilógico; por ejemplo, la compulsión de caminar en un determinado patrón puede emplearse para aliviar la obsesión de un daño inminente. Y en muchos casos, la compulsión es completamente inexplicable, simplemente una necesidad de completar un ritual desencadenado por el nerviosismo. En una minoría de casos, los pacientes de TOC solo pueden experimentar obsesiones, sin compulsiones manifiestas; un número mucho menor de enfermos solo experimentan compulsiones.

La categoría única más grande de trastornos de ansiedad es la de la fobia, que incluye todos los casos en los que el miedo y la ansiedad se desencadenan por un estímulo o situación específica. Los enfermos típicamente anticipan consecuencias terribles al encontrarse con el objeto de su miedo, que puede ser cualquier cosa, desde un animal hasta una ubicación o un fluido corporal.

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

Enfermedades neurodegenerativas y trastornos

La expresión "enfermedades neurodegenerativas" se refiere a enfermedades que están relacionadas con la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, o la muerte de las neuronas. Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer (incluidos los síntomas asociados de deterioro cognitivo leve, moderado o grave); esclerosis lateral amiotrófica (ELA); Lesiones anóxicas e isquémicas; ataxia y convulsiones (incluido el tratamiento y la prevención, y la prevención de los ataques causados por un trastorno esquizoafectivo o por fármacos usados para tratar la esquizofrenia); olvido benigno; edema cerebral; ataxia cerebelosa que incluye el síndrome de neuroacantocitosis de McLeod (MLS); lesión en la cabeza cerrada; coma; lesiones contusivas (por ejemplo, lesión de la médula espinal y lesión en la cabeza); demencias que incluyen demencia por infarto múltiple y demencia senil; perturbaciones de la conciencia; síndrome de Down; Parkinsonismo inducido por medicamentos o por fármacos (tales como la acatisia aguda inducida por neurolépticos, distonía aguda, Parkinsonismo o disquinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno o temblor postural inducido por medicamentos); epilepsia; síndrome X frágil; síndrome de Gilles de la Tourette; trauma de la cabeza; deficiencia y pérdida de audición; enfermedad de Huntington; síndrome de Lennox; disquinesia inducida por levodopa; retraso mental; trastornos del movimiento que incluyen aquinesias y síndromes aquinéticos (rígidos) (que incluyen calcificación de los ganglios

basales, degeneración corticobasal, atrofia de múltiples sistemas, complejo de demencia Parkinsonismo-ELA, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo posencefalítico y parálisis supranuclear progresiva); espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, incluida la corea (tal como corea hereditaria benigna, corea inducida por fármacos, hemibalismo, enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis, corea de Sydenham y corea sintomática), disquinesia (incluidos tics como tics complejos, tics simples), y tics sintomáticos), mioclono (incluyendo mioclono generalizado y ciloclono focal), temblor (tales como temblor de reposo, temblor postural y temblor de intención) y distonía (incluyendo distonía axial, calambre del escritor distónico, distonía hemipléjica, distonía paroxística y distonía focal tal como el blefaroespasmo, la distonía oromandibular y la disfonía espasmódica y la tortícolis); daño neuronal que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; lesión neurotóxica que sigue a un accidente cerebrovascular, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco; enfermedad de Parkinson; ataques; estado epilectico; apoplejía; tinnitus; esclerosis tubular y neurodegeneración inducida por infección viral (por ejemplo, causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y las encefalopatías). Las enfermedades neurodegenerativas también incluyen, pero sin limitación, lesión neurotóxica que sigue a un accidente cerebrovascular, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco. Los métodos para tratar o evitar una enfermedad neurodegenerativa también incluyen tratar o evitar la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por ataques repetidos a lo largo del tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, pero sin limitación, epilepsia generalizada, *por ejemplo,* epilepsia de ausencia infantil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con ataquesa de gran mal en el despertar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial, *por ejemplo,* epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia focal benigna de la infancia.

Estado epiléptico (EE)

El estado epiléptico (EE) puede incluir, *por ejemplo,* estado epiléptico convulsivo, *por ejemplo,* estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario; estado epiléptico no convulsivo, *por ejemplo,* estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de ataques epilépticos del estado convulsivo y puede incluir estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario. El estado epiléptico temprano se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por ataques del estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con tratamiento de primera línea y se administra una terapia de segunda línea. El estado epiléptico refractario se caracteriza por ataques del estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con terapia de primera y segunda línea, y generalmente se administra anestesia general. El estado epiléptico superrefractario se caracteriza por ataques del estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, una terapia de segunda línea, y anestesía general durante 24 horas o más.

El estado epiléptico no convulsivo puede incluir, *por ejemplo,* estado epiléptico no convulsivo focal, *por ejemplo,* estado epiléptico parcial no convulsivo complejo, estado epiléptico parcial no convulsivo simple, estado epiléptico no convulsivo sutil; estado epiléptico no convulsivo generalizado, *por ejemplo,* estado epiléptico no convulsivo de ausencia de comienzo tardío, estado epiléptico no convulsivo de ausencia atípico, o estado epiléptico no convulsivo típico de ausencia.

Las composiciones descritas en el presente documento también se pueden administrar como un profiláctico a un sujeto que tiene un trastorno del SNC, por ejemplo, una lesión cerebral traumática, estado epiléptico, *por ejemplo,* estado epiléptico convulsivo, *por ejemplo,* estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario; estado epiléptico no convulsivo, *por ejemplo,* estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas; antes del comienzo de una convulsión.

Ataques

Un ataque es el hallazgo físico o los cambios en el comportamiento que se producen después de un episodio de actividad eléctrica anormal en el cerebro. El término "ataque" a menudo se usa indistintamente con "convulsión". Las convulsiones se producen cuando el cuerpo de una persona tiembla de forma rápida e incontrolable. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y se relajan repetidamente.

Según el tipo de comportamiento y la actividad cerebral, los ataques se dividen en dos categorías amplias: generalizados y parciales (también llamados locales o focales). La clasificación del tipo de ataque ayuda a los médicos a diagnosticar si un paciente tiene epilepsias.

Los ataques generalizados se producen por impulsos eléctricos de todo el cerebro, mientras que los ataques parciales se producen (al menos inicialmente) por impulsos eléctricos en una parte relativamente pequeña del cerebro. La parte del cerebro que genera los ataques a veces se llama el foco.
Hay seis tipos de ataques generalizados. El más común y dramático, y por lo tanto el más conocido, es el ataque generalizado, también llamado ataque de gran mal. En este tipo de ataques, el paciente pierde la conciencia y por lo general se colapsa. La pérdida de conciencia es seguida por una rigidez generalizada del cuerpo (llamada fase "tónica" del ataque) durante 30 a 60 segundos, luego por sacudidas violentas (la fase "clónica") durante 30 a 60 segundos, después de lo cual el paciente entra un sueño profundo (la fase "postictal" o posterior al ataque. Durante los ataques de gran mal, pueden producirse lesiones y accidentes, tales como morderse la lengua e incontinencia urinaria.

Los ataques de ausencia causan una breve pérdida de conciencia (solo unos pocos segundos) con pocos o ningún síntoma. El paciente, la mayoría de las veces un niño, generalmente interrumpe una actividad y mira fijamente. Estos ataques comienzan y terminan bruscamente y pueden producirse varias veces al día. En general, los pacientes no son conscientes de que están teniendo una ataque, excepto que pueden estar conscientes de que "pierden tiempo".

Los ataques mioclónicos consisten en sacudidas esporádicas, generalmente en ambos lados del cuerpo. Los pacientes a veces describen las sacudidas como breves descargas eléctricas. Cuando son violentos, estos ataques pueden provocar la caída o el lanzamiento involuntario de objetos.

Los ataques clónicos son sacudidas rítmicas y repetitivas que involucran a ambos lados del cuerpo al mismo tiempo.

Los ataques tónicos se caracterizan por la rigidez de los músculos.

Los ataques atónicos consisten en una pérdida repentina y general del tono muscular, particularmente en los brazos y piernas, que a menudo resulta en una caída.

Los ataques descritos en el presente documento pueden incluir ataques epilépticos; ataques agudos repetitivos; ataques en racimos; ataques continuos; ataques incesantes; ataques prolongados; ataques repetidos; ataques del estado epiléptico, *por ejemplo,* ataques del estado epiléptico refractario, ataques del estado epiléptico no convulsivo; ataques refractarios; ataques mioclónicos; ataques tónicos; ataques tónico-clónicos; ataques parciales simples; ataques parciales complejos; ataques secundarios generalizados; ataques de ausencia atípica; ataques de ausencia; ataques atónicos; ataques rolandicos benignos; ataques febriles; ataques emocionales; ataques focales; ataques gelasticos; ataques de comienzo generalizado; ataques infantiles; ataques jacksonianos; ataques mioclónicos bilaterales masivos; ataques multifocales; ataques de comienzo neonatal; ataques nocturnos; ataques del lóbulo occipital; ataques postraumáticos; ataques sutiles; ataques de Sylvan; ataques reflejos visuales; o ataques por abstinencia.

Equivalentes y alcance

En las reivindicaciones, los artículos tales como "un", "uno", "una", y "el", "la" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique otra cosa o, de otro modo, se desprenda del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, empleados o, de otro modo, son relevantes para un producto o proceso determinado, a menos que se indique otra cosa. La invención incluye realizaciones en las que exactamente más de un miembro del grupo están presentes, empleados o, de otro modo, son relevantes para un producto o proceso determinado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, empleados o, de otro modo, son relevantes para un producto o proceso determinado.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que depende de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, *por ejemplo,* en el formato de grupo de Markush, cada subgrupo de los elementos también se divulga, y cualquier elemento o elementos puede(n) ser eliminado(s) del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención, o aspectos de la invención, se refiere(n) a que comprenden elementos y/o características particulares, determinadas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, dichos elementos y/o características. Por razones de simplicidad, esas realizaciones no se han expuesto específicamente *in haec verba* en el presente documento. También se señala que las expresiones "que comprende" y "que contiene" están destinadas a ser abiertas y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique o sea de otro modo evidente a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor o sub-intervalo específico dentro de los intervalos establecidos en diferentes realizaciones de la invención, al décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

El alcance de las presentes realizaciones descritas en el presente documento no pretende limitarse a la descripción anterior, sino que se expone en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

Ejemplos

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender de forma más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en la presente solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como que limitan sus ámbitos.

Materiales y Métodos

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos generales y procedimientos. Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones de proceso típicas o preferidas *(*es decir*,* temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.)*;* también pueden emplearse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes particulares o el disolvente utilizado, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante una optimización rutinaria.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos 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, numerosos grupos protectores y su introducción y retirada, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en ese documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales conocidos. Tales procedimientos incluyen (pero sin limitación) recristalización, cromatografía en columna, HPLC o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los siguientes esquemas se presentan con detalles como para la preparación de heterociclilos y heteroarilos representativos que se han listado en el presente documento. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de reactivos y materiales de partida conocidos o disponibles en el mercado por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Las columnas quirales ejemplares disponibles para su uso en la separación/purificación de los enantiómeros/diastereómeros proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

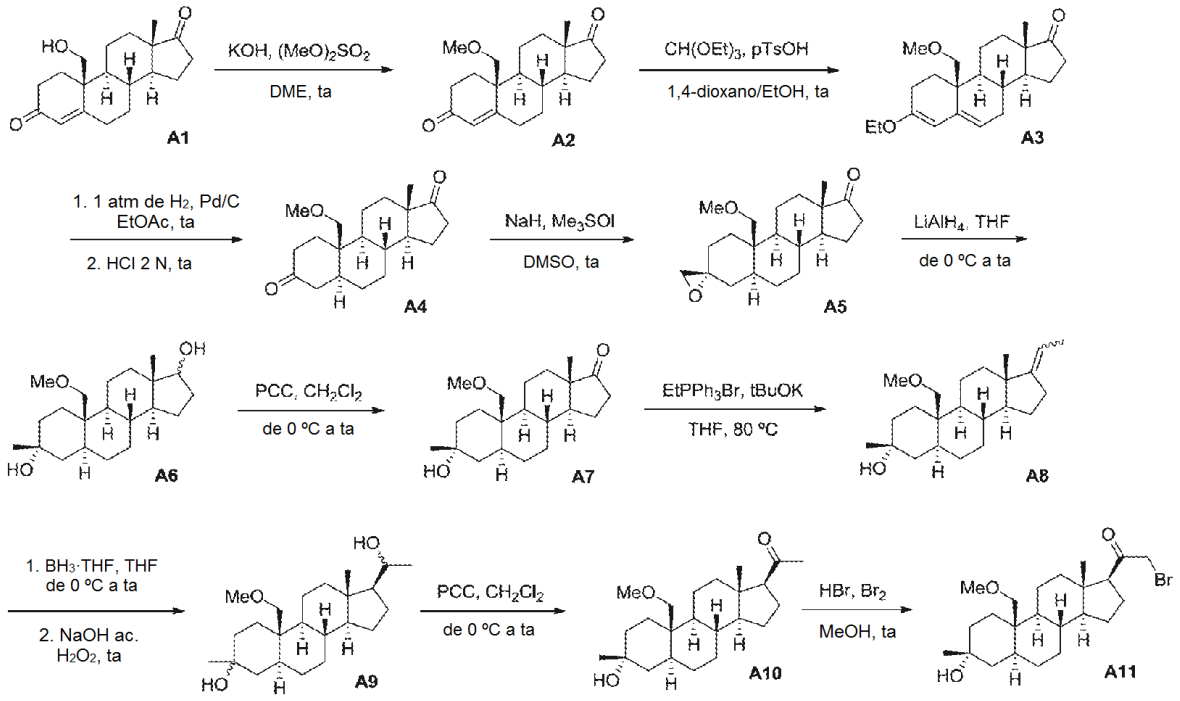
Las RMN ^{1}H indicadas en el presente documento (por ejemplo, para intermedios) pueden ser una representación parcial del espectro de RMN completo de un compuesto, *por ejemplo,* un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, la RMN ^{1}H puede excluir la región entre δ (ppm) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 ppm.

Método general ejemplar para HPLC preparativa: Columna: Waters RBridge prep 10 Dm C18, 19 x 250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH_4HCO_3) (30 l de agua, 24 g de NH_4HCO_3, 30 ml de $NH_3.H_2O$). Caudal: 25 ml/min

Método general ejemplar para HPLC analítica: Fase móvil: A: agua (NH_4HCO_3 10 mM), B: acetonitrilo- Gradiente: 5 %-95 % de B en 1,6 o 2 min. Caudal: 1,8 o 2 ml/min; Columna: XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm a 45 C.

Métodos sintéticos

Ejemplo 1. Procedimiento General A: Preparación de los armazones A/B-trans



Etapa 1. Preparación del compuesto A2. Se añadió hidróxido potásico finamente molido (28,0 g, 165 mmol) a una solución de 19-hidroxiandrost-4-eno-3,17-diona disponible en el mercado (A1, 50,0 g, 165 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (500 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió en porciones sulfato de metilo (43,7 g, 208 mmol). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitando durante un total de 18 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (2:1), para proporcionar A2 en forma de un sólido de color amarillo (26,8 g, 50 %).

Etapa 2. Preparación del compuesto A3. Se añadieron ortoformiato de trietilo (6,2 ml, 37 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (400 mg, 9,3 mmol) a una solución del compuesto A2 (9,9 g, 31,0 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (40 ml) y etanol anhidro (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1,5 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), se vertió en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los disolventes combinados del extracto orgánico se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (2:1), para proporcionar el compuesto A3 en forma de un sólido de color blanco (7,0 g, 66 %).

Etapa 3. Preparación del compuesto A4. Una mezcla del compuesto A3 (7,0 g, 20,3) y paladio sobre carbono (3,0 g, 10 % en peso) en acetato de etilo anhidro (200 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (2:1 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La atmósfera se intercambió por nitrógeno y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite a presión reducida, lavando la torta de filtro con acetato de etilo (50 ml). Los disolventes del filtrado se trataron con una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico (100 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con soluciones de bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado (cada una 50 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (4:1), para proporcionar el compuesto A4 en forma de un aceite incoloro (3,9 g, 60 %).

Etapa 4. Preparación del compuesto A5. Se añadió en porciones hidruro sódico (1,7 g, 45 mmol, 60 % en aceite mineral) a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (9,1 g, 45 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 1 h, después de lo cual se añadió una solución del compuesto A4 (9,5 g, 29,8 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3

de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con metil terc-butil éter (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 300 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto A5 en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (7,5 g, 76 %).

Etapa 5. Preparación del compuesto A6. Se añadió hidruro de litio y aluminio (67 ml, 67 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución del compuesto A5 en bruto (7,5 g, 22,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitando durante un total de 2 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se trató cuidadosamente con agua (10 ml), seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto A6 en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (5,5 g, 74 %): CLEM *m/z* 319 $[M+H-H_2O]+$.

Etapa 6. Preparación del compuesto A7. Se añadió en una porción clorocromato de piridinio (4,0 g, 19 mmol) a una solución del compuesto A6 en bruto (4,2 g, 12,5 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitando durante un total de 3 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. Los sólidos se retiraron por filtración y los disolventes del filtrado se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (7:3), para proporcionar el compuesto A7 en forma de un sólido de color amarillo claro (2,1 g, 50 %): CLEM *m/z* 317 $[M+H-H_2O]+$.

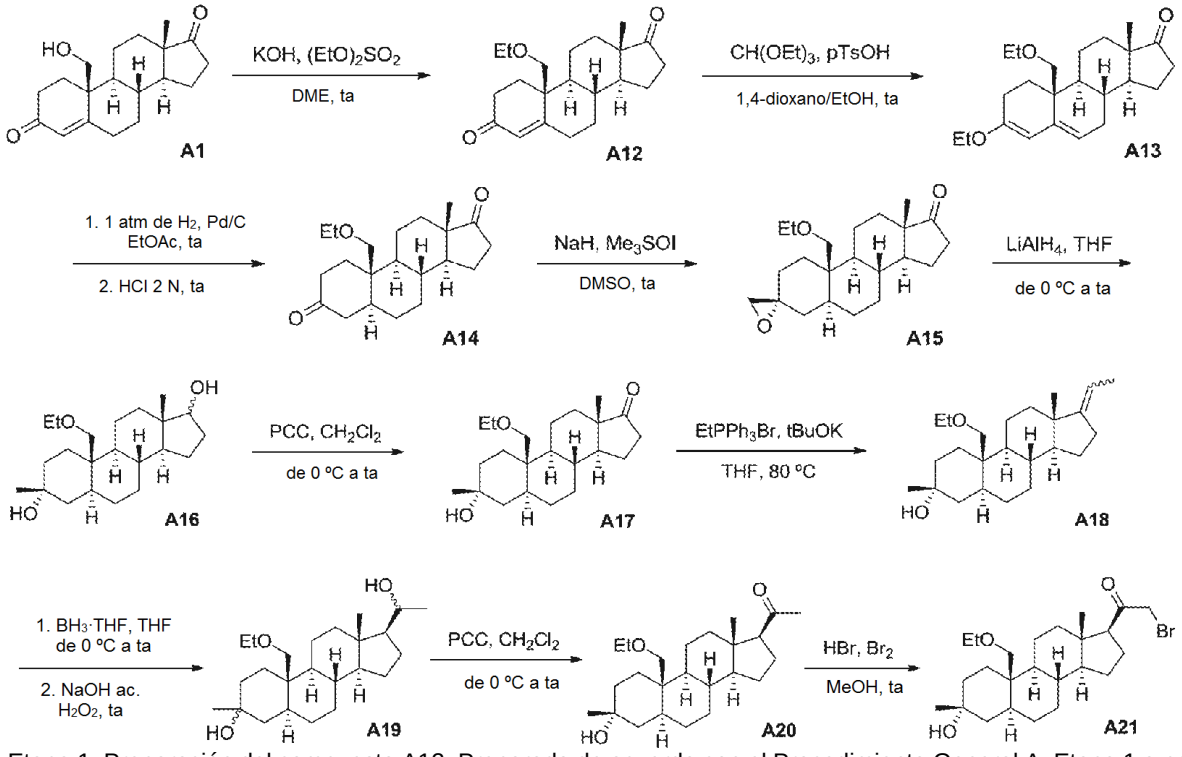
Etapa 7. Preparación del compuesto A8. Se añadió terc-butóxido potásico (4,3 g, 38 mmol) a una mezcla de bromuro de etiltrifenilfosfonio (14,2 g, 38 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se calentó a 80 ºC y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución del compuesto A7 (3,1 g, 9,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), después de lo cual se continuó agitando a 80 ºC durante 2 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla enfriada se diluyó con agua (30 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los disolventes combinados del extracto orgánico se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (7:3), para proporcionar el compuesto A8 en forma de un sólido de color blanquecino (2,0 g, 66 %): CLEM *m/z* 329 $[M+H-H_2O]+$.

Etapa 8. Preparación del compuesto A9. Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (20,0 ml, 20 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución del compuesto A8 (2,0 g, 5,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitando durante un total de 1 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (12 ml), seguido de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (12 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se secaron con sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto A9 en bruto, en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,5 g, >99 %).

Etapa 9. Preparación del compuesto A10. Se añadió en una porción clorocromato de piridinio (2,4 g, 11 mmol) a una solución del compuesto A9 en bruto (2,5 g, 6,9 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitando durante un total de 2 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. Los sólidos se retiraron por filtración y los disolventes del filtrado se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (7:3), para proporcionar A10 en forma de un sólido de color blanquecino (1,5 g, 61 %).

Etapa 10. Preparación del compuesto A11. Se añadió bromuro de hidrógeno (3 gotas, 48 % en agua) a una solución de A10 (1,4 g, 3,9 mmol) en metanol anhidro (150 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió bromo (0,4 ml, 7,7 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se vertió en hielo-agua (100 ml), se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1), para proporcionar el compuesto A11 en forma de un semisólido incoloro (1,2 g, 71 %): CLEM *m/z* 441 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2. Procedimiento General A: Preparación de los armazones A/B-trans



Etapa 1. Preparación del compuesto A12. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 1 a partir de A1, 10,0 g, 33 mmol) y sulfato de etilo (17,3 ml, 132 mmol), con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto A12 en forma de un aceite de color amarillo (4,6 g, 42 %).

Etapa 2. Preparación del compuesto A13. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 2 a partir del compuesto A12 (4,6 g, 14 mmol) para proporcionar el compuesto A13 en bruto, en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. Preparación del compuesto A14. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 3 a partir del compuesto A13 en bruto, con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto A14 en forma de un aceite de color amarillo (1,5 g, 31 %).

Etapa 4. Preparación del compuesto A15. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 4 a partir del compuesto A14 (1,7 g, 5,1 mmol) para proporcionar el compuesto A15 en bruto, en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5. Preparación del compuesto A16. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 5 a partir del compuesto A15 en bruto para proporcionar el compuesto A16 en bruto, en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6. Preparación del compuesto A17. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 6 a partir del compuesto A16 en bruto, con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto A17 en forma de un sólido de color blanquecino (751 mg, 40 %).

Etapa 7. Preparación del compuesto A18. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 7 a partir del compuesto A17 (750 mg, 2,2 mmol), con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto A18 en forma de un aceite incoloro (757 mg, 97 %).

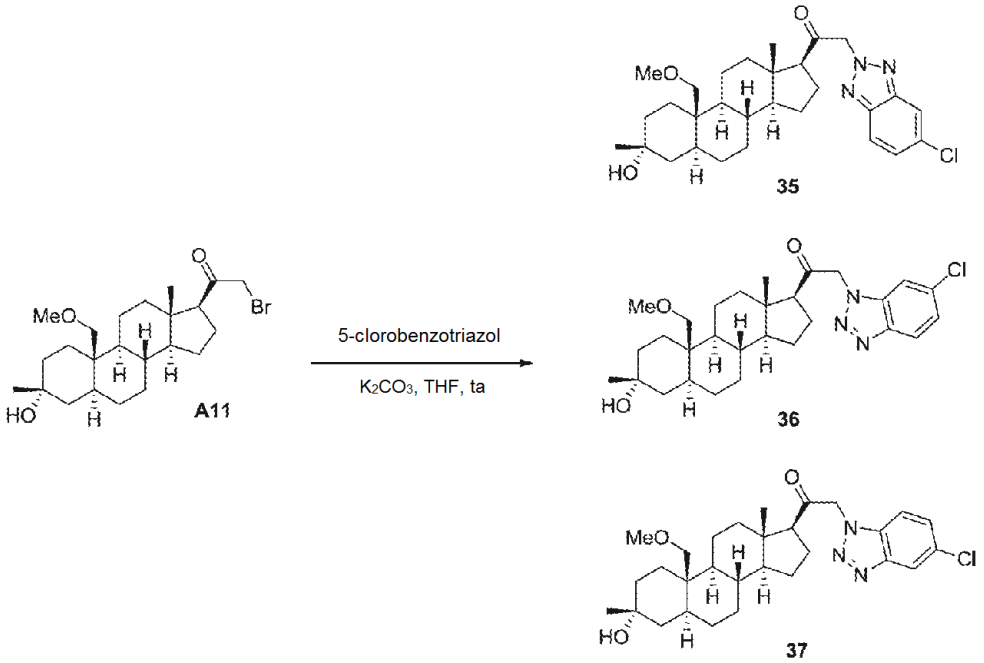
Etapa 8. Preparación del compuesto A19. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 8 a partir del compuesto A18 (757 mg, 2,1 mmol), para proporcionar el compuesto A19 en bruto, en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 9. Preparación de A20. Preparado de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 9 a partir del compuesto A19 en bruto, con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar A20 en forma de un sólido de color blanco (515 mg, 65 %): pf 106-107 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,51 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 3,43-3,36 (m, 3H), 2,53 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,18-1,96 (m, 6H), 1,74-0,92 (m, 25H), 0,84-0,82 (m, 1H), 0,62 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 359 $[M+H-H_2O]+$.

Etapa 10. Preparación de A21. Se añadió bromuro de hidrógeno (10 gotas, 48 % en agua) a una solución de A20 (490 mg, 1,30 mmol) en metanol anhidro (40 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió bromo (235 mg, 13,0 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (7:3 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se vertió en hielo-agua (100 ml), se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptano/acetato de etilo (1:1), para proporcionar el compuesto A21 en forma de un sólido de color blanco (468 mg, 79 %). CLEM *m/z* 437 [M+H-H_2O]+.

Ejemplo 3. Procedimiento General B: Preparación de análogos C-21 del armazón A/B-trans

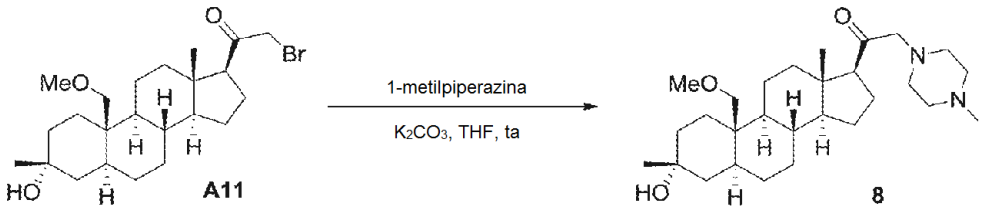


Se añadieron 5-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (470 mg, 3,06 mmol) y carbonato potásico (704 mg, 5,1 mmol) a una solución del compuesto A11 (225 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 16 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (2:1 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 ml), se secaron con sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se semi-purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1), para proporcionar una mezcla de los tres regioisómeros. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 35 en forma de un sólido de color blanquecino (150 mg, 29 %): pf 205-207 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, *J* = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 5,55 (d, J_{AB} = 17,1 Hz, 1H), 5,46 (d, J_{AB} = 17,1 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,82-1,38 (m, 11H), 1,38-1,06 (m, 10H), 1,06-0,92 (m, 1H), 0,92-0,80 (m, 1H), 0,76 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 514 [M+H]+.

Una elusión adicional proporcionó 36 en forma de un sólido de color blanquecino (86 mg, 17%): pf 97-101 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03-7,97 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 5,42 (d, J_{AB} = 18,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,85-1,40 (m, 11H), 1,39-0,80 (m, 12H), 0,75 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 5140 [M+H]+.

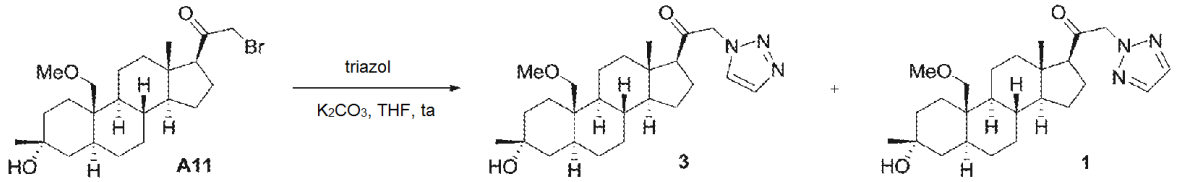
Una elusión adicional proporcionó 37 en forma de un sólido de color blanquecino (112 mg, 21%): pf 106-110 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,29-2,00 (m, 3H), 1,83-1,44 (m, 11H), 1,44-0,82 (m, 12H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 514 [M+H]+.

Ejemplo 4. Preparación del compuesto 8.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto All (50 mg, 0,114 mmol) y N-metilpiperazina (227 mg, 2,27 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 8 en forma de un sólido de color blanco (36,6 mg, 70 %): pf 136-137 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,46 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,60-2,51 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,02 (dt, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 1,88 (dt, *J* = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 1,71-1,46 (m, 10H), 1,34-1,72 (m, 11H), 0,98-0,84 (m, 1H), 0,84-0,80 (m, 1H), 0,64 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 461 [M+H]+.

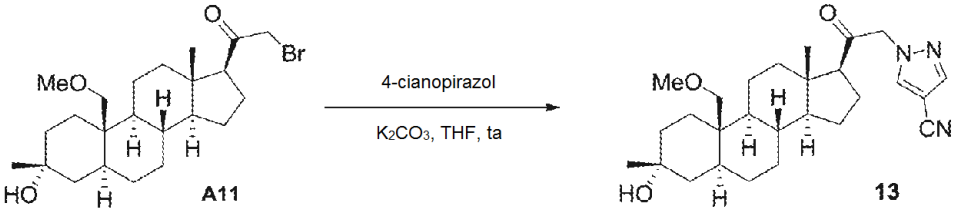
Ejemplo 5. Preparación de los compuestos 3 y 1.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (300 mg, 0,67 mmol) y 1H-1,2,3-triazol (188 mg, 2,71 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 3 en forma de un sólido de color blanco (36,6 mg, 70 %): pf 72-74 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,20 (c, *J* = 18,0 Hz, 2H), 3,46 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 4H), 1,60-1,49 (m, 13H), 1,46-1,26 (m, 9H), 1,23-0,87 (m, 2H), 0,63 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 430 [M+H]+.

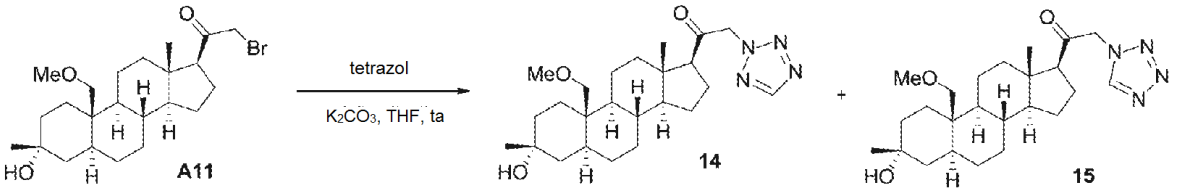
Una elusión adicional proporcionó el compuesto 1 en forma de un sólido de color blanquecino (110 mg, 38 %): pf 157-150 ºC; RMN ^{1}H δ 7,67 (s, 2H), 5,23 (c, *J* = 17,0 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,57 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 4H), 1,62-1,47 (m, 10H), 1,38-1,23 (m, 3H), 1,23-1,08 (m, 4H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,86-0,81 (m, 1H), 0,73 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 430 [M+H]+.

Ejemplo 6. Preparación del compuesto 13.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto All (25 mg, 0,057 mmol) y 5-clorotriazol (106 mg, 1,14 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 13 en forma de un sólido de color blanco (16,8 mg, 65 %): pf 141-142 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,95 (dd, *J* = 62,5, 17,5 Hz, 2H), 3,47 (dd, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,23-2,20 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 4H), 1,63-1,49 (m, 7H), 1,47-1,10 (m, 10H), 0,99-0,97 (m, 1H), 0,87-0,85 (m, 1H), 0,69 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 436 [M+H-H_2O]+.

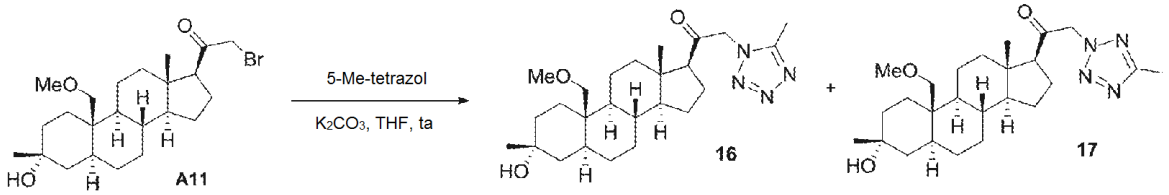
Ejemplo 7. Preparación de los compuestos 14 y 15.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (60 mg, 0,14 mmol) y tetrazol (57 mg, 0,81 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto 15 en forma de un sólido de color blanquecino (6 mg, 10 %): pf 88-91 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 5,30 (d, J_{AB} = 18,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J_{AB} = 18,5 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,65-1,40 (m, 7H), 1,35-1,09 (m, 10H), 1,04-0,95 (m, 1H), 0,92-0,83 (m, 1H), 0,69 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 431 [M+H]+.

Una elusión adicional proporcionó el compuesto 14 en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 12%): pf 72-75 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 5,47 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 5,42 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,64 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,18-2,00 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,66-1,46 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,35-1,08 (m, 10H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 431 [M+H]+.

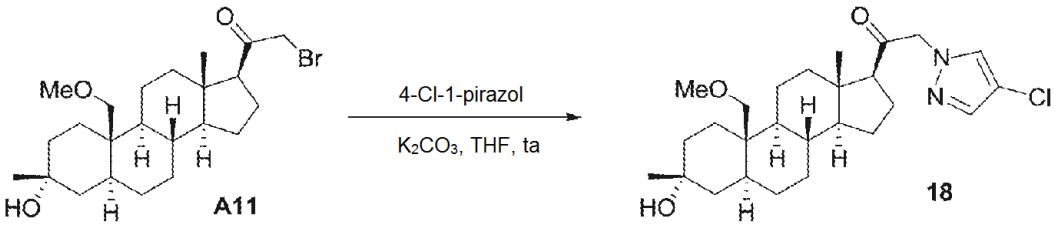
Ejemplo 8. Preparación de los compuestos 16 y 17.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (215 mg, 0,49 mmol) y 5-metil-1H-tetrazol (253 mg, 2,92 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 16 en forma de un sólido de color blanquecino (56 mg, 26 %): pf 88-91 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,13 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,85-1,38 (m, 11H), 1,37-0,95 (m, 11H), 0,91-0,83 (m, 1H), 0,70 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 445 [M+H]+.

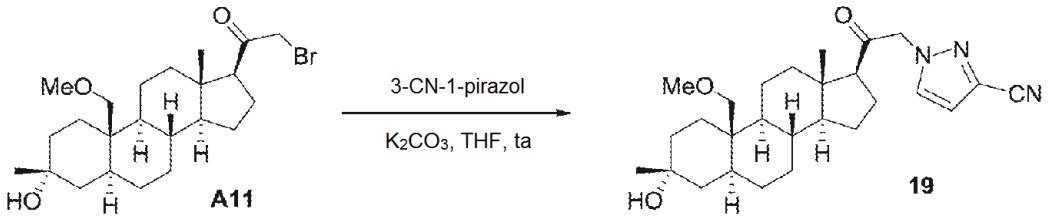
Una elusión adicional proporcionó 17 en forma de un sólido de color blanquecino (95 mg, 44 %): pf 71-74 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,37 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 5,32 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,62 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,65-1,46 (m, 6H), 1,43-1,08 (m, 11H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 1H), 0,73 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 445 [M+H]+.

Ejemplo 9. Preparación del compuesto 18.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (21 mg, 0,047 mmol) y 4-cloro-1H-pirazol (29 mg, 0,28 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 18 en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg, 46 %); pf 100-104 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,90 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,57 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 4H), 1,63-1,46 (m, 6H), 1,41-1,07 (m, 11H), 1,03-0,92 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 1H), 0,69 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 463 [M+H]+.

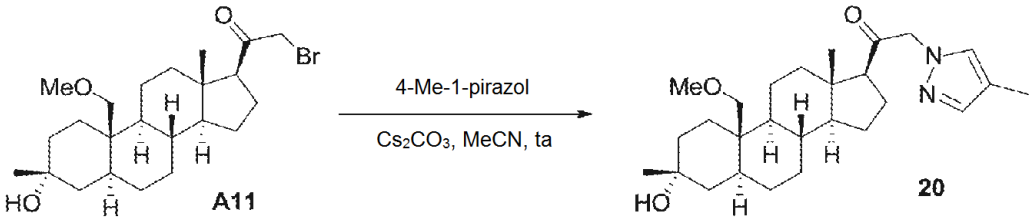
Ejemplo 10. Preparación del compuesto 19.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (30 mg, 0,06 mmol) y 1H-pirazol-3-carbonitrilo (25 mg, 0,03 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 19 en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg, 56 %): pf 115-120 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,00 (c, *J* = 18,0 Hz, 2H),

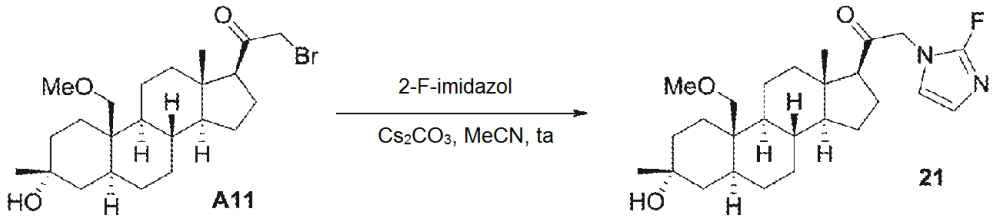
3,49 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 4H), 1,60-1,49 (m, 10H), 1,46-1,26 (m, 9H), 1,23-0,87 (m, 2H), 0,63 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 436 $[M+H-H_2O]+$.

Ejemplo 11. Preparación del compuesto 20.



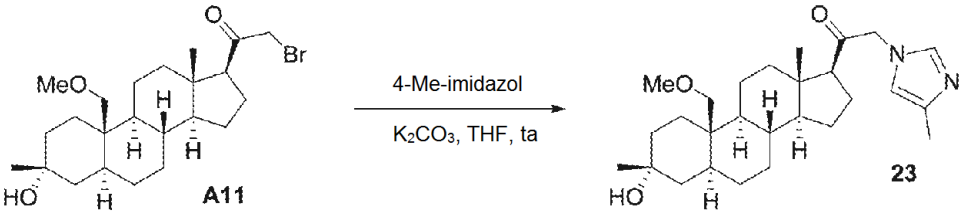
Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (130 mg, 0,29 mmol) y 4-metil-1H-pirazol (247 mg, 3,01 mmol) con la sustitución de carbonato de cesio (480 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (8 ml), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 20 en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 11 %): pf 67-71 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,87 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,62-1,45 (m, 6H), 1,40-1,08 (m, 11H), 1,02-0,94 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,69 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 443 [M+H]+.

Ejemplo 12. Preparación del compuesto 21.



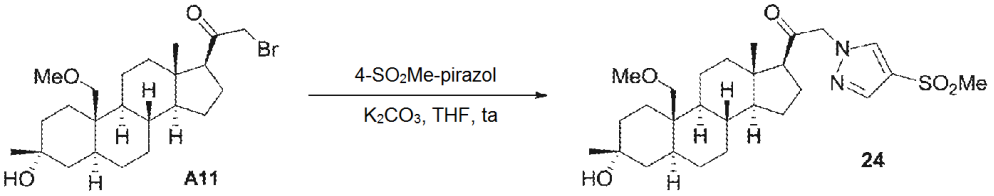
Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (50 mg, 0,13 mmol) y clorhidrato de 2-fluoroimidazol (75 mg, 0,61 mmol) con la sustitución de carbonato de cesio (200 mg, 0,62 mmol) en acetonitrilo anhidro (4 ml), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 21 en forma de un sólido de color amarillo (35 mg, 69 %): pf 78-81 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,64 (s, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,54 (d, J_{AB} = 18,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,54 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 6H), 1,44-0,80 (m, 13H), 0,69 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 470 [M+H]+.

Ejemplo 13. Preparación del compuesto 23.



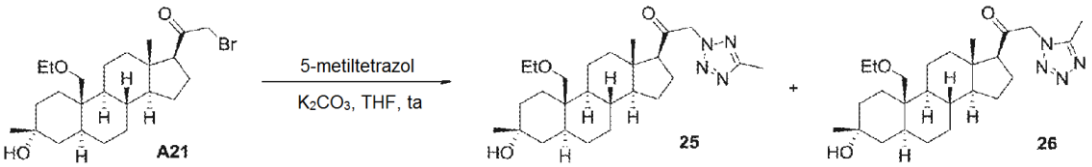
Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (75 mg, 0,17 mmol) y 4-metilimidazol (279 mg, 3,4 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 23 en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 24 %): pf 87-89 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,63 (dd, *J* = 18,0, 10,8 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,63-1,46 (m, 6H), 1,42-1,09 (m, 11H), 1,02-0,93 (m, 1H), 0,87-0,82 (m, 1H), 0,68 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 443 [M+H]+.

Ejemplo 14. Preparación del compuesto 24.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (100 mg, 0,23 mmol) y 4-(metilsulfonil)- 1H-pirazol (99 mg, 0,68 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 24 en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 5 %): pf 90-92 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,02 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 6H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,35-1,08 (m, 10H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,69 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 507 [M+H]+.

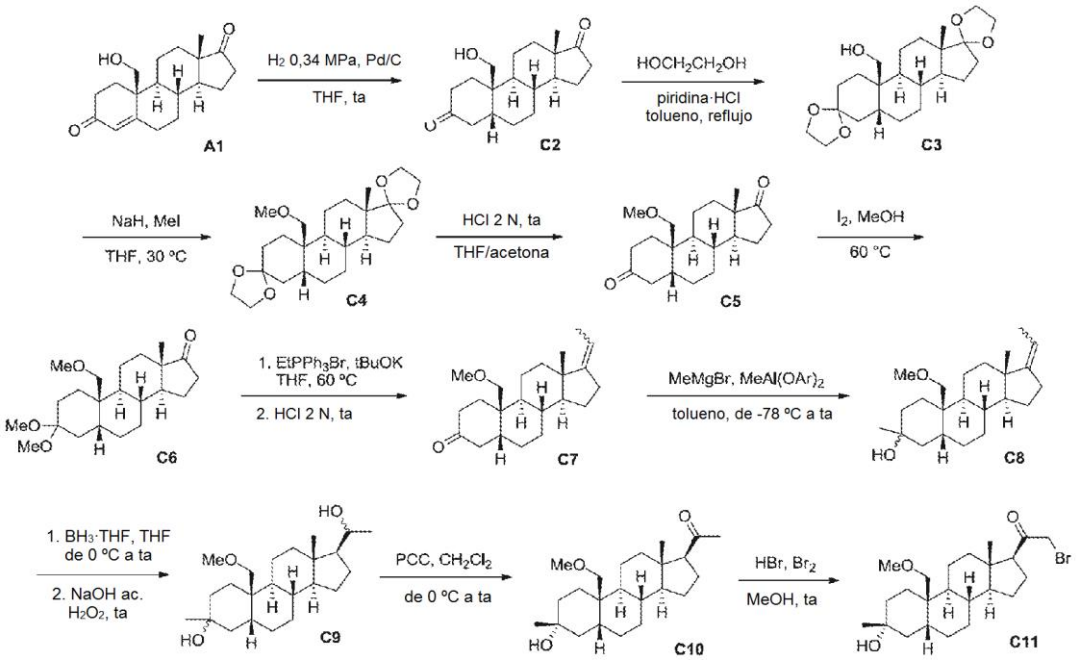
Ejemplo 15. Preparación de los compuestos 25 y 26.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A21 (150 mg, 0,33 mmol) y 5-metiltetrazol (554 mg, 6,6 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 25 en forma de un sólido de color blanco (43,6 mg, 28 %): pf 71-72 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,34 (dd, *J* = 26,5, 17,5 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,42-3,38 (m, 3H), 2,62 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,75-1,48 (m, 11H), 1,39-1,08 (m, 13H), 0,99-0,98 (m, 1H), 0,86-0,85 (m, 1H), 0,72 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 459 [M+H]+.

La elusión adicional proporcionó 26 en forma de un sólido de color blanco (14,9 mg, 7 %): pf 82-83 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,09 (dd, *J* = 37,0, 18,0 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,43-3,37 (m, 3H), 2,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,75-1,41 (m, 11H), 1,33-1,09 (m, 13H), 0,99-0,98 (m, 1H), 0,87-0,86 (m, 1H), 0,69 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 459 [M+H]+.

Ejemplo 16. Procedimiento General C: Preparación de los armazones A/B-cis



Etapa 1. Preparación del compuesto C2. Una mezcla de 19-hidroxiandrost-4-eno-3,17-diona disponible en el mercado (A1, 13,6 g, 45 mmol) y paladio sobre carbono (3,2 g, 10 % en peso) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante 12 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (2:1 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La atmósfera se intercambió por nitrógeno y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite a presión reducida, lavando la torta de filtro con etanol. Los disolventes del filtrado se retiraron a presión reducida para proporcionar C2 en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (13,0 g, 95 %): CLEM *m/z* 305 $[M+H]^+$.

Etapa 2. Preparación del compuesto C3. Se añadió clorhidrato de piridina (750 mg, 6,5 mmol) a una solución de del compuesto C2 en bruto (15,0 g, 49 mmol) en etilenglicol (65 ml) y tolueno anhidro (180 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h con agua, retirada con un aparato Dean-Stark, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (2:1 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. Los disolventes se retiraron de la mezcla fría a presión reducida y el residuo se trató con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 10 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se filtró. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto C3 en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (20,3 g, >99 %): RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,11-3,81 (m, 8H), 3,60-3,54 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,81-163 (m, 4H), 1,59-1,35 (m, 12H), 1,28-1,12 (m, 5H), 0,8 (s, 3H) ppm; CLEM *m/z* 393 $[M+H]^+$.

Etapa 3. Preparación del compuesto C4. Una solución del compuesto C3 en bruto (20,3 g, 49 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (120 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (7,9 g, 197 mmol, 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (120 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 min. Se añadió gota a gota yodometano (15,3 ml, 246 mmol), después de lo cual la mezcla se calentó a 35 ºC y se agitó durante 3 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (3:1 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla enfriada se trató con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto en bruto C4 en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (25,6 g, >99 %): CLEM *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Etapa 4. Preparación del compuesto C5. Una mezcla del compuesto C4 en bruto (25,5 g, 49 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y acetona (90 ml) a temperatura ambiente se trató con HCl 2 N (123 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (2:1 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 con la adición lenta de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 125 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2:1), para proporcionar el compuesto C5 en forma de un sólido de color blanco (10,6 g, 67 %): RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,62-3,59 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 4H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 3H), 2,25-1,84 (m, 6H), 1,71-1,23 (m, 11H), 0,89 (s, 3H) ppm; CLEM *m/z* 319 $[M+H]^+$.

Etapa 5. Preparación del compuesto C6. Se añadió yodo (84 mg, 0,3 mmol) a una solución del compuesto C5 (10,6 g, 33 mmol) en metanol anhidro (200 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se calentó a 60 ºC y se agitó durante 90 min, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (2:1 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla enfriada se trató con una solución 1 N de hidróxido sódico (200 ml) y se extrajo con hexanos/acetato de etilo (3:1, 3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 25 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto C6 en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (13,8 g, >99 %); CLEM *m/z* 365 $[M+H]^+$.

Etapa 6. Preparación del compuesto C7. Se añadió terc-butóxido potásico (11,2 g, 100 mmol) a una mezcla de bromuro de etiltrifenilfosfonio (36,9 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se calentó a 60 ºC y se agitó durante 4 h. Se añadió una solución del compuesto C6 (13,8 g, 33 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), después de lo cual se continuó agitando a 60 ºC durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (200 ml) y hexanos (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 25 ml), se trataron con HCl 2 N (100 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9:1), para proporcionar el compuesto C7 en forma de un aceite incoloro (9,2 g, 84 %): CLEM *m/z* 331 $[M+H]^+$.

Etapa 7. Preparación del compuesto C8. Se añadió en una porción bis(2,6-di-terc-butil-4-metilfenóxido)metilaluminio (40,6 ml, 16 mmol, 0,4 M en tolueno) a una solución del compuesto C7 (1,8 g, 5,4 mmol) en tolueno anhidro (20 ml) a -78 ºC en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (11,6 ml, 16 mmol, 1,4 M en tetrahidrofurano/tolueno), después de lo cual la mezcla se agitó a -78 ºC durante 1 h. La mezcla se calentó a una

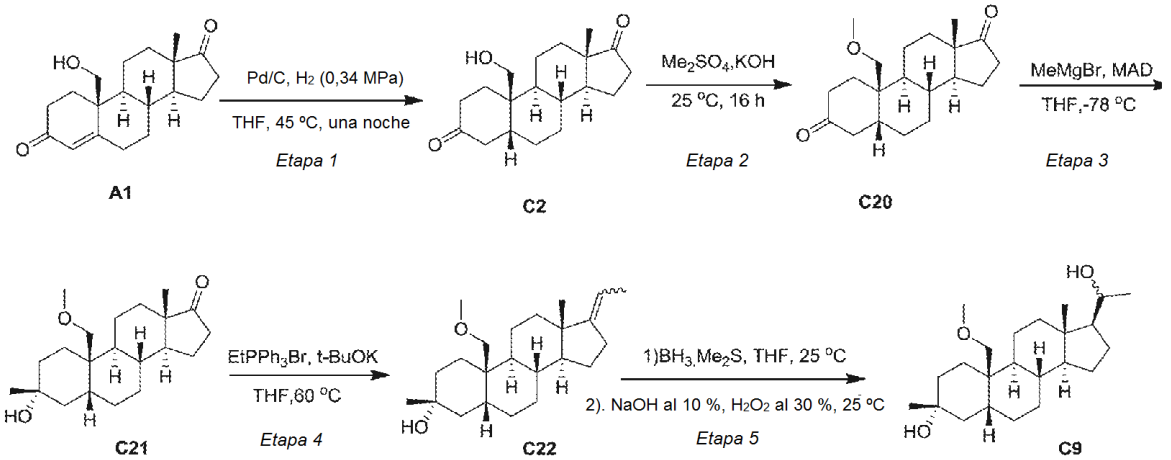
temperatura de baño de hielo y se trató lentamente con HCl 2 N (60 ml), se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml), se secaron con sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (2:1), para proporcionar el compuesto C8 en bruto, en forma de un semisólido de color blanco (1,5 g, 91 %); CLEM *m/z* 347 $[M+H]^+$.

Etapa 8. Preparación del compuesto C9. Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (27,6 ml, 27,6 mmol, solución 1,0 M en tetrahidrofurano) a una solución del compuesto C8 (2,4 g, 6,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (24 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitando durante un total de 4 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (20 ml), seguido de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (20 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y después se trató con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se secaron con sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto C9 en bruto, en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,7 g, >99 %); CLEM *m/z* 365 $[M+H]^+$.

Etapa 9. Preparación de C10. Se añadió en una porción clorocromato de piridinio (6,0 g, 28 mmol) a una solución del compuesto C9 (2,7 g, 6,9 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitando durante un total de 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración y los disolventes del filtrado se retiraron a presión reducida. El residuo se semi-purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1), seguido de purificación adicional por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar C10 en forma de un sólido de color blanco (2,15 g, 86 %): pf 142-144 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,53 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,21-2,11 (m, 4H), 2,08-1,87 (m, 3H), 2,14-1,91 (m, 7H), 1,77-1,36 (m, 16H), 1,28 (s, 3H), 1,26-1,07 (m, 2H), 0,60 (s, 3H) ppm; CLEM *m/z* 345 $[M+H-H_2O]+$.

Etapa 10. Preparación del compuesto C11. Se añadió bromuro de hidrógeno (5 gotas, 48 % en agua) a una solución de C10 (2,15 g, 5,9 mmol) en metanol anhidro (150 ml) a temperatura ambiente en la oscuridad en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual se añadió bromo (0,6 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó durante 90 min. La mezcla se vertió en hielo-agua (250 ml) y se trató con una solución 2 N de hidróxido sódico (20 ml), seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Los sólidos se recogieron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1), para proporcionar el compuesto C11 en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, 53%): CLEM *m/z* 442 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17. Preparación alternativa del Intermedio C9.



Etapa 1. Preparación del Compuesto C2. A una solución de Pd/C (1 g, 10 % húmedo) en THF (10 ml) se añadió una solución de A1 (10 g, 33,07 mmol) en THF seco (140 ml) y se añadió en la mezcla. Después de que la TLC mostrara que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla se filtró con CH_2Cl_2 (300 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 8:1-4:1-2:1-1:1-EA) para dar C2 (8,3 g, 82,43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 4H), 2,12-1,69 (m, 8H), 1,63-1,23 (m, 7H), 0,88 (s, 3H)

Etapa 2. Preparación del Compuesto C20. A una solución del compuesto C2 (15 g, 49,3 mmol) en THF (150 ml) se añadió KOH (8,4 g, 149,7 mmol) y Me_2SO_4 (12,9 g, 100,67 mol) a 0 ºC. Después, la mezcla se calentó a 25 ºC y se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La TLC (PE:EA=1:4) mostró que el material de partida se había consumido casi completamente. La mezcla se inactivó con la adición de 300 ml de agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por

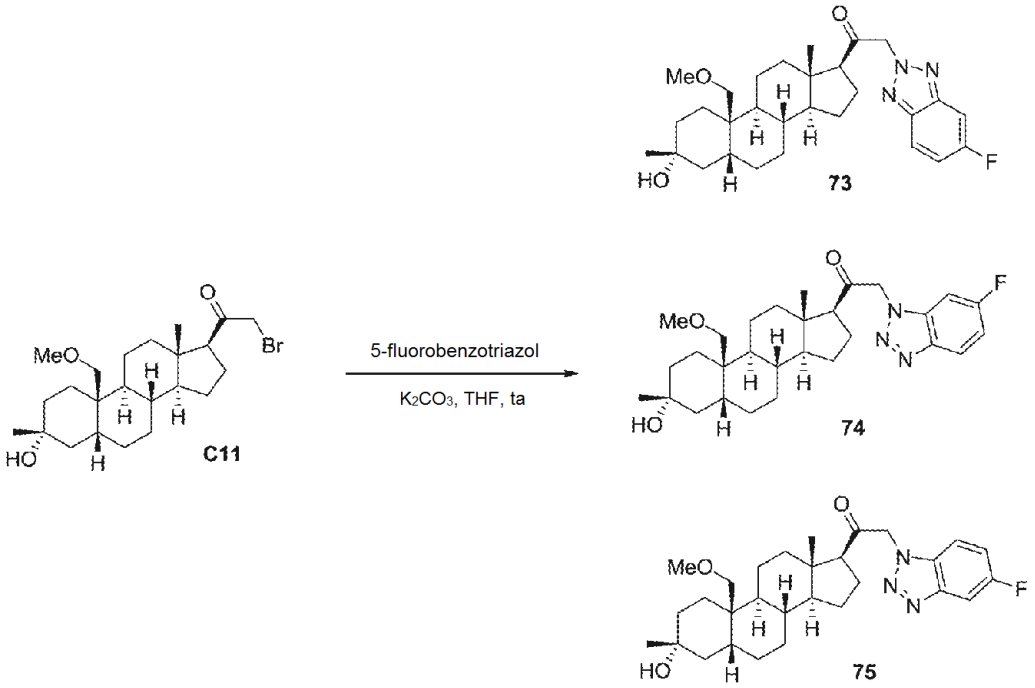
cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1) para proporcionar el compuesto C20 (9,5 g, 60,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3. Preparación del Compuesto C21. A una solución del compuesto 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (4,15 g, 18,84 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió gota a gota $AlMe_3$ (4,7 ml, 9,42 mmol, 2 M en tolueno) por debajo de 25 ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió gota a gota una solución del compuesto C20 (1 g, 3,14 mmol) en tolueno (3 ml) a -78 ºC. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, se añadió gota a gota MeMgBr (5,23 ml, 15,7 mmol, 3 M en éter etílico) a -78 ºC. La solución resultante se agitó a de -78 ºC a -50 ºC durante 3 h. La TLC (EP/EtOAc = 1/1) mostró que la reacción estaba completa. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) a -78 ºC. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de celite y el lecho se lavó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se separó, se lavó con salmuera (100 ml x 2) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por a cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =4/1) para proporcionar el compuesto C21 (1 g, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 4. Preparación del Compuesto C22. A una solución de PPh_3EtBr (42,17 g, 113,6 mmol) en THF (40 ml) se añadió una solución de t-BuOK (12,75 g, 113,6 mmol) en THF (40 ml) a 0 ºC. Después de agitar a 60 ºC durante 1 h, se añadió gota a gota una solución del compuesto C21 (7,6 g, 22,72 mmol) en THF (40 ml) a 60 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 8 h. La TLC (EP/EtOAc = 3/1) mostró que también quedaba material de partida. A una solución de PPh_3EtBr (42,17 g, 113,6 mmol) en THF (40 ml) se añadió una solución de t-BuOK (12,75 g, 113,6 mmol) en THF (40 ml) a 0 ºC. Después de agitar a 60 ºC durante 1 h. La solución se añadió a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 8 h. La TLC (EP/AE=3/1) mostró que también quedaba material de partida y la reacción estaba prácticamente sin cambios. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente. El residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (100 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante una columna de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el compuesto C22 (4,0 g, 50,8 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,15-5,09 (m, 1H), 3,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,40-1,10 (m, 28H), 0,85 (s, 3H).

Etapa 5. Preparación del Compuesto C9. A una solución del compuesto C22 (2,5 g, 7,21 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota una solución de BH_3-Me_2S (7,21 ml, 32,88 mmol) a 0 ºC. La solución se agitó a 25 ºC durante 3 h. La TLC (EP/EtOAc = 1/1) mostró que la reacción estaba completa. Después de enfriar a 0 ºC, se añadió muy lentamente una solución de NaOH (27,5 ml, 3 M). Tras finalizar la adición, se añadió lentamente H_2O_2 (15 ml, 30 %) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto producto C23 en bruto (2,5 g, 95,15 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 18. Procedimiento General E: Preparación de análogos C-21 del armazón A/B-cis

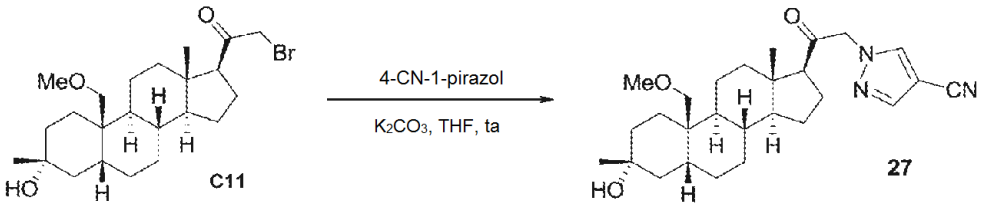


Preparación de compuestos 73, 74 y 75. Se añadieron 5-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (112 mg, 0,82 mmol) y carbonato potásico (373 mg, 2,7 mmol) a una solución del compuesto C11 (120 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 16 h, momento en el que el análisis de TLC de la mezcla (2:1 de hexanos/acetato de etilo) indicó la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 25 ml), se secaron con sulfato sódico y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se semi-purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (3:1), para proporcionar una mezcla de los tres regioisómeros. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 73 en forma de un sólido de color blanco (44 mg, 33 %): pf 82-84 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 9,0, 9,0, 2,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 5,46 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,83-1,40 (m, 12H), 1,39-1,10 (m, 10H), 0,73 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 496 $[M-H]^-$.

La elusión adicional proporcionó 75 en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 18%): pf 205-207 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72-7,68 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 5,43 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,36 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,57-1,43 (m, 6H), 1,40-1,12 (m, 10H), 0,71 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 498 [M+H]+.

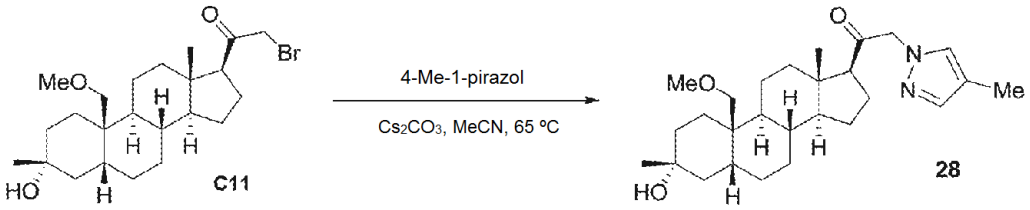
Una elusión adicional proporcionó 74 en forma de un sólido de color blanquecino (30 mg, 22%): pf 195-197 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 7,15 (dt, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,40 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,57-1,42 (m, 6H), 1,40-1,12 (m, 10H), 0,72 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 498 [M+H]+.

Ejemplo 19. Preparación del compuesto 27.



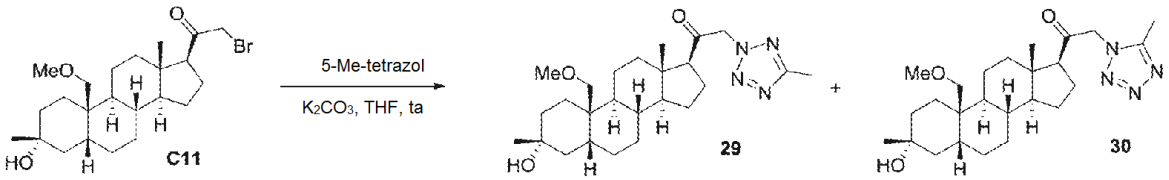
Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (60 mg, 0,14 mmol) y 1H-pirazol- 4-carbonitrilo (63 mg, 0,67 mmol), con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 27 en forma de un sólido de color blanquecino (27,3 mg, 44 %): pf 176-178 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 4,95 (c, *J* = 18,3 Hz, 2H), 3,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,26-1,35 (m, 17H), 1,31-1,08 (m, 9H), 0,66 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 437 $[M+H-H_2O]+$.

Ejemplo 20. Preparación del compuesto 28.



Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (80 mg, 0,18 mmol) y 4-metil-1H-pirazol (45 mg, 0,54 mmol) con la sustitución de carbonato de cesio (177 mg, 0,54 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 ml) a 65 ºC, con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 28 en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 73 %): pf 158-160 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,86 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 4,78 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,54 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,80-1,35 (m, 12H), 1,33-1,10 (m, 10H), 0,66 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 443 [M+H]+.

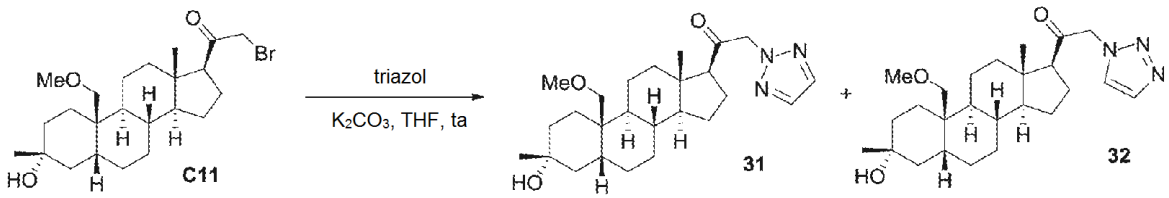
Ejemplo 21. Preparación de los compuestos 29 y 30.



Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (100 mg, 0,23 mmol) y 5-metil- tetrazol (95 mg, 1,13 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 29 en forma de un sólido de color blanquecino (12,2 mg, 12 %): pf 90-92 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,09 (c, *J* = 18,0 Hz, 2H), 3,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,25-1,58 (m, 9H), 1,55-1,14 (m, 17H), 0,67 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 428 [M+H-H_2O]+.

Una elusión adicional proporcionó 30 en forma de un sólido de color blanquecino (13,4 mg, 13%): pf 70-72 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,34 (s, 2H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,64-2,57 (m, 4H), 2,43-1,91 (m, 6H), 1,81-1,10 (m, 20H), 0,70 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 428 [M+H-H_2O]+.

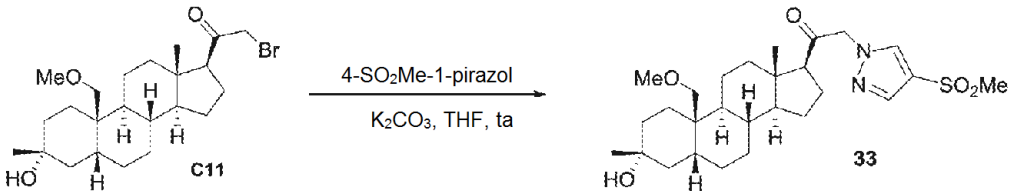
Ejemplo 22. Preparación de los compuestos 31 y 32.



Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (82 mg, 0,18 mmol) y 1H-1,2,3- triazol (75 mg, 1,08 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 32 en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg, 22 %): pf 80-83 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,26 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,96-1,70 (m, 6H), 1,66-1,42 (m, 6H), 1,35-1,10 (m, 11H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,66 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 430 [M+H]+.

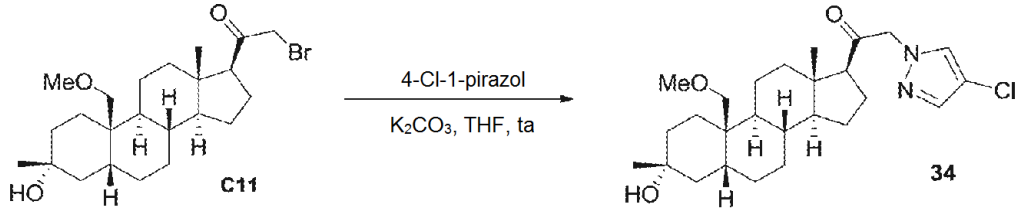
Una elusión adicional proporcionó 31 en forma de un sólido de color blanquecino (12 mg, 16%): pf 71-74 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 2H), 5,24 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,56 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,66-1,40 (m, 6H), 1,40-1,09 (m, 11H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,70 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 430 [M+H]+.

Ejemplo 23. Preparación del compuesto 33.



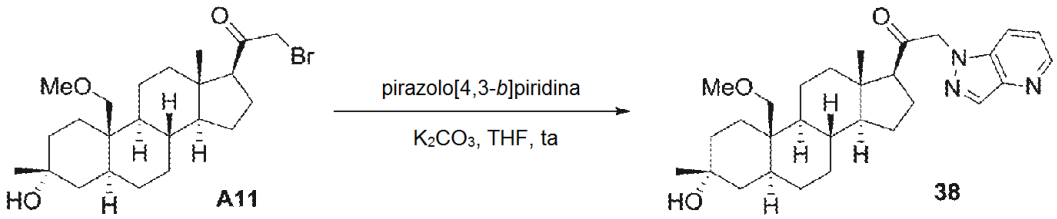
Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (80 mg, 0,18 mmol) y 4-(metilsulfonil)-1H-pirazol (79 mg, 0,54 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 33 en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 69 %): pf 110-112 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,00 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 3H), 1,67-1,56 (m, 3H), 1,54-1,41 (m, 6H), 1,39-1,13 (m, 10H), 0,67 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 505 [M-H]$^-$.

Ejemplo 24. Preparación del compuesto 34.



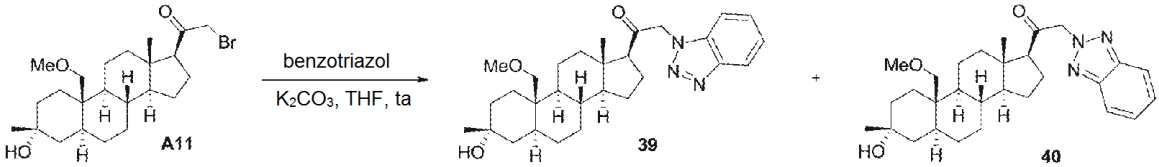
Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (80 mg, 0,18 mmol) y 4-cloro-1H-pirazol (45 mg, 0,54 mmol), con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto 34 en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 70 %): pf 163-165 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,99 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J_{AB} = 17,5 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,56 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,66-1,35 (m, 9H), 1,34-1,10 (m, 10H), 0,66 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 463 [M+H]+.

Ejemplo 25. Preparación del compuesto 38.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (31 mg, 0,071 mmol) y 2H-pirazolo[4,3-b]piridina (168 mg, 1,41 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 38 en forma de un sólido de color blanco (8,7 mg, 25 %): pf 153-154 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 29,0, 18,0 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,22-2,00 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,79-1,40 (m, 11H), 1,33-1,11 (m, 10H), 0,99-0,97 (m, 1H), 0,88-0,86 (m, 1H), 0,73 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 480 [M+H]+.

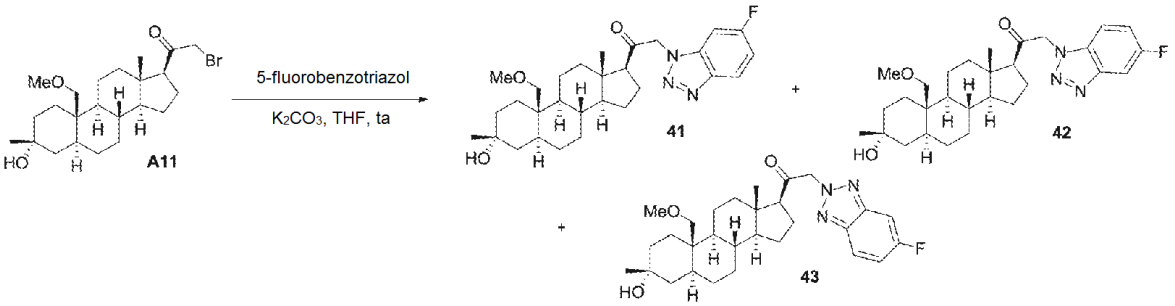
Ejemplo 26. Preparación de los compuestos 39 y 40.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (21 mg, 0,047 mmol) y 1H-benzotriazol (33 mg, 0,28 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 39 en forma de un sólido de color blanquecino (13 mg, 58 %): pf 78-80 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11-8,07 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 4H), 1,67-1,42 (m, 7H), 1,35-1,09 (m, 10H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 1H), 0,76 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 480 [M+H]+.

Una elusión adicional proporcionó 40 en forma de un sólido de color blanquecino (7 mg, 30%): pf 70-72 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90-7,85 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 5,54 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 5,48 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,290 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,67-1,46 (m, 6H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,35-1,08 (m, 10H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 1H), 0,77 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 480 [M+H]+.

Ejemplo 27. Preparación de compuestos 41, 42 y 43.

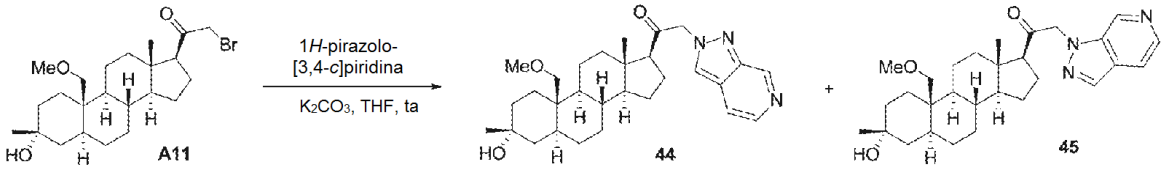


Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (100 mg, 0,23 mmol) y 5-fluorobenzotriazol (124 mg, 0,91 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 43 en forma de un sólido de color blanquecino (39,2 mg, 40 %): pf 55-60 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, *J* = 4,8, 4,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 5,49 (c, *J* = 18,0 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,29-2,01 (m, 3H), 1,79-1,50 (m, 15H), 1,45-1,05 (m, 6H), 1,01-0,82 (m, 2H), 0,76 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 498 [M+H]+.

Una elusión adicional proporcionó 41 en forma de un sólido de color blanquecino (21,2 mg, 34%): pf 65-70 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,99-6,58 (m, 1H), 5,37 (c, *J* = 18,3 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,28-2,02 (m, 3H), 1,79-1,33 (m, 13H), 1,29-0,84 (m, 10H), 0,75 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 498 [M+H]+.

Una elusión adicional proporcionó 42 en forma de un sólido de color blanquecino (21,2 mg, 34%): pf 60-65 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,35-7,21 (m, 2H), 5,40 (c, *J* = 18,3 Hz, 2H), 3,49 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,28-2,03 (m, 3H), 1,82-1,46 (m, 9H), 1,37-1,16 (m, 12H), 1,06-0,84 (m, 2H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 498 [M+H]+.

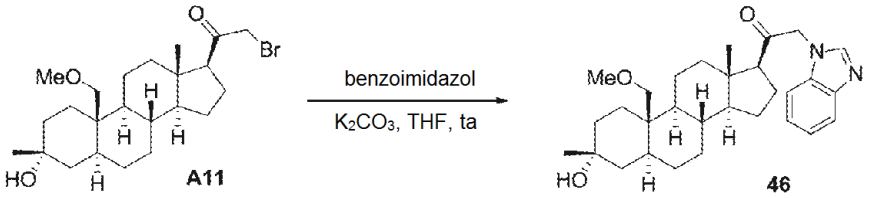
Ejemplo 28. Preparación de los compuestos 44 y 45.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (50 mg, 0,11 mmol) y 1H-pirazolo[3,4-c]piridina (67 mg, 0,57 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 44 en forma de un sólido de color blanquecino (7,5 mg, 14 %): pf 160-162 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,26 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 6,0, 1,2 Hz, 1H), 5,27 (c, *J* = 18,0 Hz, 2H), 3,46 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,37 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,18-2,01 (m, 3H), 1,79-1,64 (m, 5H), 1,61-1,45 (m, 7H), 1,39-1,08 (m, 8H), 1,05-0,84 (m, 3H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 480 [M+H]+.

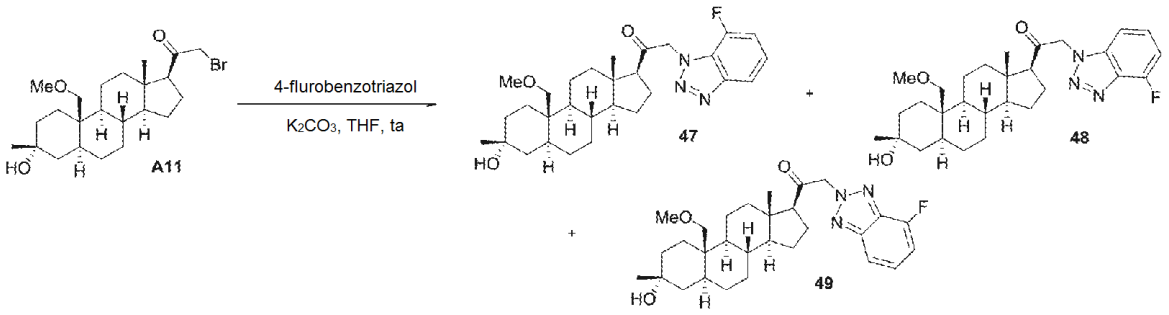
Una elusión adicional proporcionó 45 en forma de un sólido de color blanquecino (14,2 mg, 26%): pf 92-94 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*= 5,7, 1,2 Hz, 1H), 5,25 (c, *J* = 18,0 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,27-1,98 (m, 3H), 1,81-1,44 (m, 10H), 1,34-1,12 (m, 9H), 1,10-0,81 (m, 2H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 480 [M+H]+.

Ejemplo 29. Preparación del compuesto 46.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (50 mg, 0,114 mmol) y benzoimidazol (268 mg, 2,3 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 46 en forma de un sólido de color blanco (36,5 mg, 67 %): pf 104-105 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,93 (dd, *J* = 24,0, 18,5 Hz, 2H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,80-1,42 (m, 11H), 1,34-1,11 (m, 11H), 0,99-0,98 (m, 1H), 0,88-0,86 (m, 1H), 0,73 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 479 [M+H]+.

Ejemplo 30. Preparación de compuestos 47, 48 y 49.

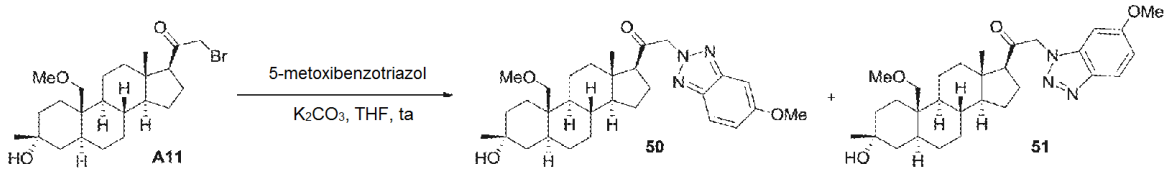


Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (100 mg, 0,227 mmol) y 4-fluorobenzotriazol (311 mg, 2,27 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 49 en forma de un sólido de color blanco (22,5 mg, 20 %): pf 125-126 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,03 (dd, *J* = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 28,0, 17,0 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 1H), 1,78-1,50 (m, 9H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,34-1,12 (m, 11H), 0,99-0,98 (m, 1H), 0,87-0,86 (m, 1H), 0,77 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 498 [M+H]+.

La elusión adicional proporcionó 47 en forma de un sólido de color blanco (7,3 mg, 6%): pf 83-84 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 10,5, 7,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,79-1,73 (m, 4H), 1,63-1,43 (m, 7H), 1,34-1,13 (m, 10H), 1,02-1,00 (m, 1H), 0,89-0,87 (m, 1H), 0,75 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 498 $[M+H]^+$.

La elusión adicional proporcionó 48 en forma de un sólido de color blanco (26,3 mg, 23%): pf 129-130 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (td, *J* = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 10,0, 7,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,78-1,46 (m, 10H), 1,34-1,12 (m, 11H), 1,01-0,99 (m, 1H), 0,89-0,88 (m, 1H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 498 [M+H]+.

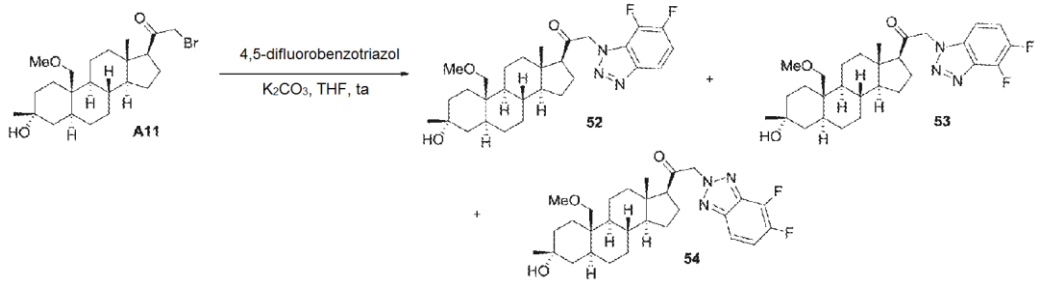
Ejemplo 31. Preparación de los compuestos 50 y 51.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (140 mg, 0,32 mmol) y 5-metoxibenzotriazol (132 mg, 0,89 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 50 en forma de un sólido de color blanco (12,9 mg, 8 %): pf 165-166 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 5,43 (dd, *J* = 29,5, 17,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 2,05-2,04 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 4H), 1,62-1,10 (m, 17H), 0,99-0,98 (m, 1H), 0,86-0,84 (m, 1H), 0,76 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 510 [M+H]+.

La elusión adicional proporcionó 51 en forma de un sólido de color blanco (11,8 mg, 7 %): pf 106-107 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,88-3,86 (m, 3H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 4H), 1,64-1,44 (m, 6H), 1,34-1,13 (m, 11H), 0,99-0,98 (m, 1H), 0,89-0,87 (m, 1H), 0,75 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 510 [M+H]+.

Ejemplo 32. Preparación de compuestos 52, 53 y 54.

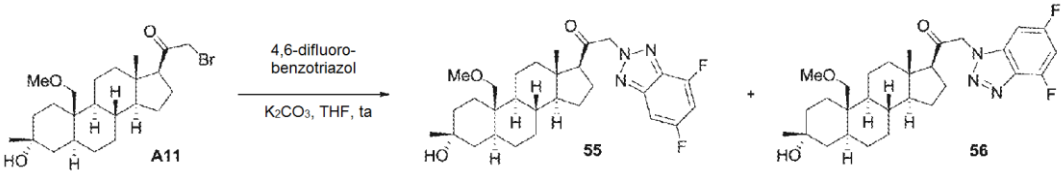


Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (100 mg, 0,23 mmol) y 4,5-difluorobenzotriazol (352 mg, 2,3 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 54 en forma de un sólido de color blanco (46,0 mg, 32 %): pf 86-87 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (ddd, *J* = 9,0, 3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 5,53 (dd, *J* = 31,5, 17,0 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 4H), 1,63-1,41 (m, 7H), 1,34-1,12 (m, 10H), 1,03-1,00 (m, 1H), 0,88-0,86 (m, 1H), 0,77 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 498 [M+H-H_2O]+.

La elusión adicional proporcionó 52 en forma de un sólido de color blanco (19,3 mg, 13%): pf 82-83 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (ddd, *J* = 9,0, 3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 4H), 1,64-1,44 (m, 7H), 1,35-1,13 (m, 10H), 1,02-1,01 (m, 1H), 0,89-0,88 (m, 1H), 0,75 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 516 [M+H]+.

La elusión adicional proporcionó 53 en forma de un sólido de color blanco (34,3 mg, 24%): pf 144-145 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,37 (m, 1H), 7,04 (ddd, *J* = 9,0, 3,0, 1,0 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 22,5, 18,0 Hz, 2H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-7,22 (m, 1H), 2,12,14-2,12 (m, 1H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 4H), 1,64-1,47 (m, 7H), 1,34-1,13 (m, 10H), 1,02-1,01 (m, 1H), 0,89-0,88 (m, 1H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 516 [M+H]+.

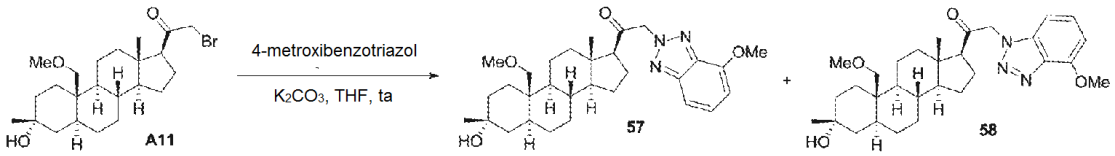
Ejemplo 33. Preparación de los compuestos 55 y 56.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (125 mg, 0,28 mmol) y 4,6-difluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (219 mg, 1,60 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 55 en forma de un sólido de color blanquecino (28 mg, 19 %): pf 182-186 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 9,9, 9,9, 2,1 Hz, 1H), 5,55 (d, J_{AB} = 17,1 Hz, 1H), 5,47 (d, J_{AB} = 17,1 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,37 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,83-1,66 (m, 4H), 1,66-1,40 (m, 7H), 1,40-0,81 (m, 12H), 0,76 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 516 [M+H]+.

Una elusión adicional proporcionó 56 en forma de un sólido de color blanquecino (19 mg, 13%): pf 96-100 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 (ddd, *J* = 9,6, 9,6, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 7,5, 2,1,0,6 Hz, 1H), 5,41 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,34 (d, J_{AB} = 18,3 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,30-2,00 (m, 3H), 1,85-1,41 (m, 11H), 1,38-0,82 (m, 12H), 0,74 (s, 3H) ppm; IE EM *m/z* 516 [M+H]+.

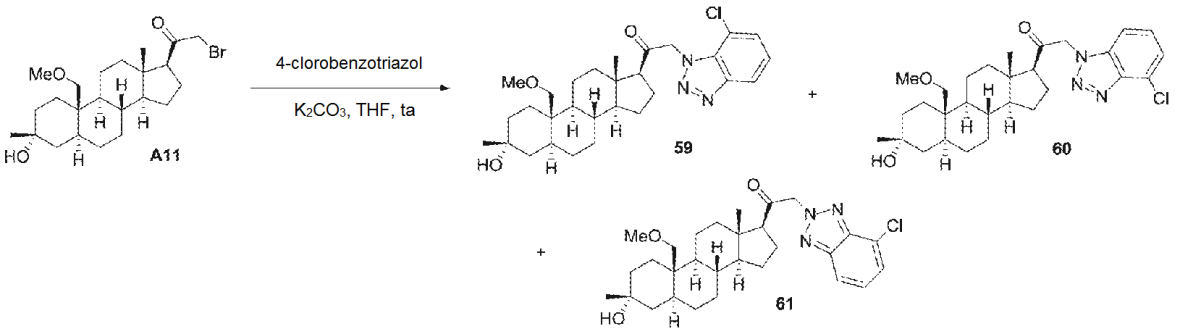
Ejemplo 34. Preparación de los compuestos 57 y 58.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (100 mg, 0,23 mmol) y 4-metoxibenzotriazol (675 mg, 4,5 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 58 en forma de un sólido de color pardo claro (27 mg, 23 %): pf 78-80 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 18,0, 2,7 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 4H), 1,64-1,55 (m, 3H), 1,54-1,37 (m, 4H), 1,36-1,19 (m, 10H), 1,18-1,08 (m, 2H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,90-0,84 (m, 2H), 0,75 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 510 $[M+H]^+$.

Una elusión adicional proporcionó 57 en forma de un sólido de color blanquecino (33 mg, 29%): pf 200-202 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,58 (dd, *J* = 17,9, 9,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 3H), 1,65-1,47 (m, 7H), 1,42-1,11 (m, 12H), 1,04-0,95 (m, 1H), 0,89-10,84 (m, 1H), 0,75 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 510 [M+H]+.

Ejemplo 35. Preparación de compuestos 59, 60 y 61.

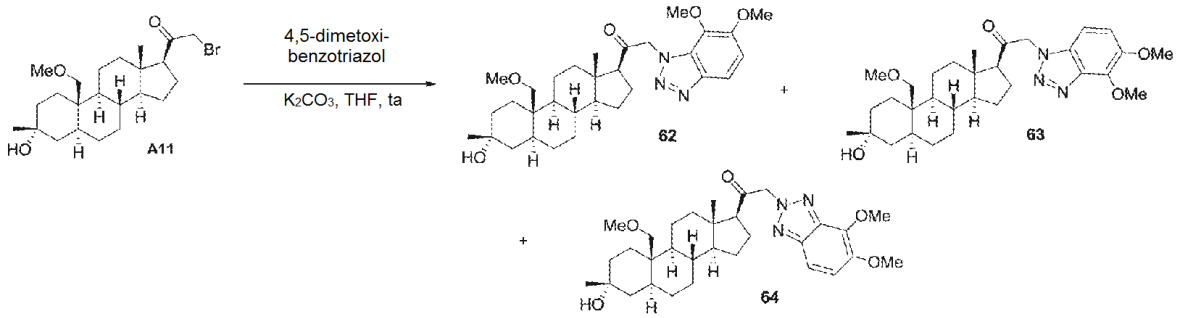


Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (150 mg, 0,34 mmol) y 4-clorobenzotriazol (156 mg, 1,02 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 61 en forma de un sólido de color pardo claro (64 mg, 37 %): pf 170-172 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, *J* = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,0, 0,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 5,57 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 5,53 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 4H), 1,66-1,46 (m, 6H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,35-1,08 (m, 10H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,77 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 514 [M+H]+.

Una elusión adicional proporcionó 59 en forma de un sólido de color pardo claro (8 mg, 4 %): pf 162-164 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,5, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,10 (m, 2H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,85-1,37 (m, 11H), 1,35-1,09 (m, 10H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,91-0,83 (m, 1H), 0,76 (s, 3H) ppm; APCI EM m/z 514 [M+H]+.

Una elusión adicional proporcionó 60 en forma de un sólido de color pardo claro (32 mg, 18 %): pf 105-107 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,36 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 4H), 1,67-1,42 (m, 7H), 1,35-1,09 (m, 10H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,91-0,84 (m, 1H), 0,75 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 514 [M+H]+.

Ejemplo 36. Preparación de compuestos 62, 63 y 64.

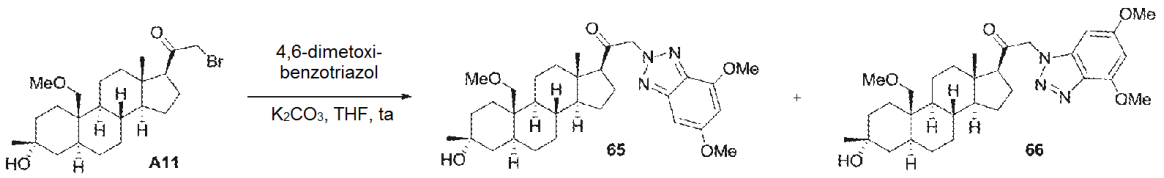


Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (100 mg, 0,23 mmol) y 4,5-dimetoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (101 mg, 0,57 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 64 en forma de un sólido de color amarillo claro (32 mg, 26 %): pf 188-190 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,63 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,65-1,46 (m, 7H), 1,42-1,08 (m, 10H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,89-0,81 (m, 1H), 0,76 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 540 [M+H]+.

La elusión adicional proporcionó 63 en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 15%): pf 88-90 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,36 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,32 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,66-1,41 (m, 7H), 1,36-1,09 (m, 10H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,74 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 540 [M+H]+.

La elusión adicional proporcionó 62 en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 11%): pf 110-112 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s a, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,54 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,28-2,01 (m, 3H), 1,83-1,68 (m, 4H), 1,65-1,47 (m, 6H), 1,44-1,37 (m, 1H), 1,36-1,08 (m, 10H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,76 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 540 [M+H]+.

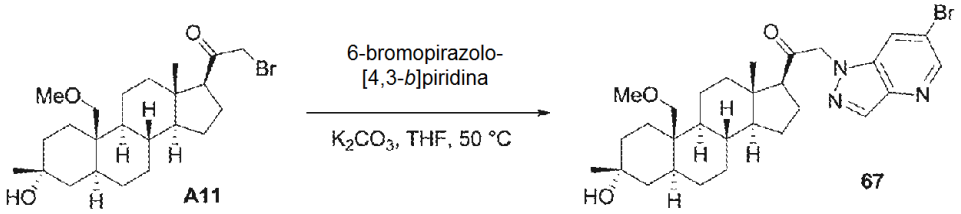
Ejemplo 37. Preparación de los compuestos 65 y 66.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (125 mg, 0,28 mmol) y 4,6-dimetoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (127 mg, 0,71 mmol), con purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 65 en forma de un sólido de color amarillo claro (42 mg, 28 %): pf 106-108 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 5,38 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 4H), 1,63-1,46 (m, 7H), 1,39-1,08 (m, 10H), 1,02-0,93 (m, 1H), 0,88-0,80 (m, 1H), 0,75 (s, 3H) ppm; APCI EM m/z 540 [M+H]+.

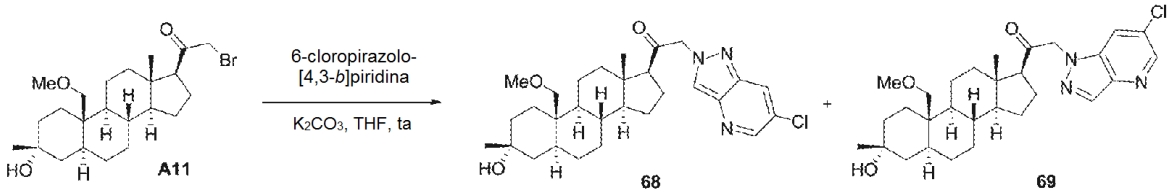
Una elusión adicional proporcionó 66 en forma de un sólido de color blanquecino (52 mg, 34%): pf 110-112 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 6H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,35-1,08 (m, 10H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,74 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 540 [M+H]+.

Ejemplo 38. Preparación del compuesto 67.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (200 mg, 0,45 mmol) y 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (450 mg, 2,27 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 67 en forma de un sólido de color blanquecino (43 mg, 17 %): pf 102-105 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,16 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,30-1,93 (m, 3H), 1,92-1,38 (m, 11H), 1,37-0,80 (m, 12H), 0,73 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 558 [M+H]+.

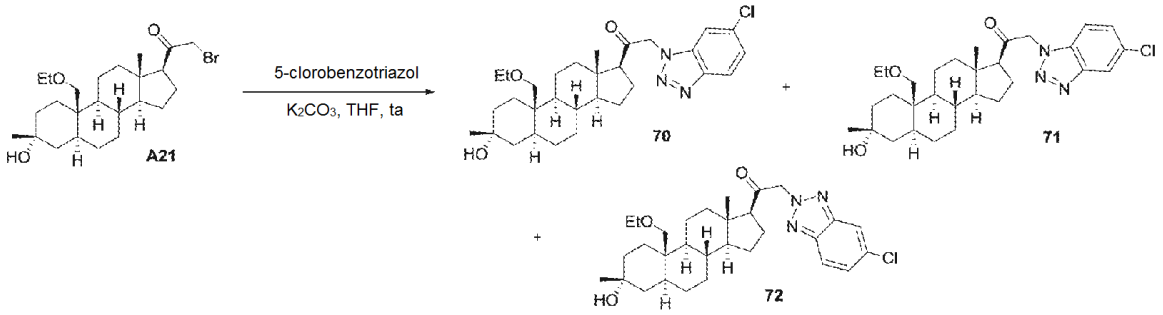
Ejemplo 39. Preparación de los compuestos 68 y 69.



Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A11 (86 mg, 0,19 mmol) y 6-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (570 mg, 3,7 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 68 en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 12 %): pf 88-90 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,40-5,22 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,11-1,86 (m, 2H), 1,85-1,41 (m, 11H), 1,34-1,09 (m, 11H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,91-0,81 (m, 1H), 0,73 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 514 $[M+H]^+$.

La elusión adicional proporcionó 69 en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 40%): pf 115-117 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,18 (dd, *J* = 18,0, 32,1 Hz, 2H), 3,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,69 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 4H), 1,67-1,56 (m, 3H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,39-1,11 (m, 10H), 1,05-0,98 (m, 1H), 0,91-0,85 (m, 1H), 0,73 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 514 [M+H]+.

Ejemplo 40. Preparación de compuestos 70, 71 y 72.

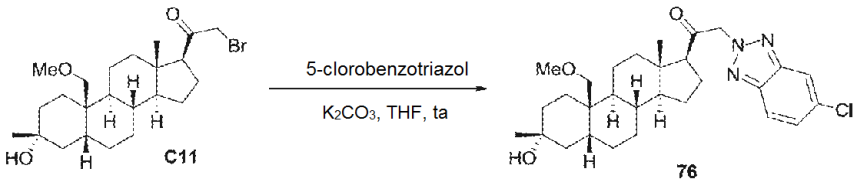


Se preparó de acuerdo con el Procedimiento General B a partir del compuesto A21 (200 mg, 0,44 mmol) y 5-clorobenzotriazol (1,35 g, 8,8 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 72 en forma de un sólido de color blanco (12,6 mg, 5 %): pf 76-77 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* = 32,5, 17,0 Hz, 2H), 3,52 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,43-3,38 (m, 3H), 2,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,25-2,23 (m, 1H), 2,14-2,13 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 1H), 1,77-1,48 (m, 10H), 1,41-1,38 (m, 1H), 1,33-1,11 (m, 13H), 1,02-1,00 (m, 1H), 0,88-0,86 (m, 1H), 0,75 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 528 [M+H]+.

La elusión adicional proporcionó 70 en forma de un sólido de color blanco (17,1 mg, 7 %): pf 69-70 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,35-7,33 (m, 2H), 5,37 (dd, *J* = 40,5, 18,0 Hz, 2H), 3,53 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,43-3,40 (m, 3H), 2,72 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,16-2,14 (m, 1H), 2,08-2,06 (m, 1H), 1,79-1,42 (m, 11H), 1,37-1,13 (m, 11H), 1,01-0,99 (m, 1H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 528 [M+H]+.

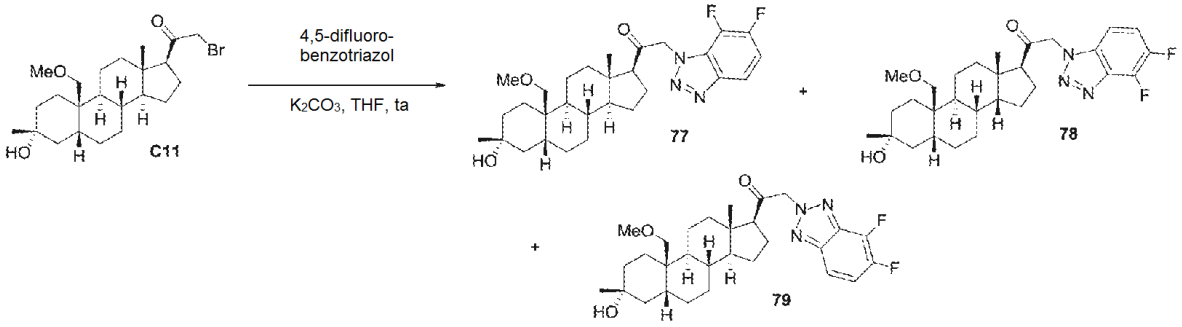
La elusión adicional proporcionó 71 en forma de un sólido de color blanco (23,6 mg, 10%): pf 82-83 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,40 (dd, *J* = 29,5, 18,0 Hz, 2H), 3,53 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,42-3,39 (m, 3H), 2,71 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,16-2,14 (m, 1H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,77-1,48 (m, 11H), 1,33-1,13 (m, 11H), 1,02-0,99 (m, 1H), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41. Preparación del compuesto 76.



Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (120 mg, 0,27 mmol) y 5-clorobencimidazol (125 mg, 0,82 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 76 en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 14 %): pf 85-87 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88-7,80 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,64 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,27-2,12 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,84-1,36 (m, 15H), 1,35-1,14 (m, 10H), 0,73 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 514 [M+H]+.

Ejemplo 42. Preparación de compuestos 77, 78 y 79.

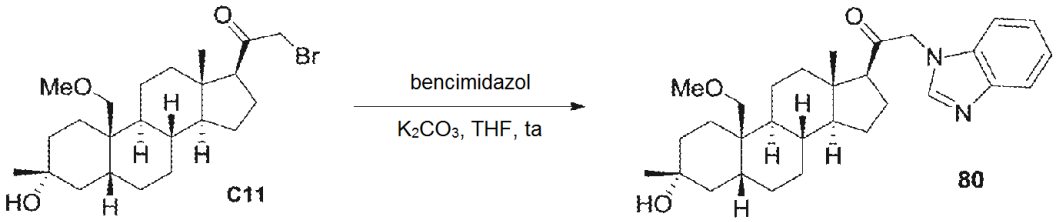


Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (120 mg, 0,27 mmol) y 4,5-difluoro- 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (126 mg, 0,82 mmol), con semi-purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, seguido de HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 79 en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 44 %): pf 103-105 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (ddd, *J* = 9,0, 3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 5,54 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 5,49 (d, J_{AB} = 17,0 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 9H), 1,40-1,11 (m, 10H), 0,74 (s, 3H) ppm; IEN EM m/z 514 $[M-H]^-$.

La elusión adicional proporcionó 77 en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 14%): pf 98-100 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (ddd, *J* = 9,0, 4,0, 1,0 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,54 (d, J_{AB} = 18,5 Hz, 1H), 5,50 (d, J_{AB} = 18,5 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 3H), 1,70-1,42 (m, 9H), 1,40-1,10 (m, 10H), 0,72 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 514 $[M-H]^-$.

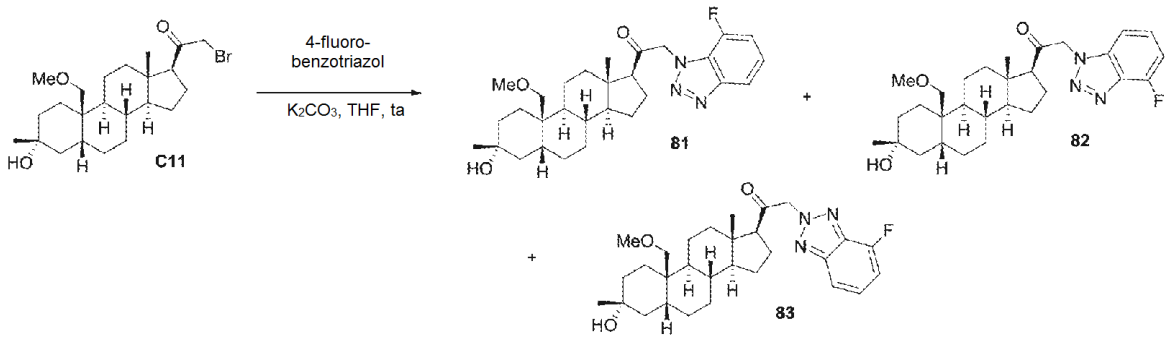
Una elusión adicional proporcionó 78 en forma de un sólido de color blanquecino (39 mg, 28%): pf 100-102 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,34 (m, 1H), 7,05 (ddd, *J* = 9,0, 3,0, 1,0 Hz, 1H), 5,44 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 5,36 (d, J_{AB} = 18,0 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 3H), 1,69-1,42 (m, 9H), 1,41-1,12 (m, 10H), 0,71 (s, 3H) ppm; IEN EM *m/z* 514 $[M-H]^-$.

Ejemplo 43. Preparación del compuesto 80.



Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (100 mg, 0,23 mmol) y benzoimidazol (80 mg, 0,68 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 80 en forma de un sólido de color blanco (68 mg, 63 %): pf 130-132 ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s a, 1H), 7,91-7,87 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 5,16 (dd, *J* = 18,3, 5,8 Hz, 2H), 3,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,94-1,09 (m, 26H), 0,72 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 479 [M+H]+.

Ejemplo 44. Preparación de compuestos 81, 82 y 83.

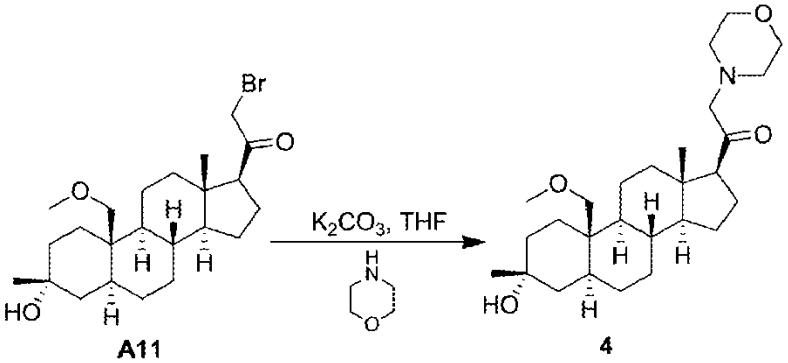


Preparado de acuerdo con el Procedimiento General E, Etapa 2 a partir del compuesto C11 (120 mg, 0,27 mmol) y 4-fluoro- 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (112 mg, 0,82 mmol), con purificación por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 82 en forma de un sólido de color blanquecino (40 mg, 30 %): pf 199-201 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,40 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,41 (dd, *J* = 18,0, 9,2 Hz, 2H), 3,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 5H), 1,67-1,43 (m, 9H), 1,41-1,12 (m, 9H), 0,72 (s, 3H) ppm; APCI EM m/z 498 [M+H]+.

La elusión adicional proporcionó 81 en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 15%): pf 98-100 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 5,43 (dd, *J* = 18,2, 0,95 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,97-1,75 (m, 6H), 1,70-1,44 (m, 9H), 1,39-1,13 (m, 10H), 0,72 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z*498 [M+H]+.

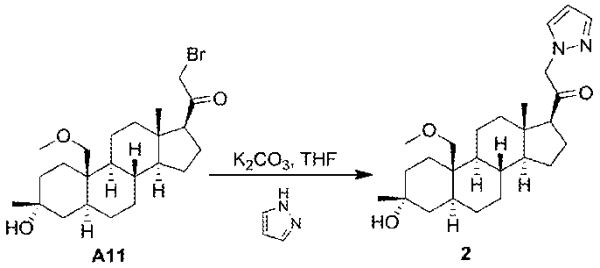
Una elusión adicional proporcionó 83 en forma de un sólido de color blanquecino (48 mg, 36%): pf 172-174 ºC; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 5,53 (dd, *J* = 17,0, 2,6 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,26-2,13 (m, 3H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,67-1,40 (m, 9H), 1,37-1,11 (m, 9H), 0,74 (s, 3H) ppm; APCI EM *m/z* 498 [M+H]+.

Ejemplo 45. Preparación del Compuesto 4.



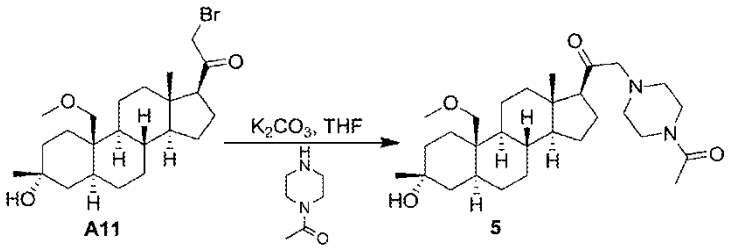
A una solución del compuesto A11 (40 mg, 0,09 mmol) en THF (2 ml) se añadió morfolina (390 mg, 4,5 mmol) y K_2CO_3 (120 mg, 0,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con salmuera (15 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 4 (18 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 4: RMN ^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 3,79-3,77 (m, 4H), 3,48 (AB, 1H, J = 10 Hz), 3,38 (AB, 1H, J = 10 Hz), 3,30 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 2,58 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 2,5 (s, 4H), 1,25 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

Ejemplo 46. Preparación del Compuesto 2.



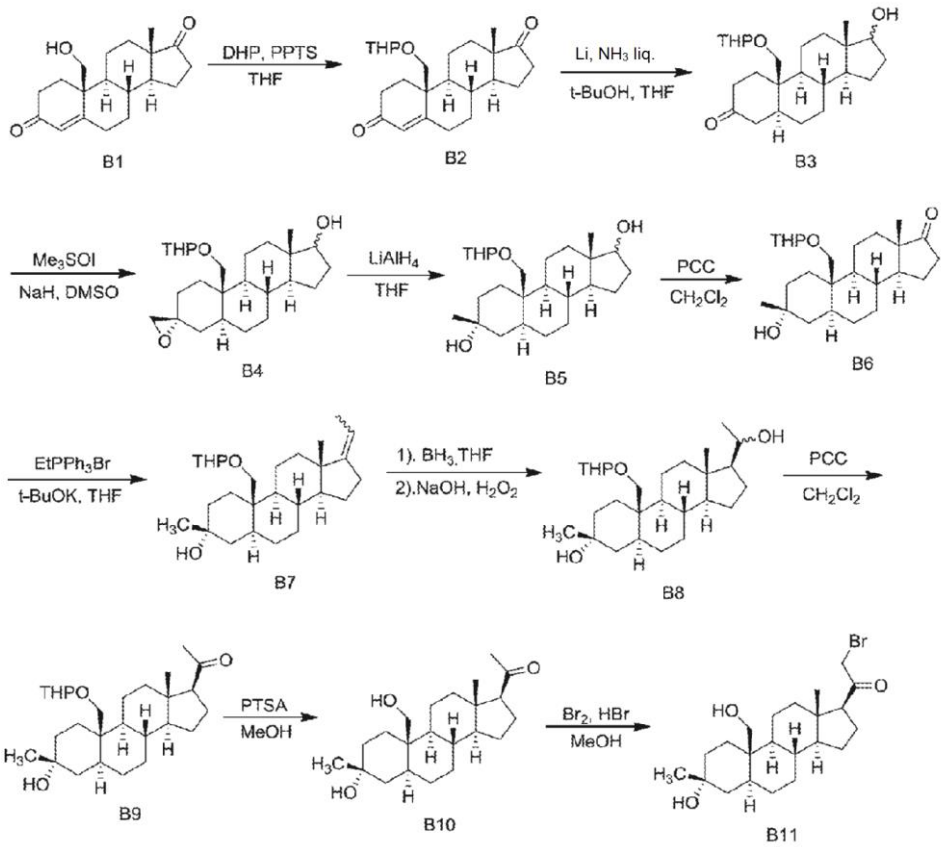
A una solución del compuesto A11 (40 mg, 0,09 mmol) en THF (2 ml) se añadió 1H-pirazol (300 mg, 4,5 mmol) y K_2CO_3 (120 mg, 0,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la CLEM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con salmuera (15 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2 (16 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 2: RMN ^{1}H: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,57 (d, 1H, J = 1 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,35 (s, 1H), 4,98 (AB, 1H, J = 17,5 Hz), 4,90 (AB, 1H, J = 18 Hz), 3,48 (AB, 1H, J = 10,5 Hz), 3,39 (AB, 1H, J = 9,5 Hz), 3,31 (s, 3H), 2,60 (t, 1H, J = 8,8 Hz), 1,25 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Ejemplo 47. Preparación del Compuesto 5.



El Compuesto A11 (30 mg, 0,07 mmol), K_2CO_3 (50 mg) y 1-(piperazin-1-il)etanona (200 mg) se disolvieron en THF (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto 5 (6 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 5: RMN ^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,51 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,45 (AB, 1H, J = 10 Hz), 3,37 (AB, 1H, J = 10 Hz), 3,28 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,52-2,44 (m, 5H), 2,08 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Ejemplo 48. Preparación del Compuesto B11.



Etapa 1. Preparación del Compuesto B2. El Compuesto B1 (10,0 g, 33 mmol) se disolvió en 100 ml de THF. Se añadió dihidropirano (25 ml, 270 mmol) y PPTS (4,16, 16 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente durante 15 h a temperatura ambiente. Tras la concentración a presión reducida, la mezcla de reacción se recogió en EtOAc (500 ml), se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 10/1-3/1) para proporcionar el compuesto B2, 12,52 g (97,65 %). Compuesto B2: CL-EM: m/z = 409,0 [M+Na]+

Etapa 2. Preparación del Compuesto B3. Se añadió metal de litio (3,0 g, 0,4 mmol) a amoniaco condensado (500 ml) en un matraz de tres bocas a -70 ºC. Después, se añadió gota a gota una solución del Compuesto B2 (5,0 g, 13 mmol) y terc-BuOH (0,95 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y se agitó durante 0,8 horas. Se añadió cloruro de amonio (30,0 g) para detener la reacción y el amoniaco evaporar durante una noche. El residuo se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida, El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 10/1-2/1) para proporcionar 2,0 g del compuesto 3 (39,60 %). Compuesto B3: CL-EM: m/z = 413,3 [M+Na]+

Etapa 3. Preparación del Compuesto B4. Se disolvió Me_3SOI (16,9 g,76,80 mmol) en 80 ml de DMSO y se añadió NaH (1,84 g,76,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió el compuesto B3 (6,0 g, 15,36 mmol) disuelto en 60 ml de DMSO. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Los extractos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El compuesto en bruto B4 se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. Preparación del Compuesto B5. El compuesto en bruto B4 se añadió lentamente en una suspensión de $LiAlH_4$ (1,75 g, 51 mmol) en 100 ml de THF seco a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después, se añadieron lentamente 2,1 g de NaOH ac. al 15 % para detener la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El compuesto en bruto B5 se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5. Preparación del Compuesto B6. El compuesto en bruto B5 se disolvió en 100 ml de CH_2Cl_2 seco y se añadieron 4,0 g de PCC a 0 ºC. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una elusión de éter de petróleo: acetato de etilo=10/1-3/1 para dar el compuesto B6, 3,10 g (50,89 %, rendimiento de tres etapas).

Etapa 6. Preparación del Compuesto B7. A una suspensión de bromuro de etiltrifenilfosfonio (14,20 g, 38,3 mmol) en THF seco (40 ml) se añadió KOtBu (4,30 g, 38,3 mmol) en una atmósfera de N_2. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, tiempo durante el cual la mezcla se volvió de color naranja brillante. Después, se añadió el compuesto B6 (3,1 g, 7,66 mmol) en THF seco (25 ml) a la solución en reflujo anterior y se agitó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se vertió en salmuera (100 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo /EtOAC de 10/1 a 4/1) para dar el compuesto B7, 2,2 g (68,97 %) en forma de un sólido de color blanco. Asimismo, también se obtuvo el isómero C-3 (0,30 g, 9,63 %).

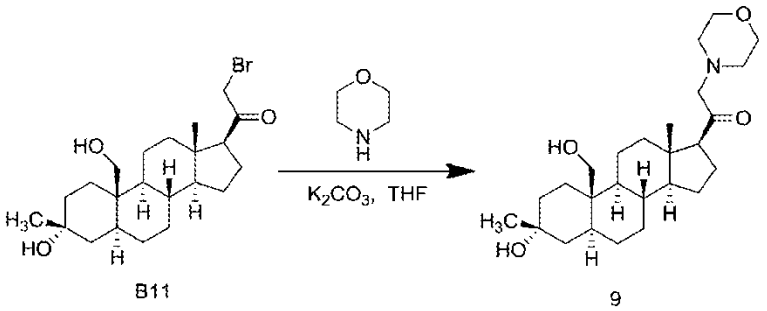
Etapa 7. Preparación del Compuesto B8. A una solución del compuesto B7 (3 g, 7,2 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (29 ml de una solución 1,0 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió lentamente NaOH acuoso al 10 % (20 ml). La mezcla se enfrió en hielo y se añadió lentamente una solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos de CH_2Cl_2 combinados se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (50 ml), que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8. Preparación del Compuesto B9. Los extractos de CH_2Cl_2 combinados del compuesto B8 de la última etapa se utilizaron sin purificación adicional. Se añadieron 3,5 g de PCC a 0 ºC. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una elusión 12/1-7/1 (éter de petróleo:acetato de etilo) para dar 1,28 g del compuesto B9 (41,23 % dos etapas). Compuesto B9: CL-EM: m/z = 455,3[M +Na]+. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4,57 y 4,53 (1H, t, J = 3,5 Hz), 3,96 y 3,87 (1H, AB, J = 11,0 Hz,), 3,82 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,56-3,53 (1H, m), 3,44 y 3,27 (1H, AB, J = 10,5 Hz), 2,53 (1H, t, J = 9,0 Hz), 2,12 y 2,11 (3H, s), 1,22 y 1,21 (3H, s), 0,64 y 0,61 (1H, s).

Etapa 9. Preparación del Compuesto B10. El Compuesto B9 (1,28 g, 2,96 mmol) se disolvió en 50 ml de MeOH seco y se añadieron 100 mg de PTSA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Esta mezcla de producto se separó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una elusión 8/1-2/1 (éter de petróleo:EtOAc) para dar 674 mg del compuesto B10 (65,32 %). Compuesto B10: CL-EM: m/z = 331,3 $[M-H_2O+H]^+$, m/z = 349,2 $[M+H]^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,89 (1H, AB, J = 12,0 Hz), 3,72 (1H, AB, J = 12,0 Hz), 2,53 (1H, t, J = 9,0 Hz), 2,11 (3H, s), 1,22 (3H, s), 0,64 (3H, s). RMN ^{13}C (125,77 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 209,78, 69,68, 63,80, 60,12, 57,07, 54,39, 44,36, 42,04, 41,18, 39,62, 39,31,36,05, 35,39, 31,85, 31,68, 31,54,28,04, 27,91,24,39, 22,86, 22,75, 13,72.

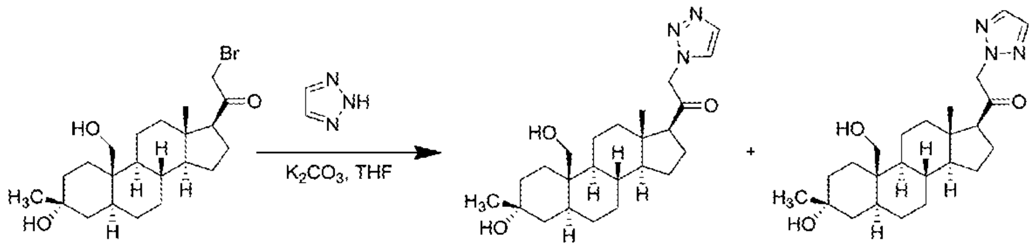
Etapa 10. Preparación del Compuesto B11. El Compuesto B10 (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en 5 ml de MeOH seco y se añadieron 3 gotas de Br_2 y 2 gotas de HBr ac. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después la mezcla de reacción se trató con trietilamina a 0 ºC, se concentró a presión reducida y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Compuesto B11: CL-EM: m/z = 410,1 y 411,2 $[M-H_2O+H]^+$.

Ejemplo 49. Preparación del Compuesto 9.



El Compuesto B11 en bruto se utilizó directamente, se añadieron 8 ml de THF, 100 mg de K_2CO_3 y 0,5 ml de morfolina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar 25 mg (41,18 %, dos etapas a partir de 50 mg del compuesto B10) del producto 9 en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 9: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,89 (1H, dd, J = 4,0 Hz, J = 11,5Hz), 3,76 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 3,0 Hz, J = 11,0Hz), 3,19 (2H, s), 2,58 (1H, t, J = 9,5 Hz), 2,45-2,55 (4H, m), 2,20-2,15 (1H, m), 2,07-2,04 (1H, m), 1,92-1,89 (1H, m), 1,23 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 50. Preparación de los Compuestos 12 y 10.



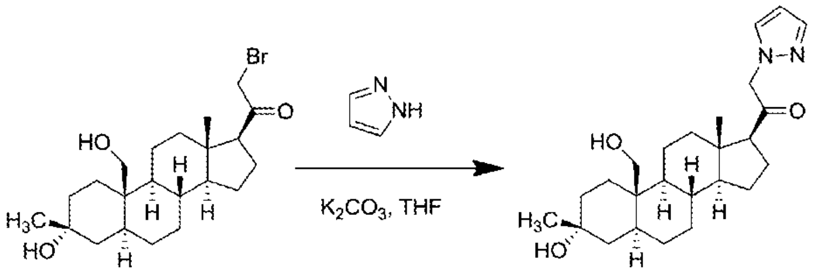
B11 12 10

El Compuesto B11 en bruto se utilizó directamente y se añadieron 8 ml de THF seco y 100 mg de K_2CO_3, 0,5 ml de 1H-1,2,3-triazol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar 10 mg del Compuesto 12 y 19 mg del Compuesto 10 en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto 12: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,76 (1H, s), 7,64 (1H, s), 5,24 (1H, AB, J = 17,5 Hz), 5,16 (1H, AB, J = 18,0 Hz), 3,89 (1H, AB, J = 11,5 Hz), 3,73 (1H, AB, J = 11,5 Hz), 2,65 (1H, t, J = 9,0 Hz), 2,25~2,19 (1H, m), 2,10~2,05 (2H, m), 1,23 (3H, s), 0,71 (3H, s).

Compuesto 10: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,68 (2H, s), 5,25 (1H, AB, J = 17,5 Hz), 5,22 (1H, AB, J = 17,5 Hz), 3,89 (1H, AB, J = 11,5 Hz), 3,73 (1H, AB, J = 11,5Hz), 2,58 (1H, t, J = 8,5Hz), 2,24~2,20 (1H, m), 2,11~2,04 (21H, m), 1,23 (3H, s), 0,75 (3H, s).

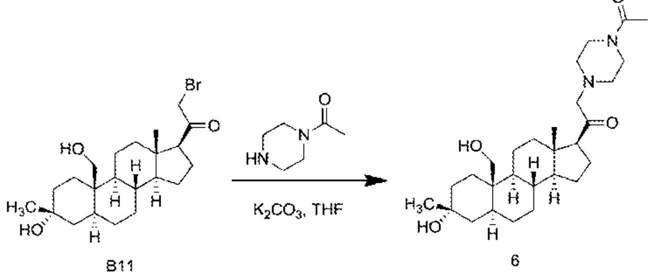
Ejemplo 51. Preparación del Compuesto 11.



B11 11

El Compuesto B11 en bruto se utilizó directamente, se añadieron 8 ml de THF seco y 100 mg de K_2CO_3, 0,5 ml de pirazol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar 30 mg del Compuesto 11 en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 11: RMN ^{1}H (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,54 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,40 (1H, dt, J = 2,0 Hz), 6,33 (1H, t, J = 1,5Hz), 4,94 (1H, AB, J = 17,5 Hz), 4,90 (1H, AB, J = 17,0 Hz), 3,88 (1H, AB, J = 11,5 Hz), 3,73 (1H, AB, J = 12,0 Hz), 2,58 (1H, t, J = 8,5 Hz), 2,23-2,1 (1H, m), 2,07-2,05 (2H, m), 1,23 (3H, s), 0,72 (3H, s).

Ejemplo 52. Preparación del Compuesto 6.

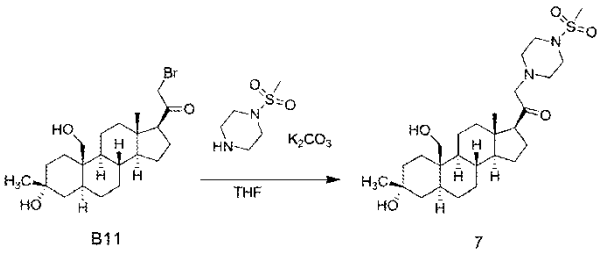


B11 6

El Compuesto B11 en bruto se utilizó directamente, se añadieron 8 ml de THF seco y 100 mg de K_2CO_3, 0,5 ml de 1-(piperazin-1-il)etanona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre

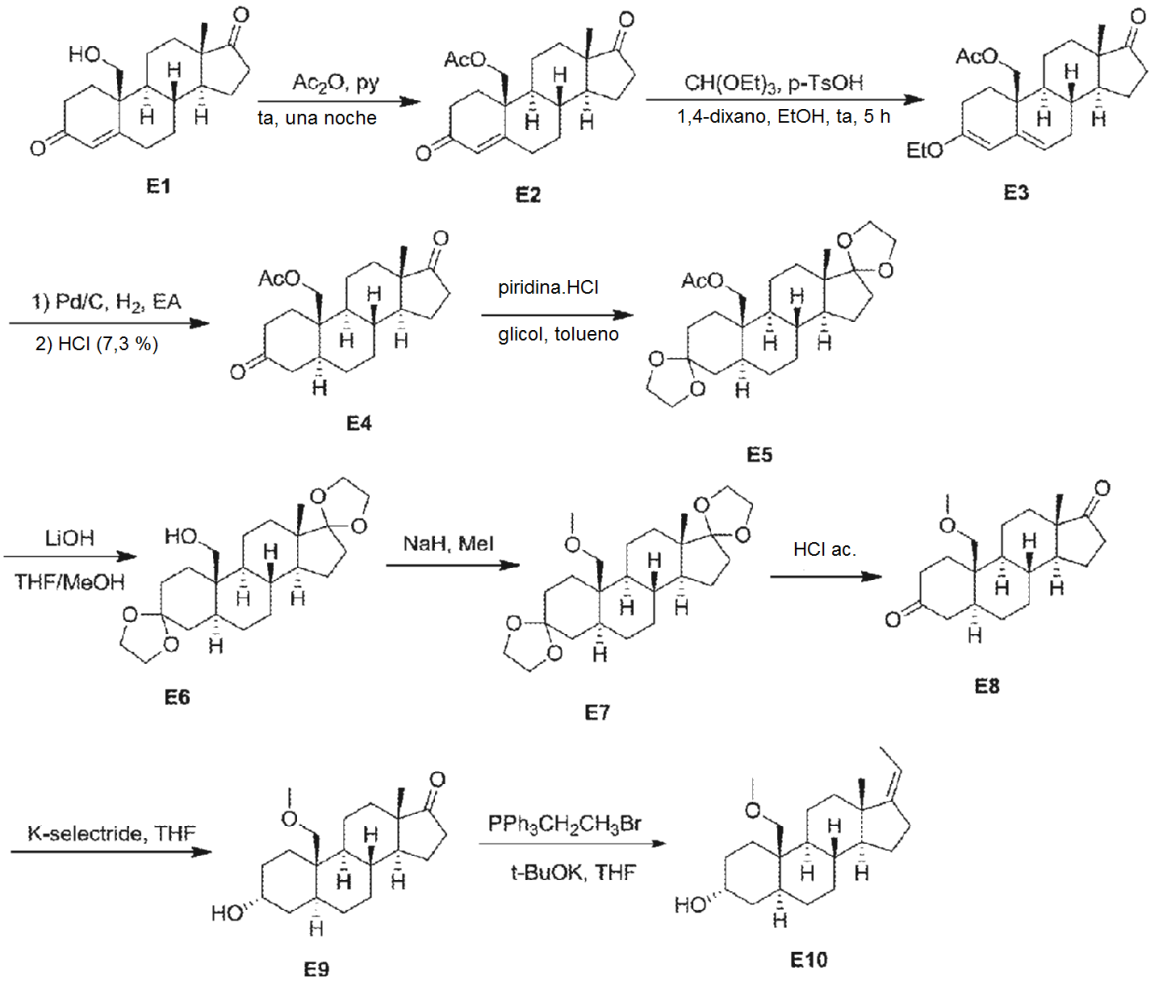
sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar 29 mg (43,64 %, dos etapas a partir de 50 mg del compuesto B10) del Compuesto 6 en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 6: RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,89 (1H, AB, J = 11,5 Hz), 3,72 (1H, AB, J = 11,5 Hz), 3,68-3,65 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,21 (3H, s), 2,55 (1H, t, J = 9,5Hz), 2,45 (3H, t, J = 5,0Hz), 1,23 (3H, s), 0,67 (3H, s)

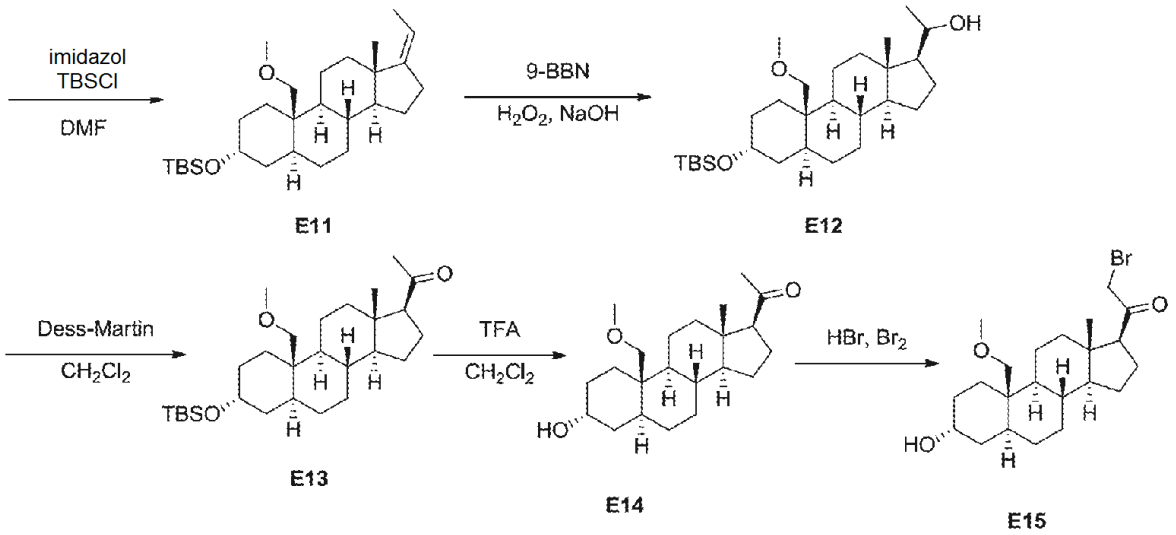
Ejemplo 53. Preparación del Compuesto 7.



Se disolvieron 59 mg (0,12 mmol) del Compuesto B11 en bruto en 8 ml de THF y 100 mg (0,77 mmol) de K_2CO_3, se añadieron 100 mg (0,61 mmol) de 1-(metilsulfonil)piperazina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. de fase inversa para dar 8 mg (0,02 mmol,10,9 %) del producto 7 en forma de un sólido de color blanco. Compuesto 7*:* RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3,89 (1H, AB, J = 11,5Hz), 3,72 (1H, AB, J = 12 Hz), 3,30 (4H, t, J = 5,0Hz), 3,25 (2H, s), 2,78 (3H, s), 2,61 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,52 (1H, t, J = 8,5Hz), 2,13~2,01 (1H, m), 1,23 (3H, s), 0,67 (3H, s).

Ejemplo 54. Preparación del Compuesto E15.





Etapa 1. Preparación de E2. A una solución de E1 (250,0 g, 0,83 mol) en piridina (1 l) se añadió gota a gota AC_2O (168,8 g, 1,65 mol) a 19 ºC. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 19 ºC durante una noche. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (3x500 ml), las capas orgánicas se lavaron con HCl 2 N (200 ml), $NaHCO_3$ saturado (300 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró para dar el producto diana E2 en bruto (283,7 g, 99,7 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ^{1}H (E2): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,95-5,90 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,20-4,13 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 5H), 2,15-1,90 (m, 6H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,63-1,38 (m, 2H), 1,33-1,07 (m, 4H), 0,90 (s, 3H).

Etapa 2. Preparación de E3. A una solución de E2 (250,0 g, 0,73 mol) en 1,4-dioxano (700 ml) y EtOH (467 ml) se añadió $CH(OEt)_3$ (227,2 g, 1,53 mol) y p-TsOH (2,8 g, 14,60 mmol) a 29 ºC. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 29 ºC. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (300 ml) y se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (3x500 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron, se recristalizaron en éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1, para dar el producto diana E3 (155,8 g, 57,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (E3): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,42-5,38 (m, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,18-1,91 (m, 7H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 6H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,90 (s, 3H).

Etapa 3. Preparación de E4. A una solución de E3 (30,0 g, 80,54 mmol) en EtOAc (400 ml) se añadió Pd/C (1,5 g, 50 % de agua) en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H_2. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 15 ºC en una atmósfera de H_2. Después, se filtró y el filtrado se agitó a 15 ºC, se añadió HCl al 10 % (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 15 ºC. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las capas orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1-3:1) para dar el producto E4 (33,0 g, rendimiento: 59,1 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (E4): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,75-4,50 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 5H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 4H), 2,05-1,65 (m, 6H), 1,60-1,15 (m, 7H), 1,15-1,00 (m, 1H), 0,95-0,85 (m, 4H).

Etapa 4. Preparación de E5. A una solución de E4 (31,0 g, 89,48 mmol) y etano-1,2-diol (50 ml) en tolueno (200 ml) se añadió una cantidad cat. de piridina. HCl (0,3 g, 2,60 mmol) a 16 ºC. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se retiró el agua mediante una trampa Dean-Stark durante 18 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 16 ºC, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron para dar el producto en bruto E5 (36,9 g, rendimiento: 94,8 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó para la siguiente etapa. RMN ^{1}H (E5): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40-4,30 (m, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,00-3,80 (m, 8H), 2,20-1,90 (m, 5H), 1,85-1,05 (m, 20H), 1,05-0,75 (m, 5H).

Etapa 5. Preparación de E6. A una solución de E5 (55,0 g, 126,56 mmol) en THF (200 ml) y MeOH (50 ml) se añadió LiOH 4 N (94,9 ml, 379,69 mmol) a 20 ºC. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 20 ºC. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción se había completado. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron para dar el producto E6 en bruto (46,3 g, rendimiento: 93,1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (E6):

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,00-3,75 (m, 10H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 8H), 1,60-1,40 (m, 7H), 1,35-1,00 (m, 5H), 1,00-0,75 (m, 5H).

Etapa 6. Preparación de E7. A una suspensión de NaH al 60 % (9,6 g, 0,24 mol) en THF seco (100 ml) se añadió gota a gota una solución del compuesto E6 (46,3 g, 0,12 mol) en THF seco (200 ml) a 25 ºC en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a durante 30 min, después, se añadió gota a gota MeI (51,1 g, 0,36 mol) a 25 ºC. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 45 ºC. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se interrumpió con NH_4Cl saturado (200 ml), se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (3x200 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron para dar el producto E7 en bruto (50,0 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (E7): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95-3,80 (m, 8H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 8H), 1,46-1,37 (m, 8H), 1,29-1,18 (m, 4H), 1,02-0,85 (m, 7H).

Etapa 7. Preparación de E8. A una solución del compuesto E7 (50,0 g, 0,12 mol) en THF (200 ml) y acetona (40 ml) se añadió HCl acuoso 2 N (40 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 25 ºC. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) indicó que la reacción estaba completa. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las capas orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron para dar el producto E8 en bruto (41,0 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa. RMN ^{1}H (E8): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,73-3,58 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,55-2,40 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,20-1,65 (m, 8H), 1,60-1,20 (m, 10H), 1,10-0,75 (m, 7H).

Etapa 8. Preparación de E9. A una solución de E8 (40,0 g, 125,7 mmol) en THF seco (500 ml) se añadió gota a gota K-selectride (151 ml, 150,8 mmol, 1 M en THF) a -78 ºC en una atmósfera de N_2. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -78 ºC. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con H_2O_2 al 30 % (17,1 g, 150,5 mmol) a -78 ºC, después la mezcla de reacción se vertió a NH_4Cl saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó lavando con PE: EtOAc = 10:1 para dar el producto diana E9 (23,5 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (E9): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,10 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,86-1,64 (m, 10H), 1,55-1,47 (m, 3H), 1,32-1,17 (m, 6H), 1,12-0,95 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 4H).

Etapa 9. Preparación de E10. A una suspensión de Ph_3PEtBr (25,97 g, 70 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió gota a gota una solución de t-BuOK (7,70 g, 70 mmol) en THF seco (50 ml) en una atmósfera de N_2 a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió gota a gota de una solución de E9 (2,8 g, 8,75 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 12 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) indicó que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 40:1) para dar E10 (1,8 g, 62 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ^{1}H (E10): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,15-5,05 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,45-1,90 (m, 4H), 1,80-1,35 (m, 13H), 1,30-0,95 (m, 8H), 0,90 (s, 3H), 0,85-0,70 (m, 1H).

Etapa 10. Preparación de E11. A una solución de E10 (1,8 g, 5,41 mmol) en DMF (20 ml) se añadió imidazol (737 mg, 10,82 mmol) y TBSCl (1,22 g, 8,12 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo para dar E11 (2,33 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (E11): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,11-5,09 (m, 1H), 4,01-4,00 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 5H), 1,30-0,95 (m, 8H), 0,89-0,88 (m, 9H), 0,86-0,75 (m, 2H), 0,02-0,01 (m, 6H).

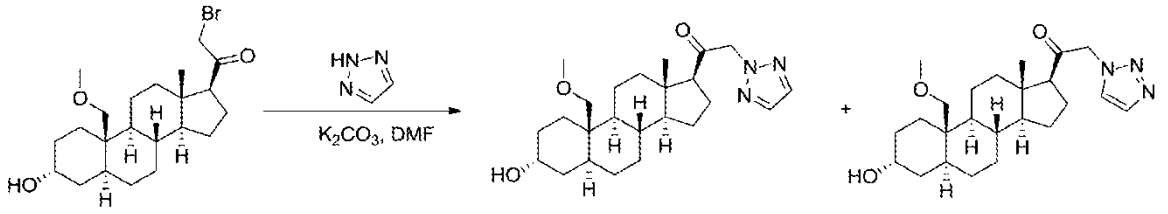
Etapa 11. Preparación de E12. A una solución de 9-BBN (81 ml, 40,84 mmol) se añadió E11 (2,33 g, 5,06 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota NaOH acuoso al 10 % (40 ml) y H_2O_2 (20 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 40:1) para dar E12 (2,3 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (E12): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,00-3,99 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,42-2,39 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 5H), 1,75-1,46 (m, 17H), 1,38-1,00 (m, 14H), 0,89 (s, 9H), 0,68 (s, 3H), 0,00 (m, 6H).

Etapa 12. Preparación de E13. A una solución de E12 (2,1 g, 4,52 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió Dess-Martin (3,8 g, 9,04 mmol). La mezcla se agitó a 12 ºC durante 5 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se inactivó con una solución mezcla de $Na_2S_2O_3$/$NaHCO_3$ (3:1, 12 g) en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar E13 en forma de un sólido de color blanco (2,3 g, en bruto). RMN ^{1}H (E13): (400 MHz, $CDCl_3$) 4,00-3,99 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 3H), 1,75-1,45 (m, 14H), 1,42-0,92 (m, 11H), 0,89 (s, 9H), 0,87-0,82 (m, 1H), 0,62 (s, 3H), 0,00 (m, 6H).

Etapa 13. Preparación de E14. A una solución de E13 (230 mg, 0,48 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 15 ºC durante 30 min. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso (10 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar E14 (166 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (E14): (400 MHz, $CDCl_3$) 4,12-4,11 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 8H), 1,59-1,10 (m, 11H), 1,03-0,92 (m, 1H), 0,90-0,82 (m, 1H), 0,63 (s, 3H).

Etapa 14. Preparación de E15. A una solución de E14 (2 g, 5,21 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió HBr (5 gotas) y Br_2 (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar E15 (1 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. La RMN ^{1}H mostró que había un 70 % de E15 y un 30 % de E14. RMN ^{1}H (E15):(400 MHz, $CDCl_3$) 4,11-4,10 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 8H), 1,57-1,16 (m, 12H), 1,03-0,76 (m, 2H), 0,64 (s, 3H).

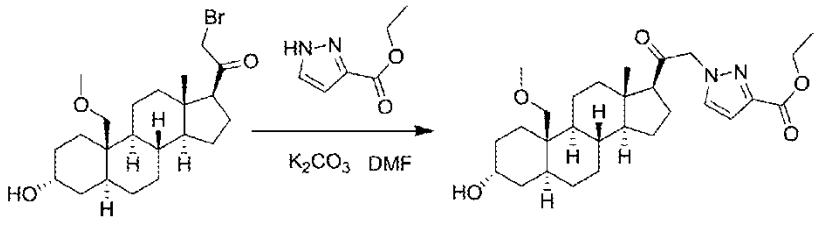
Ejemplo 55. Preparación de los Compuestos 90 y 91.



E15 90 91

A una solución de K_2CO_3 (952 mg, 6,9 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 2H-1,2,3-triazol (969 mg, 13,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió una solución de E15 (1 g, 2,3 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para dar 90 (204 mg, 21 %) en forma de un polvo de color blanco y 91 (437 mg, 45 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ^{1}H (90): (400 MHz, $CDCl_3$) 7,70 (s, 2H), 5,31-5,20 (m, 2H), 4,13-4,12 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 9H), 1,54-1,10 (m, 10H), 1,09-0,96 (m, 1H), 0,91-0,84 (m, 1H), 0,75 (s, 3H). RMN ^{1}H (91): (400 MHz, $CDCl_3$) 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,27-5,11 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,74-1,25 (m, 15H), 1,19-0,87 (m, 8H), 0,69 (s, 3H).

Ejemplo 56. Preparación del Compuesto 92.

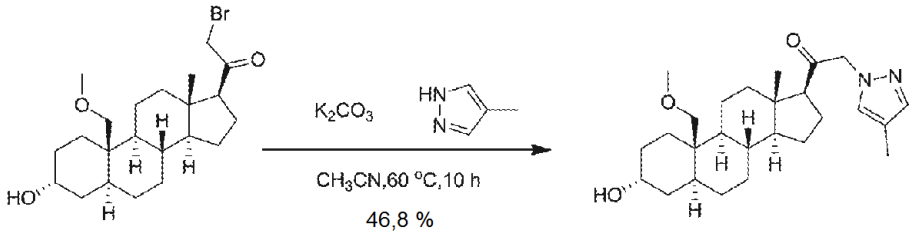


D15 92

Una mezcla de E15 (200 mg, 0,45 mmol), K_2CO_3 (188 mg, 1,36 mmol), 1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (317 mg, 2,27 mmol) y DMF (2 ml) se agitaron a 25 ºC durante 12 horas. La TLC mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (30 ml x 3) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y después se concentró para dar el producto en bruto. Se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1) para dar 92 (96 mg, 44,4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (92): (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,05-4,95 (m, 2H), 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,22-1,91 (m, 3H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,45-1,10 (m, 15H), 1,05-0,92 (m, 1H), 0,90-0,84 (m, 1H), 0,70 (s, 3H)

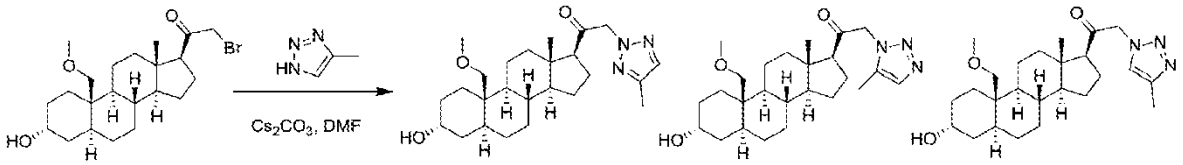
Ejemplo 57. Preparación del Compuesto 93.



E15 93

A una solución de E15 (200 mg, 0,47 mmol) en CH_3CN (15 ml) a 29 ºC, después se añadió K_2CO_3 (194,01 g, 1,4 mmol) y 4-metil-1H-pirazol (192,09 mg, 2,34 mmol) en la mezcla a 29 ºC. La solución se agitó a 60 ºC durante 10 h. Después de que la TLC mostrara que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla se concentró posteriormente. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml) y NaCl (ac.) (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo /acetato de etilo=10:1 a 6:1) para dar 93 (94,4 mg, rendimiento: 46,81 %). RMN ^{1}H (93): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,85 (dd, *J* = 34 Hz, *J* = 17,6 Hz, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,47 (dd, *J* = 28,8Hz, *J* = 10 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 5H), 1,78-1,64 (m, 8H), 1,48-1,13 (m, 10H), 1,04-0,84 (m, 2H), 0,71 (s, 3H)

Ejemplo 58. Preparación de los Compuestos 94, 95 y 96.



E15 94 95 96

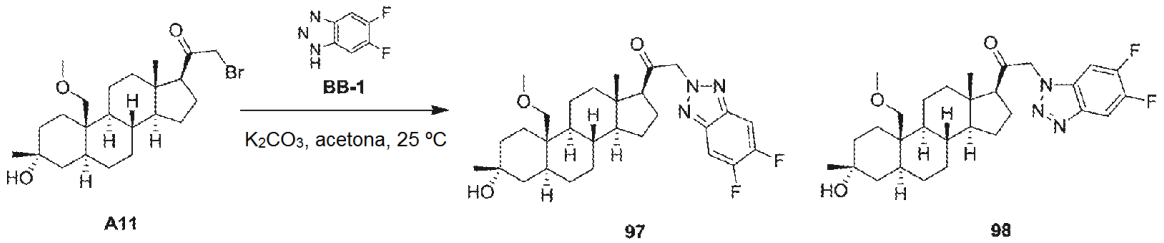
A una solución de E15 (150 mg, 0,35 mmol) en DMF (6 ml) se añadió Cs_2CO_3 (343 mg, 1,05 mmol) y 4-metil-1,2,3-triazol (145 mg, 1,75 mmol) a 28 ºC. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 6 h. La TLC mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar 94 puro (35,8 mg) y una mezcla de 95 y 96 (20 mg). Después, la mezcla se purificó por SFC para dar 95 (3,9 mg) y 96 (5,6 mg). Rendimiento total: 23,7 %. La estructura de los tres compuestos diana se confirmó por NOE.

RMN ^{1}H (94): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (s, 1H), 5,19-5,08 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,78-1,61 (m, 9H), 1,52-1,06 (m, 9H), 1,04-0,81 (m, 2H), 0,72 (s, 3H).

RMN ^{1}H (95): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (s, 1H), 5,23-5,05 (m, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,33-2,14 (m, 6H), 2,12-1,96 (m, 4H), 1,34-1,18 (m, 10H), 1,06-0,83 (m, 6H), 0,70 (s, 3H).

RMN ^{1}H (96): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 1H), 5,22-5,02 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,56-3,39 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29-1,88 (m, 10H), 1,33-1,22 (m, 10H), 1,02-0,97 (m, 1H), 0,92-0,84 (m, 2H), 0,70 (s, 3H).

Ejemplo 59. Preparación de 97 y 98.

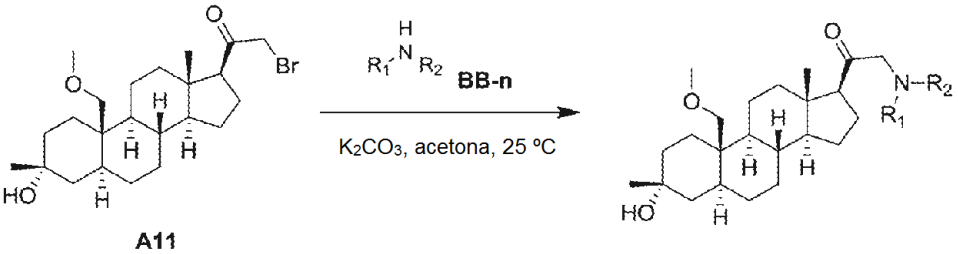


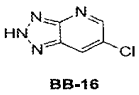
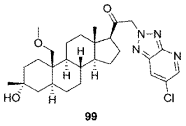
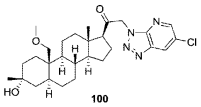
A una solución de A11 (360 mg, 0,82 mmol) en acetona (2,5 ml) se añadió 5,6-difluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (BB-1) (190 mg, 1,23 mmol) y K_2CO_3 (230 mg, 1,64 mmol). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 3 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadió agua (2 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La capa orgánica combinada se concentró al vacío, se purificó por HPLC prep. para dar 97 (25 mg, 6 %) y 98 (141 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco.

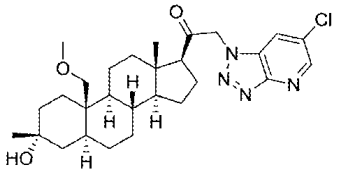
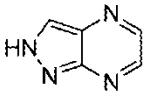
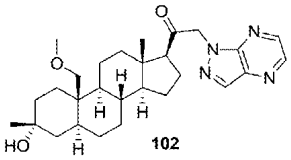
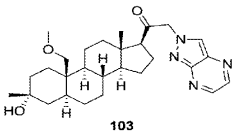
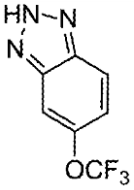
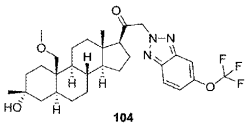
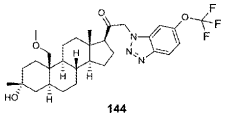
RMN ^{1}H (97): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,53-5,42 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,27-2,02 (m, 3H), 1,80-0,85 (m, 23H), 0,75 (s, 3H). CLEM (97): t_R = 1,366 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 96,3 %, EM IEN calc. para $C_{29}H_{40}F_2N_3O_3$ [M+H]+ 516, encontrado 498([M+H-18]+).

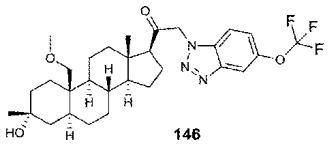
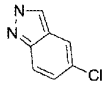
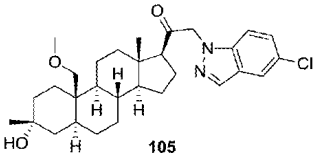
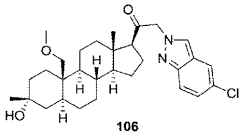
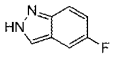
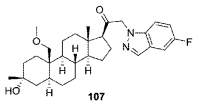
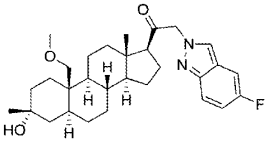
RMN ^{1}H (98): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,43-5,32 (m, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,30-2,02 (m, 3H), 1,80-0,85 (m, 23H), 0,75 (s, 3H). CLEM (98): t_R = 1,317 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,6%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{40}F_2N_3O_3$ [M+H]+ 516, encontrado 516.

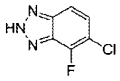
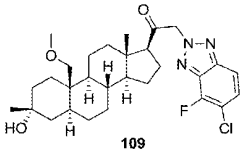
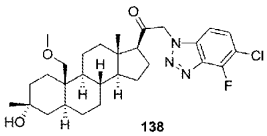
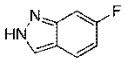
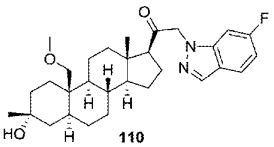
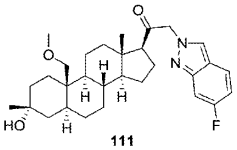
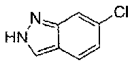
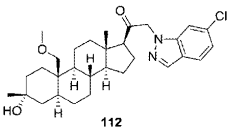
Esquema A. Procedimiento General para la Preparación de los Compuestos 99-146.

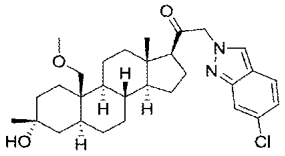
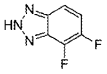
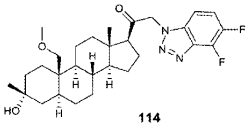
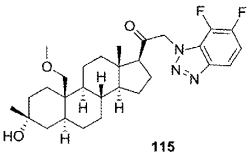
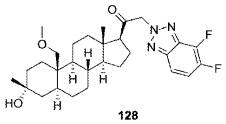
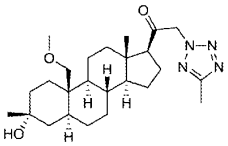


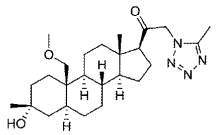
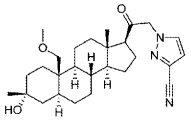
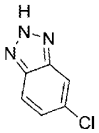
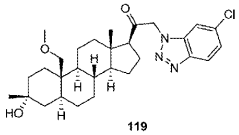
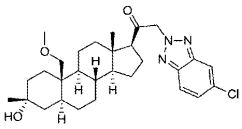
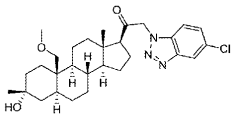
Ejemplo	Estructura de BB-n	Producto(s)	RMN/IC-EM
60	 BB-16	 99	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,60-5,49 (m, 2H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 2,23-2,03 (m, 3H), 1,79-0,88 (m, 23H), 0,77 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,486 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para $C_{28}H_{40}ClN_4O_3$ [M+H]+ 515, encontrado 515.
		 100	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,56-5,45 (m, 2H), 3,51-348 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,78-1,28 (m, 12H), 1,28-0,80 (m, 11H), 0,79-0,72 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,495 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,7%, EM IEN calc. para $C_{28}H_{40}ClN_4O_3$ [M+H]+ 515, encontrado 515.

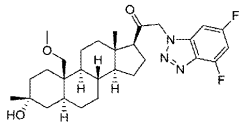
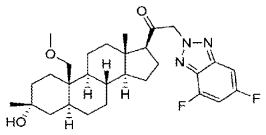
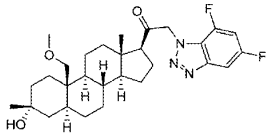
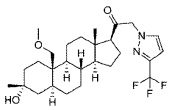
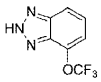
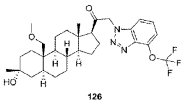
Ejemplo	Estructura de BB-n	Producto(s)	RMN/IC-EM
		 101	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,50-5,36 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,22-2,03 (m, 3H), 1,90-1,38 (m, 13H), 1,34-1,18 (m, 8H), 1,15-0,73 (m, 5H). t_R de CLEM = 1,446 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 98,9%, EM IEN calc. para $C_{28}H_{40}ClN_4O_3$ [M+H]+ 515, encontrado 515.
61	 BB-19	 102	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 5,38-5,24 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 3H), 1,80-0,88 (m, 23H), 0,78-0,65 (m, 3H) t_R de CLEM = 1,376 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 92,9%, EM IEN calc. para C28H41N4O3 [M+H]+ 481, encontrado 481.
		 103	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,37-5,21 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 3H), 1,76-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H) t_R de CLEM = 1,281 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,1%, EM IEN calc. para C28H41N4O3 [M+H]+ 481, encontrado 481.
62	 BB-4	 104	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, *J* = 2,0Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 5,58-5,48 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,25-1,80 (m, 3H), 1,75-0,81 (m, 23H), 0,77 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,618 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 98,7%, EM IEN calc. para C30H41F3N3O4 [M+H]+ 564, encontrado 564.
		 144	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,54-5,35 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,002 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 96,4%, EM IEN calc. para C30H41F3N3O4 [M+H]+564, encontrado 564.

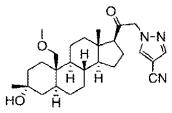
Ejemplo	Estructura de BB-n	Producto(s)	RMN/IC-EM
		 146	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 5,49-5,38 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,75 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,998 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 94,7%, EM IEN calc. para C30H41F3N3O4 [M+H]+564, encontrado 564.
63	 BB-21	 105	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,17-5,07 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,64 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,12-2,01 (m, 3H), 1,74-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,547 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para C30H42ClN2O3 [M+H]+ 513, encontrado 513.
		 106	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 5,24-5,12 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,18-0,79 (m, 26H), 0,73 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,506 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,8%, EM IEN calc. para C30H42ClN2O3 [M+H]+ 513, encontrado 513.
64	 BB-23	 107	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 5,18-5,09 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,64 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,21-2,03 (m, 3H), 1,75-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,479 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,5%, EM IEN calc. para C30H42FN2O3 [M+H]+ 497, encontrado 497.
		 108	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 4,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 5,25-5,15 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,30-2,08 (m, 3H), 1,75-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,455 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 96,5%, EM IEN calc. para C30H42FN2O3 [M+H]+ 497, encontrado 497.

Ejemplo	Estructura de BB-n	Producto(s)	RMN/IC-EM
65	 BB-8	 109	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,54-5,52 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,30-1,90 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,77 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,434 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,2%, EM IEN calc. para C29H40ClFN3O3[M+H]+532, encontrado 514 [M+H-H_2O]+.
		 138	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,46-5,36 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,30-0,80 (m, 26H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,374 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,8%, EM IEN calc. para C29H40ClFN3O3 [M+H]+ 532, encontrado 532.
66	 BB-22	 110	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J = 8,4 Hz,* 1H), 6,96-6,84 (m, 2H), 5,14-5,04 (m, 2H), 3,66-3,47 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,09-2,03 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,480 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para C30H42FN2O3 [M+H]+ 497, encontrado 497.
		 111	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,23-5,11 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,73 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,446 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 96,7%, EM IEN calc. para C30H42FN2O3 [M+H]+ 497, encontrado 497.
79	 BB-20	 112	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,6, 1H), 5,15-5,05 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,66 (t, *J* = 8,4, 1H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,80-0,80 (m, 22H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,548 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para C30H42ClN2O3 [M+H]+ 513, encontrado 513.

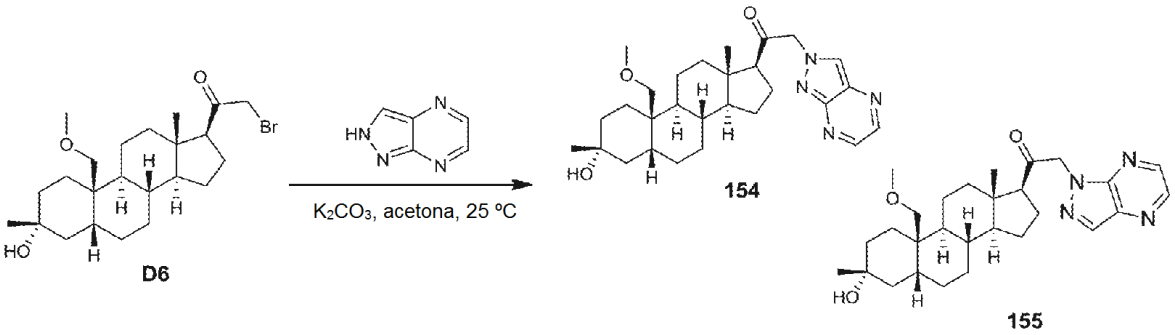
Ejemplo	Estructura de BB-n	Producto(s)	RMN/IC-EM
		 113	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,30-5,20 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,10-0,80 (m, 26H), 0,72 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,517 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,7%, EM IEN calc. para C30H42ClN2O3 [M+H]+ 513, encontrado 513.
68	 BB-1	 114	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,36 (m, 1H), 7,06 -7,03 (m, 1H), 5,54-5,35 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,967 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para C29H40F2N3O3 [M+H]+ 516, encontrado 516.
		 115	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82-7,79 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 5,54-5,35 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,75 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,986 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 96,8%, EM IEN calc. para C29H40F2N3O3 [M+H]+ 516, encontrado 516.
		 128	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65-7,62 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 5,54-5,35 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,76 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,012 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 95,6%, EM IEN calc. para C29H40F2N3O3 [M+H]+ 516, encontrado 498 [M+H-H2O]+.
69		 116	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,39-5,29 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,72 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,909 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para $C_{25}H_{41}N_4O_3$ [M+H]+ 445, encontrado 445.

Ejemplo	Estructura de BB-n	Producto(s)	RMN/IC-EM
		 117	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,14-5,04 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,69 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,882 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 94,3%, EM IEN calc. para $C_{25}H_{41}N_4O_3$ [M+H]+ 445, encontrado 427 [M+H-18]+.
70		 118	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,04-4,89 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,59 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,68 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,347 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para $C_{27}H_{40}N_3O_3$ [M+H]+ 454, encontrado 436 [M-H-18]+.
71		 119	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,42-5,31 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,30-1,90 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H).
		 120	t_R de CLEM = 1,430 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,5%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{41}ClN_3O_3$ [M+H]+ 514, encontrado 514. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 5,56-5,45 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,30-1,90 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,76 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,473 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 98,2%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{41}ClN_3O_3$ [M+H]+ 514, encontrado 496 [M+H-18]+.
		 121	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = *8,8* Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,49-5,38 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,80- 2,60 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80- 0,80 (m, 23H), 0,72 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,409 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{41}ClN_3O_3$ [M+H]+ 514, encontrado 514.

Ejemplo	Estructura de BB-n	Producto(s)	RMN/IC-EM
72		 122	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,89-6,86 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,52-5,32 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,982 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para C29H40F2N3O3 [M+H]+ 516, encontrado 516.
		 123	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 5,57-5,46 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,76 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,015 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 99,0%, EM IEN calc. para C29H40F2N3O3 [M+H]+ 516, encontrado 498 [M+H-18]+.
		 124	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,54-5,35 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,72 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,985 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 95,7%, EM IEN calc. para C29H40F2N3O3 [M+H]+ 516, encontrado 498 [M+H-18]+.
73		 125	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,01-4,91 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,69 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,389 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99,3%, EM IEN calc. para $C_{27}H_{40}F_3N_2O_3$ [M+H]+ 497, encontrado 479 [M+H-18]+.
74		 126	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 5,50-5,40 (m, 2H), 3,50-3,49 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,75 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,459 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100,0%, EM IEN calc. para $C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$ [M+H]+ 564, encontrado 564.

Ejemplo	Estructura de BB-n	Producto(s)	RMN/IC-EM
75	BB-27	 127	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,04-4,87 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,17-2,01 (m, 3H), 1,80-0,80 (m, 23H), 0,68 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,304 min en cromatografía de 1,5 min, 10-80AB, pureza del 98,5%, EM IEN calc. para $C_{27}H_{40}N_3O_3$ [M+H]+ 454, encontrado 436 [M+H-18]+.

Ejemplo 76. Preparación de los Compuestos 154 y 155.



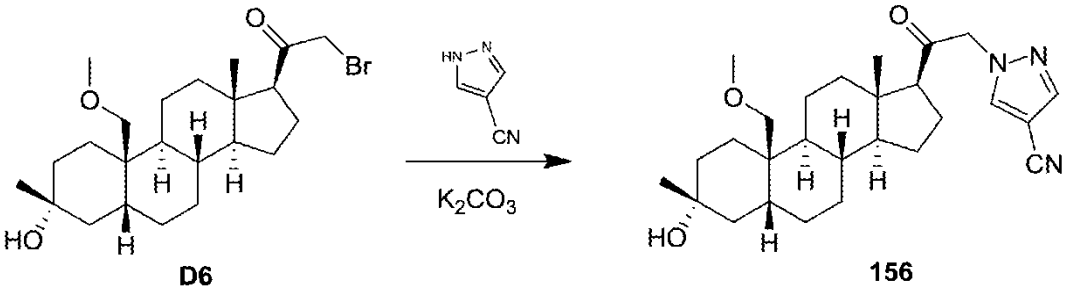
A una solución del compuesto D6 (300 mg, 0,679 mmol) en acetona (5 ml) se añadió K_2CO_3 (186 mg, 1,35 mmol) y 2H-pirazolo[3,4-b]pirazina (120 mg, 1,01 mmol). Después de agitar a 25 ºC durante 3 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado,

un producto (27 %) y un producto (21 %). La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar la mayoría del disolvente para dar el residuo. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC *prep.* (FA) para dar el compuesto 154 (4 mg, 1,22 %) en forma de un sólido de color blanco y el compuesto 155 (4 mg,1,22 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (154) (rendimiento 1,2 %): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,40-5,19 (m, 2H), 3,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,30-1,20 (m, 26H), 0,72 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H). t_R de CLEM = 1,155 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 96,2%, EM IEN calc. para C23H4.1N4O3 [M+H]+ 481, encontrado 481.

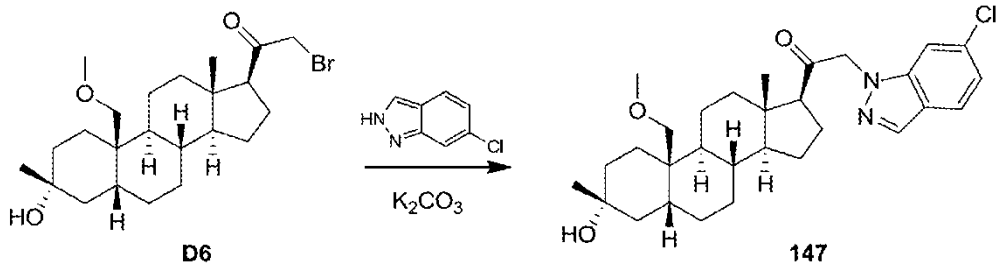
RMN ^{1}H (155) (rendimiento 1,2 %): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,36-5,24 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,30-1,20 (m, 26H), 0,71 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,854 min en cromatografía de 1,5 min, 10-80AB, pureza del 96,8%, EM IEN calc. para $C_{28}H_{41}N_4O_3$ [M+H]+ 481, encontrado 463 [M+H-18]+.

Ejemplo 77. Preparación del Compuesto 156.



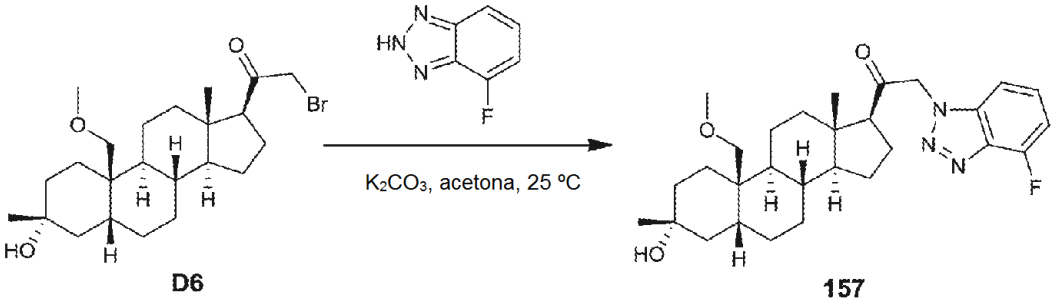
RMN ^{1}H (156) (rendimiento 41 %): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,07-4,87 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,82-1,40 (m, 14H), 1,35-1,09 (m, 8H), 0,68 (s, 3H). t_R de CLEM = 2,744 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, pureza del 100,0 %, EM IEN calc. para $C_{27}H_{39}N_3O_3Na$ [M+Na]+ 477, encontrado 477.

Ejemplo 78. Preparación del Compuesto 147.



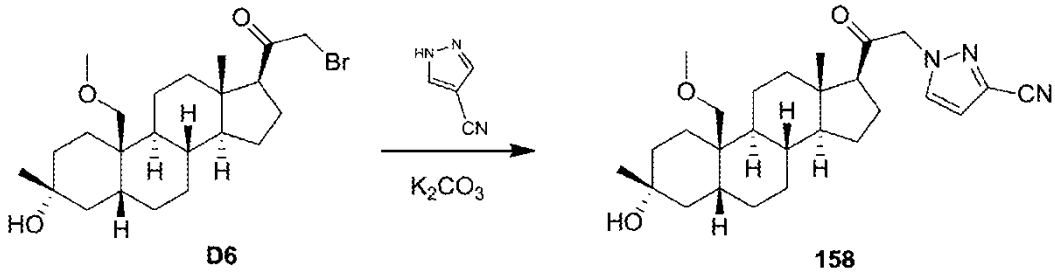
RMN ^{1}H (147) (rendimiento 4 %): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,20-5,03 (m, 2H), 3,57 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,77-1,45 (m, 14H), 1,34-1,14 (m, 8H), 0,73 (s, 3H). t_R de CLEM = 3,185 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, pureza del 100,0 %, EM IEN calc. para $C_{30}H_{42}ClN_2O_3$ [M+H]+ 513, encontrado 513.

Ejemplo 79. Preparación del Compuesto 157.



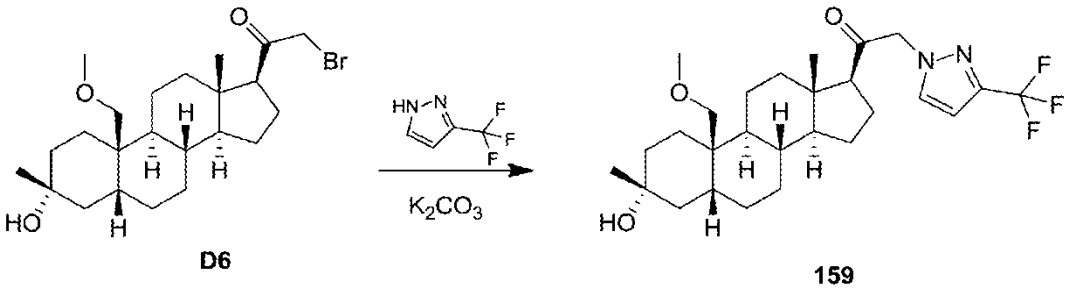
RMN ^{1}H (157) (rendimiento 3,5%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,43 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 5,49-5,38 (m, 2H), 3,55 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,36 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,30-1,20 (m, 26H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,931 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 96,8%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{41}FN_3O_3$ [M+H]+ 498, encontrado 520 [M+Na]+.

Ejemplo 80. Preparación del Compuesto 158.



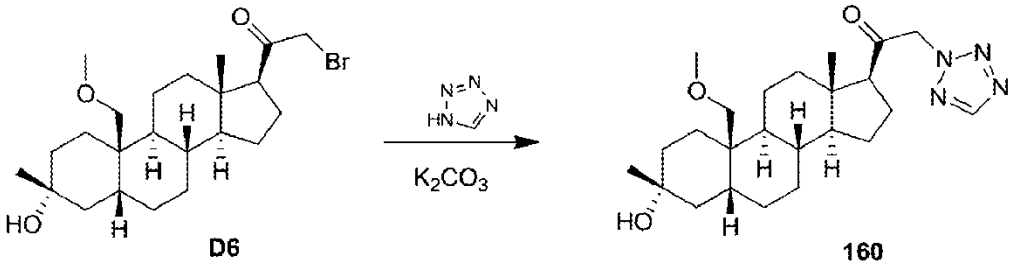
RMN ^{1}H (158) (rendimiento 18 %): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,08-4,90 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,37-3,31 (m, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,28-01 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,84-1,40 (m, 14H), 1,39 - 1,08 (m, 8H), 0,67 (s, 3H). t_R de CLEM = 2,821 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, pureza del 100,0 %, EM IEN calc. para $C_{27}H_{39}N_3O_3Na$ [M+Na]+ 476, encontrado 476.

Ejemplo 81. Preparación del Compuesto 159.



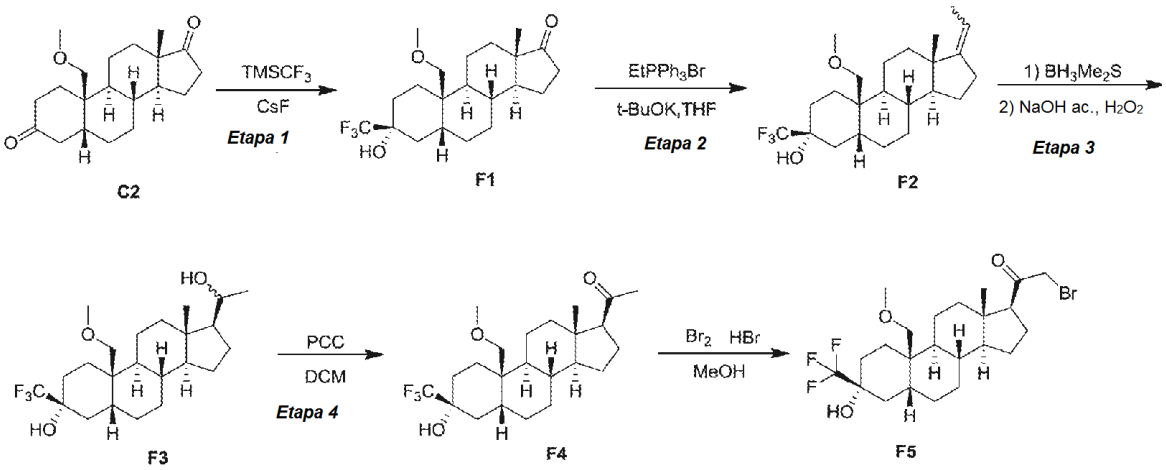
RMN ^{1}H (159) (rendimiento: 13 %): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,07-4,88 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,84-1,37 (m, 14 H), 1,36-1,07 (m, 8 H), 0,68 (s, 3H). t_R de CLEM = 3,049 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, pureza del 100,0 %, EM IEN calc. para $C_{27}H_{40}F_3N_2O_3$ [M+H]+ 497, encontrado 479 [M+H-H2O]+.

Ejemplo 82. Preparación del Compuesto 160.



RMN ^{1}H (160) (rendimiento 11 %): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,84-1,41 (m, 14H), 1,40-1,11 (m, 9H), 0,72 (s, 3H). t_R de CLEM = 2,667 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, pureza del 100,0

Ejemplo 83. Preparación del Compuesto F5.



Etapa 1. Preparación del Compuesto F1. A una solución de C2 (2 g, 6,28 mmol) en THF (30 ml) en un matraz se añadió CsF (953 mg, 6,28 mmol) a 0 ºC, después se añadió gota a gota $TMSCF_3$ (1,33 g, 9,42 mmol). La reacción se dejó calentar a 25 ºC y se agitó durante 2 h. La TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Después, la mezcla de reacción se trató con HCl ac. 2 M (10 ml) y se agitó durante 6 h. La reacción después se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1 a 10:1) para proporcionar el producto F1 (1,1 g, rendimiento del 45,0 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,49(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,32-3,22 (m, 4H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,10-1,71 (m, 8H), 1,68-1,10 (m, 14H), 0,85 (s, 3H).

Etapa 2. Preparación del Compuesto F2. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (5,19 g, 14,0 mmol) en THF (30 ml), se añadió t-BuOK (1,57 g, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 1 h y se

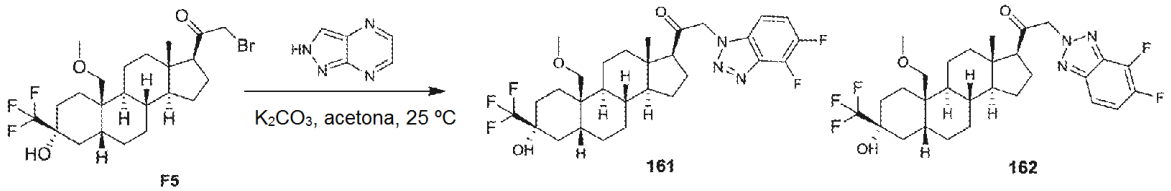
añadió F1 (1,1 g, 2,83 mmol) a la mezcla, que se agitó a 60 ºC durante 8 h más. La TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió, después se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1 a 15:1) para proporcionar el producto F2 (1 g, rendimiento del 88,6 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,15-5,02 (m, 1H), 3,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,43-1,80 (m, 7H), 1,58-1,10 (m, 19H), 0,90 (s, 3H).

Etapa 3. Preparación del Compuesto F3. A una solución de F2 (1 g, 2,49 mmol) en THF (15 ml) en una atmósfera de protección de N_2 se añadió gota a gota una solución de BH_3-Me_2S (2,48 ml, 10 M) a 0 ºC. La solución se agitó a 25 ºC durante 4 h. La TLC (EP/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción estaba completa. Después de enfriar a 0 ºC, se añadió muy lentamente una solución de NaOH (9,93 ml, 3 M), se liberó una gran cantidad de gas. Tras finalizar la adición, H_2O_2 (4,53 ml, 33 %) se añadió lentamente y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 ºC. La solución resultante se agitó a 25 ºC durante 1 h. La solución resultante se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (20 ml x 3) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (1 g) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. Preparación del Compuesto F4. Una mezcla de F3 (1,0 g, 2,38 mmol), PCC (0,767 g, 3,56 mmol) y gel de sílice (0,843 g, p/p = 1/1,1) en DCM (15 ml) se agitó a 25 ºC durante 2 h, la mezcla de reacción se volvió de color pardo. La TLC (EP/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción estaba completa. La solución se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM (20 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc = 15:1 a 8:1, para dar F5 (800 mg, 80,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM IEN calc. para C24H4104 [M+H]+ 417, encontrado 399 ([M+H-18]+). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (d, J = 8,0Hz, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 15H), 1,53-1,10 (m, 11H), 0,62 (s, 3H).

Etapa 5. Preparación del Compuesto F5. A una solución de F4 (0,5 g, 1,20 mmol) y una cantidad catalítica de HBr concentrado (12,1 mg, 40 % en agua) en MeOH (15 ml) se añadió gota a gota dibromo (230 mg, 1,44 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. La TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso saturado y el pH se ajustó a 7~8. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto en bruto F5 (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 84. Preparación de los Compuestos 161 y 162.

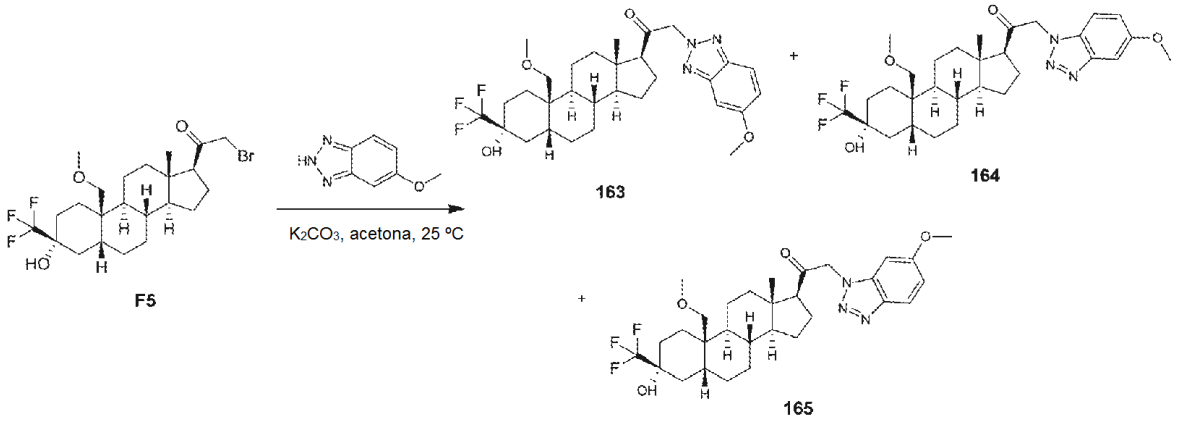


A una solución del compuesto F5 (150 mg, 0,302 mmol) en acetona (5 ml) se añadió K_2CO_3 (62,6 mg, 0,453 mmol) y 4,5-difluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (70,2 mg, 0,453 mmol). Después de agitar a 25 ºC durante 3 h, La TLC (PE:EA=3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto (150 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC *prep.* (HCl) para dar el compuesto 162 (18 mg, 10,4 %) en forma de un sólido de color blanco y el compuesto 161 (31 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (161) (rendimiento 10,4%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,36 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 5,53-5,35 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 4H), 2,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,20-1,00 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,350 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{37}F_5N_3O_3$ [M+H]+ 570, encontrado 570.

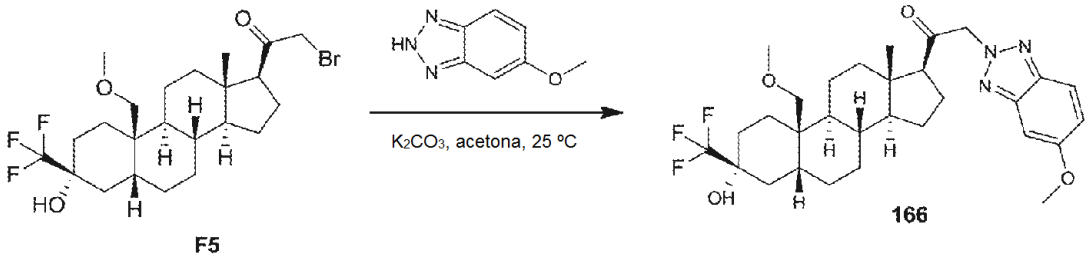
RMN ^{1}H (162) (rendimiento 18%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68-7,64 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 5,59-5,49 (m, 2H), 3,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 4H), 2,69 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 2,24-1,14 (m, 23H), 0,77 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,398 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{37}F_5N_3O_3$ [M+H]+ 570, encontrado 570.

Ejemplo 85. Preparación de los Compuestos 163, 164 y 165.



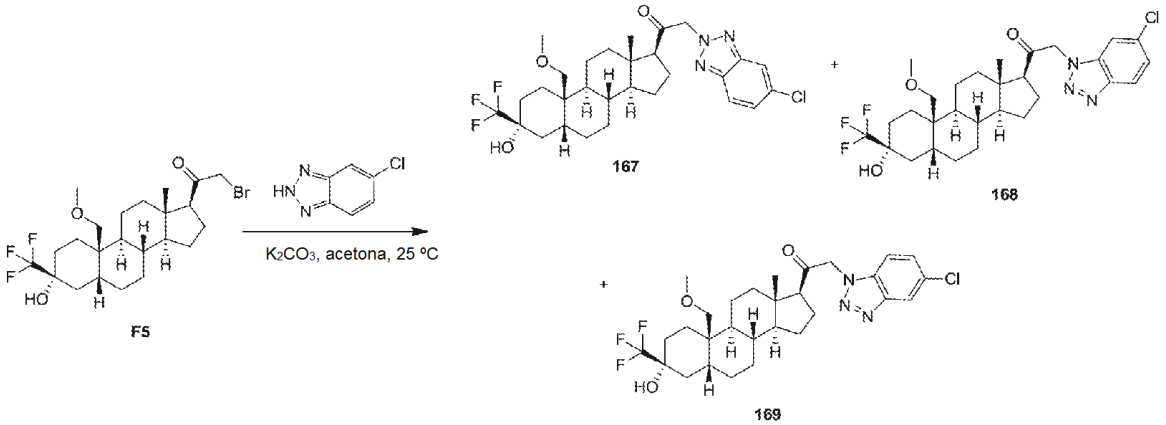
RMN ^{1}H (163) (rendimiento 11%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 5,48-5,38 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (d, J = 8,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,17-1,11 (m, 23H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,354 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100%, EM IEN calc. para $C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$ [M+H]+ 564, encontrado 564.
RMN ^{1}H (164) (rendimiento 11%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J_1 = 7,2 Hz, J_2 = 1,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,35-1,10 (m, 23H), 0,71 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,964 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 95%, EM IEN calc. para $C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$ [M+H]+ 564, encontrado 564.
RMN ^{1}H (165) (rendimiento 19%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J_1 = 9,2 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,38-5,27 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,43 (s a, 1H), 2,30-1,05 (m, 23H), 0,71 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,354 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100%, EM IEN calc. para $C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$ [M+H]+ 564, encontrado 564.

Ejemplo 86. Preparación del Compuesto 166.



RMN ^{1}H (166) (rendimiento 10,5%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 5,48-5,38 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,62 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,17-1,11 (m, 22H), 0,74 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,354 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100%, EM IEN calc. para $C_{30}H_{41}F_3N_3O_4$ [M+H]+ 564, encontrado 564.

Ejemplo 87. Preparación de los Compuestos 167, 168 y 169.

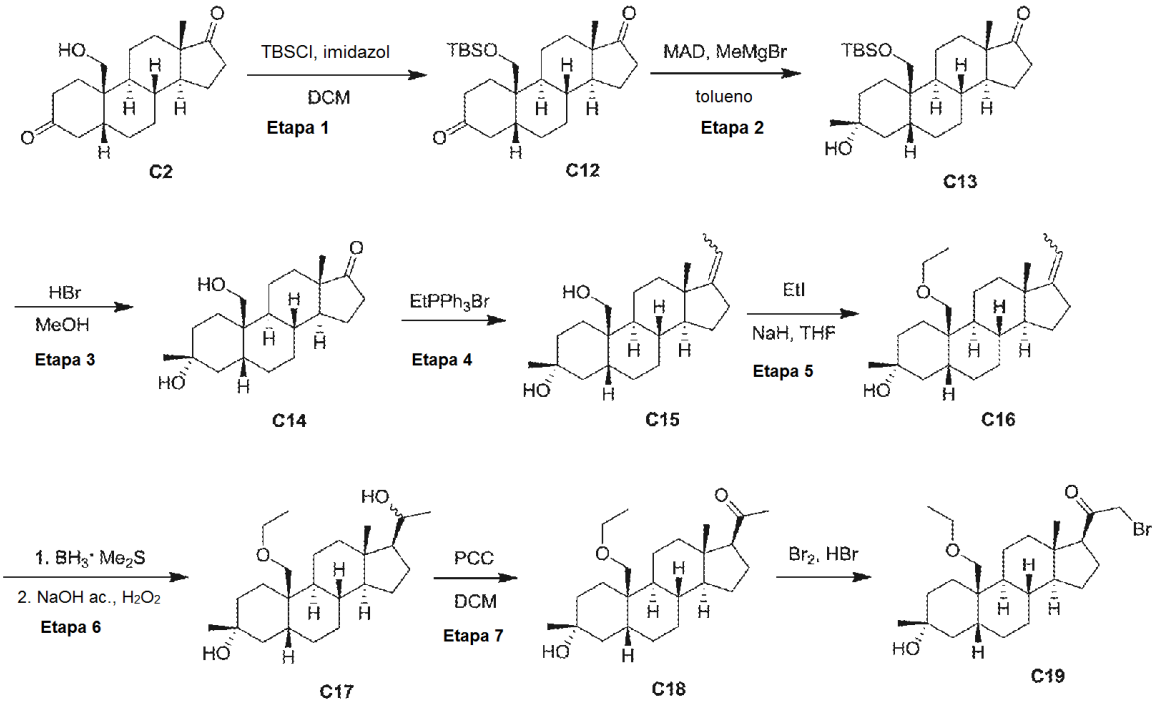


RMN ^{1}H (167) (rendimiento 1%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89-7,83 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,56-5,46 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,30 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 2,65 (t, *J* = 4,4Hz, 1H), 2,26-1,07 (m, 25H), 0,76 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,424 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 99%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{38}ClF_3N_3O_3$ [M+H]+ 568, encontrado 568.

RMN ^{1}H (168) (rendimiento 6%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01-7,99 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 5,43-5,31 (m, 2H), 3,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,28-3,35 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 8,8Hz, 1H), 2,24-1,13 (m, 23H), 0,73 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,009 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 97%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{38}ClF_3N_3O_3$ [M+H]+ 568, encontrado 568.

RMN ^{1}H (169) (rendimiento 8%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,34-5,45 (m, 2H), 3,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,28-3,32 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 9,2Hz, 1H), 2,20-0,88 (m, 23H), 0,71 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,995 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 99%, EM IEN calc. para $C_{29}H_{38}ClF_3N_3O_3$ [M+H]+ 568, encontrado 568.

Ejemplo 88. Preparación del Compuesto C19.



Etapa 1. Preparación del Compuesto C12. A una solución de C2 (4 g, 13,14 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 se añadió 1H-imidazol (2,68 g, 39,42 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (2,97 g, 19,71 mmol) a 25 ºC, la reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró con 50 ml de CH_2Cl_2 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1-30:1-20:1-15:1-10:1) para proporcionar C12 (5 g, rendimiento del 90,87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 3H), 2,26-2,07 (m, 2H), 1,87-1,86 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 4 H), 1,56-1,27 (m, 10H), 0,87 (s, 12H), 0,042 (s, 6H).

Etapa 2. Preparación del Compuesto C13. A una solución de C12 (15,79 g, 71,64 mmol) en 30 ml de tolueno se añadió gota a gota una solución de $AlMe_3$(17,91 ml, 3 equiv.) a 0 ºC. Después de 1 h, se añadió gota a gota una solución de (5R,8R,9S,10R,13S,14S)-10-(((terc- butildimetilsilil)oxi)metil)-13-metildodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17(2H,4H)-diona (5 g, 11,94 mmol) en tolueno (40 ml) a -78 ºC, la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 h y después se añadió gota a gota una solución de MeMgBr (11,94 ml, 3equiv.) a la mezcla a -78 ºC, que se agitó a- 78 ºC durante 2 h más. Después de que la TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostrara que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl *ac.* (15 ml), se filtró y se lavó con 500 ml de EtOAc. La capa orgánica se extrajo con 300 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 100-50:1-20:1-10:1-4:1) para dar C13 (5 g, 96,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$), δ 3,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,09-1,70 (m, 6H), 1,61-1,18 (m, 19H), 0,89 (s, 12H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 3. Preparación del Compuesto C14. A una solución de C13 (7 g, 16,1 mmol) en 70 ml de MeOH se añadió una solución de HBr (6,5 g, 32,2 mmol, 40 % en agua). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 0,7 h. Después de que la TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostrara que el material de partida se había consumido por completo, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ *ac. sat.* (200 ml) y se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera (100 ml) y se concentró para dar el producto C14 (5,6 g, en bruto) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4. Preparación del Compuesto C15. A una solución de PPh_3EtBr (51,8 g, 140 mmol) en THF (40 ml) se añadió una solución de t-BuOK (15,7 g, 140 mmol) en THF (40 ml) a 0 ºC. Después de agitar a 60 ºC durante 1 h, se añadió gota a gota una solución C14 (9 g, 28,0 mmol) en THF (40 ml) a 60 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 h. La TLC (EP/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción se había completado, y se encontró un producto principal con polaridad inferior. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar el compuesto C15 (5,0 g, 53,5 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,15-5,05 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 10,8Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 10,8Hz, 1H), 2,40-2,12 (m, 3H), 2,01-1,71 (m, 3H), 1,69-1,12 (m, 24H), 0,85 (s, 3H).

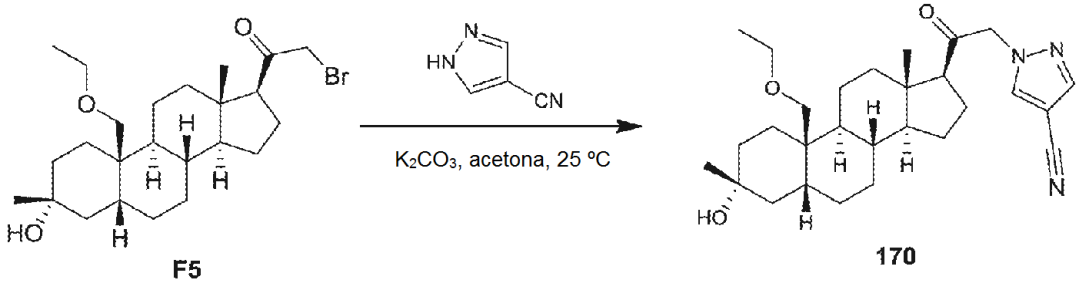
Etapa 5. Preparación del Compuesto C16. A una solución de C15 (500 mg, 1,50 mmol) en THF (15 ml) en un matraz, en una atmósfera de protección de N_2, se añadió en porciones NaH (171 mg, 4,5 mmol, 60 % en aceite). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después, se añadió yodoetano (701 mg, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 50 ºC durante 2 h más. La TLC(PE:EA = 3:1) mostró que la reacción se había completado, y se encontró un producto principal con polaridad inferior. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl *ac.* (20 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4, después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 15:1 a 8:1) para proporcionar el producto C16 (500 mg, rendimiento del 91,9 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,12-5,09 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,38-2,12 (m, 3H), 1,95-1,72 (m, 3H), 1,65-1,10 (m, 26H), 0,85 (s, 3H).

Etapa 6. Preparación del Compuesto C17. A una solución de C16 (500 mg, 1,38 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una solución de BH_3-Me_2S (1,38 ml, 10 M) a 0 ºC. La solución se agitó a 25 ºC durante 4 h. La TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que la reacción estaba casi completa, y se encontró un producto principal con polaridad superior. Después de enfriar a 0 ºC, se añadió muy lentamente una solución de NaOH (5,5 ml, 3 M). Tras finalizar la adición, se añadió lentamente H_2O_2 (2,51 ml, 33 %) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 ºC. La solución resultante se agitó a 25 ºC durante 2 h. La solución resultante se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (30 ml x 3) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7. Preparación del Compuesto C18. Una suspensión de C17 (500 mg, 1,32 mmol), PCC (426 mg, 1,98 mmol) y gel de sílice (469 mg, p/p = 1/1,1) en DCM (15 ml) se agitó a 30 ºC durante 2 h, la mezcla de reacción se volvió de color pardo. La TLC(PE/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción se había completado y se encontró un producto principal con polaridad inferior. La solución se filtró y la torta de filtro se lavó con DCM (20 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EP/EtOAc = 15/1 a 5/1 para dar C18 (400 mg, 80,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM IEN calc. para $C_{24}H_{40}O_3$ [M+H]+ 377, encontrado 359([M+H-18]+). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,58 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,24 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,18-1,65 (m, 12H), 1,60-1,10 (m, 19H), 0,61 (s, 3H).

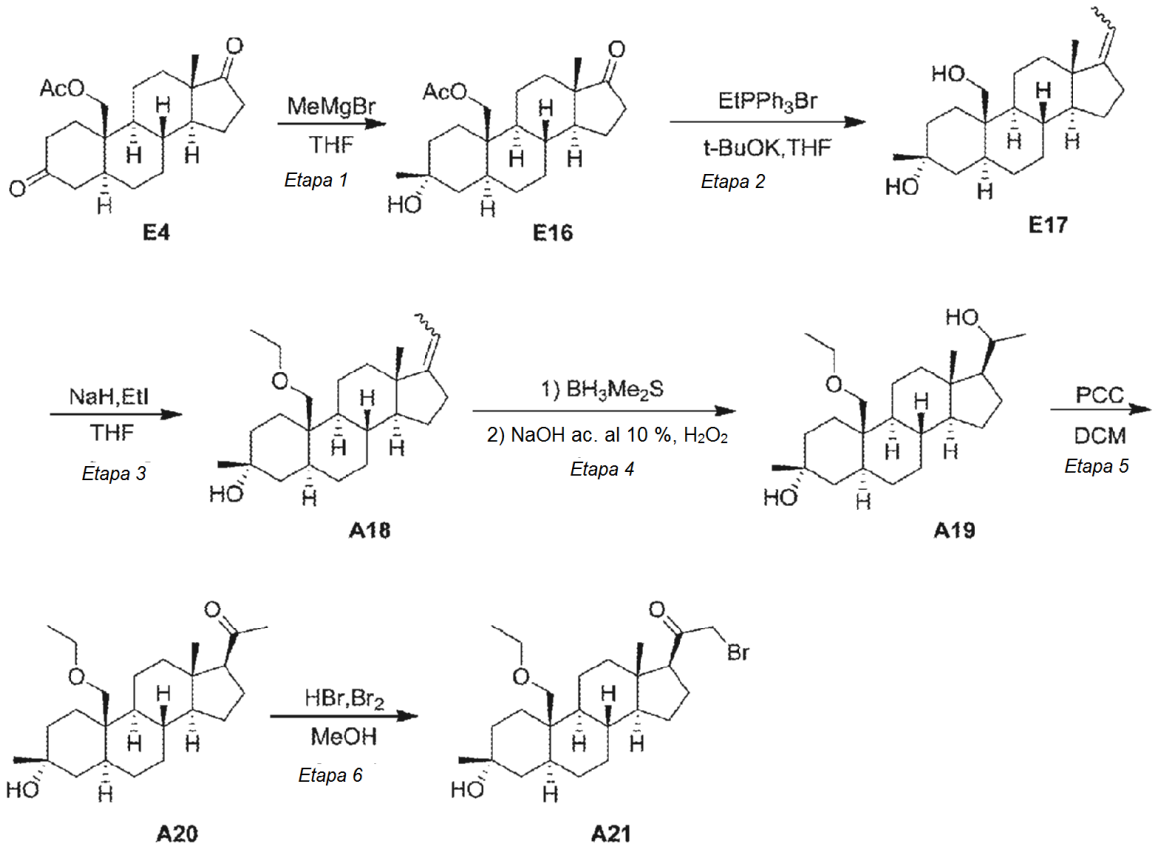
Etapa 8. Preparación del Compuesto C19. A una solución de C18 (400 mg, 1,06 mmol) y una cantidad catalítica de HBr concentrado (10,7 mg, 40 % en agua) en MeOH (15 ml) se añadió gota a gota dibromo (254 mg, 1,59 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 1 h. La TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se había completado, y se encontró un producto principal con polaridad inferior. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ acuoso saturado y el pH se ajustó a 7~8. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto en bruto C19 (400 mg, rendimiento del 82,8 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 89. Preparación del Compuesto 170.



A una solución del compuesto F5 (150 mg, 0,329 mmol) en acetona (5 ml) se añadió K_2CO_3 (68,1 mg, 0,493 mmol) y 1H-pirazol-4-carbonitrilo (45,8 mg, 0,493 mmol). Después de agitar a 25 ºC durante 3 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto (150 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC *prep.* (HC1) para dar el producto deseado 170 (13 mg, 8,41 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (170) (rendimiento 8,4%): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,03-4,87 (m, 2H), 3,54 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 3,68-3,41 (m, 2H), 3,24 (d, *J* = 9,2 Hz,1H), 2,59 (t, *J* = 9,2Hz, 1H), 2,21-1,15 (m, 29H), 0,65 (s, 3H). t_R de CLEM = 0,949 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 98,6%, EM IEN calc. para $C_{28}H_{42}N_3O_3$ [M+H]+ 467, encontrado 450 [M+H-18]+.

Ejemplo 90. Preparación alternativa del Compuesto A21.



Etapa 1. Preparación del Compuesto E16. A una solución de acetato de ((5S,8R,9S,10R,13S,14S)-13-metil-3,17-dioxohexa-decahidro-1H- ciclopenta[a]fenantren-10-il)metilo (E4, 5 g, 14,4 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota MeMgBr (15 ml, 3 M en éter, 450 mmol) para controlar la temperatura interna por debajo de -70 ºC. Después, la mezcla se agitó durante 1 hora a -78 ºC. La TLC mostró que la reacción se había completado. A la mezcla se le añadió una solución de NH_4Cl (6 g) en agua (30 ml) y la temperatura interna se elevó a -20 ºC. Después, la mezcla se calentó a 20 ºC. La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (PE: EtOAc =6:1 a 3:1) para dar acetato de ((3R,5S,8R,9S,10R,13S,14S)-3-hidroxi-3,13-dimetil-17-oxohexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-10-il)metilo (E16, 2,4 g, 46 %) y acetato de ((3S,5S,8R,9S,10R,13S,14S)-3-hidroxi-3,13-dimetil-17-oxohexadec- ahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-10-il)metilo (1 g, 19 %) en forma de un sólido de color

blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,29 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,11-1,85 (m, 7H), 1,85-1,59 (m, 6H), 1,55-1,22 (m, 11H), 1,09 - 0,74 (m, 7H).

Etapa 2. Preparación del Compuesto E17. A una suspensión de PPh_3EtBr (4,61 g, 12,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución de t-BuOK (1,86 g, 16,6 mmol) en THF (20 ml) a 20 ºC. El color de la suspensión se volvió rojo oscuro. Después de agitar a 60 ºC durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de acetato de ((3R,5S,8R,9S,10R,13S,14S)-3-hidroxi-3,13-dimetil-17- oxohexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-10-il)metilo (E16, 1,5 g, 4,14 mmol) en THF (20 ml) a 60 ºC. Después, la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 16 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se añadió NH_4Cl (50 ml, ac. sat.). El color de la mezcla se volvió amarillo claro. La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 10:1 a 4:1) para dar (3R,5S,8S,9S, 10R, 13S,14S)-17-etilideno-10-(hidroximetil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (E17, 1,0 g, 72,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 5,19-5,08 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,32-2,13 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,43 (m, 12H), 1,38 - 1,08 (m, 11H), 1,07 - 0,74 (m, 6H)

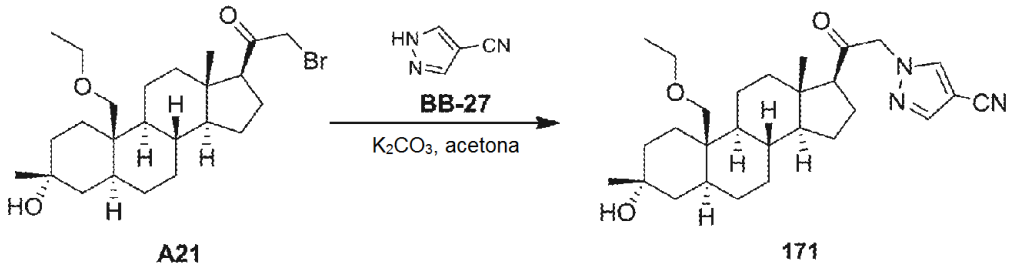
Etapa 3. Preparación del Compuesto A18. A una solución de E17 (0,8 g, 2,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió en porciones hidruro sódico (475 mg, 11,9 mmol) y yodoetano (1,85 g, 11,9 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 50:1) para dar A18 (0,5 g, 57,5 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* 5,13-5,08 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,43-3,38 (m, 3H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,74-1,57 (m, 2H), 1,56-1,39 (m, 6H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 11H), 1,14-1,07 (m, 2H), 1,05-0,91 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,87-0,74 (m, 3H).

Etapa 4. Preparación del Compuesto A19. A una solución de A18 (0,5 g, 1,38 mmol) en THF (5 ml) a 0 ºC se añadió gota a gota BH_3-Me_2S (0,69 ml, 6,9 mmol). La solución se agitó a 30 ºC durante 2 h. La TLC (EP/EtOAc = 5/1) mostró que la reacción se había completado. Después de enfriar a 0 ºC, se añadió muy lentamente NaOH acuoso (5,51 g, 10 % en agua). Después de completarse la adición, se añadió lentamente H_2O_2 (1,56 g, 30 %) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 ºC. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se formó un sólido de color blanco. A la mezcla se le añadió EtOAc (5 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (5 ml). La capa orgánica combinada se separó, se lavó con $Na_2S_2O_3$ (5 ml, 20 %, ac.), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar A19 (0,4 g, pureza: 78 %, rendimiento: 59,7 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional. t_R de CLEM = 1,085 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 77,6%, EM IEN calc. para $C_{24}H_{42}O_3$ [M+H]+ 379, encontrado 361 ([M+H-18]+).

Etapa 5. Preparación del Compuesto A20. A una solución de A19 (0,4 g, 0,824 mmol, pureza: 78 %) en diclorometano (5 ml) se añadió gel de sílice (1 g) y PCC (0,885 g, 4,11 mmol). La suspensión se agitó a 30 ºC durante 16 horas. La TLC (PE:EA = 5: 1) mostró que la reacción se había consumido por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar A20 (0,2 g, 64,4 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,50 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,42-3,37 (m, 3H), 2,53 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 6H), 1,21- 1,14 (m, 9H), 1,12-0,75 (m, 5H), 0,61 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,124 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100%, EM IEN calc. para $C_{24}H_{40}O_3$ [M+H]+ 377, encontrado 359 ([M+H-18]+).

Etapa 6. Preparación del Compuesto A21. A una solución de A20 (0,2 g, 0,531 mmol) en metanol (2 ml) se añadió HBr (8,93 mg, 0,053 mmol, 48 % en agua) y Br_2 (127 mg, 0,796 mmol). La mezcla se agitó a 30 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH a aproximadamente 8. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar A21 (0,2 g, 82,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. t_R de CLEM = 1,184 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100%, EM IEN calc. para $C_{24}H_{39}BrO_3$ [M+H]+ 455, encontrado 437 ([M+H-18]+).

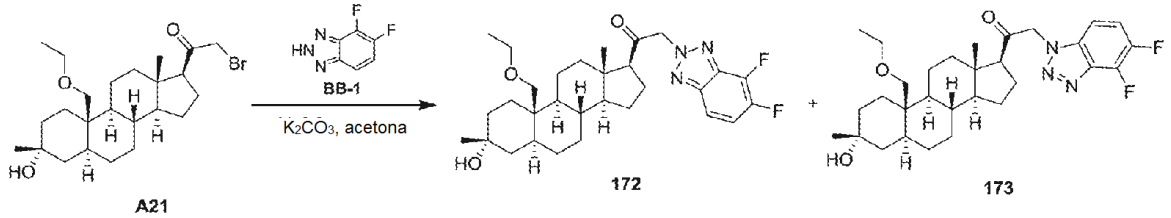
Ejemplo 91. Preparación del Compuesto 171.



A una solución de A21 (90 mg, 0,197 mmol) en acetona (2 ml) se añadió carbonato potásico (67,9 mg, 0,492 mmol) y 1H-pirazol-4-carbonitrilo (27,4 mg, 0,295 mmol). La suspensión se agitó a 40 ºC durante 12 horas. La mezcla de

reacción se enfrió y se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC *prep.* para dar 171 (22 mg, 23,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,89 (m, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,42-3,37 (m, 3H), 2,60 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 4H), 1,54-1,50 (m, 3H), 1,46-0,81 (m, 19H), 0,67 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,109 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100%, EM IEN calc. para $C_{28}H_{41}N_3O_3$ [M+H]+ 468, encontrado 490 ([M+Na]+).

Ejemplo 92. Preparación de los Compuestos 172 y 173.



A una solución de 2-bromo-1-((3R,5S,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-(etoximetil)-3-hidroxi-3,13-dimetilhex- adecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (90 mg, 0,197 mmol) en acetona (2 ml) se añadió carbonato potásico (67,9 mg, 0,492 mmol) y 4,5-difluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (45,7 mg, 0,295 mmol). La mezcla se agitó a 50 ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar 2-(4,5-difluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-((3R,5S, 8S,9S, 10R, 13S, 14S,17S)-10-(etoximetil)-3- hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (172, 10 mg, 9,28 %, pureza: 97 %) en forma de un sólido de color amarillo claro y 2-(4,5-difluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1-((3R,5S,8S,9S,10R,13S,14S,17S)-10-(etoximetil)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)etanona (173, 15 mg, 14,0 %, pureza: 98 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
RMN ^{1}H (172): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 5,57-5,46 (m, 2H), 3,53 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,43-3,40 (m, 3H), 2,66 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,27-2,03 (m, 3H), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 6H), 1,22-1,12 (m, 8H), 1,09-0,82 (m, 4H), 0,76 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,066 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 97%, EM IEN calc. para $C_{30}H_{42}F_2N_3O_3$ [M+H]+ 530, encontrado 512([M+H-18]+).
RMN ^{1}H (173): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,33 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,46-5,35 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,43-3,38 (m, 3H), 2,71 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,24-2,03 (m, 3H), 1,75-1,69 (m, 4H), 1,62-1,53 (m, 4H), 1,32-1,16 (m, 14H), 1,13-0,83 (m, 4H), 0,72 (s, 3H). t_R de CLEM = 1,037 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 98%, EM IEN calc. para $C_{30}H_{42}F_2N_3O_3$ [M+H]+ 530, encontrado 530 ([M+H]+).

Métodos de ensayo

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden evaluarse usando diversos ensayos; ejemplos de los cuales se describen a continuación.

Inhibición de esteroides de la unión de TBPS

Se han descrito ensayos de unión a TBPS que usan membranas corticales de cerebro de rata en presencia de GABA 5 µM (Gee *et al.,* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346-353; Hawkinson *et al.,* Mol. Pharmacol 1994, 46, 977-985; Lewin, A.H *et al.,* Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189-194).

En resumen, las cortezas se eliminan rápidamente después de la decapitación de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con dióxido de carbono (200-250 g). Las cortezas se homogeneizan en 10 volúmenes de sacarosa 0,32 M enfriada con hielo usando un homogeneizador de vidrio/teflón y se centrifugan a 1500 x g durante 10 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes resultantes se centrifugan a 10.000 xg durante 20 minutos a 4 °C para obtener los micrógránulos de P2. Los micrógránulos de P2 se resuspenden en NaCl 200 mM/tampón fosfato de Na-K 50 Mm pH 7,4 y se centrifugan a 10.000 x g durante 10 min a 4 °C. Este procedimiento de lavado se repite dos veces y los micrógránulos se resuspenden en 10 volúmenes de tampón. Las partes alícuotas (100 µl) de las suspensiones de membrana se incuban con [^{35}S]-TBPS 3 nM y las partes alícuotas de 5 µl del fármaco de prueba se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) ((0,5 % final) en presencia de GABA 5 µM. La incubación se lleva a un volumen final de 1,0 ml con tampón. La unión no específica se determina en presencia de TBPS sin marcar 2 µM y varía de 15 a 25 %. Después de una incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, los ensayos se terminan por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell n.º 32) usando un recolector de células (Brandel) y se enjuagan tres veces con tampón helado. La radioactividad del filtro se mide por espectrometría de centelleo líquido. El ajuste de la curva no lineal de los datos generales para cada fármaco promediado para cada concentración se realiza usando Prism (GraphPad). Los datos se ajustan a un modelo de inhibición parcial en lugar de un modelo de inhibición total si la suma de los cuadrados es significativamente menor en la prueba F. De forma similar, los datos se ajustan a un modelo de inhibición de dos componentes en lugar de a un componente si la suma de los cuadrados es significativamente menor en la prueba F. La concentración del compuesto de prueba que produce una inhibición del 50 % (CI_{50}) de la unión específica y el grado

máximo de inhibición ($I_{máx}$) se determinan para los experimentos individuales con el mismo modelo usado para los datos generales y luego se calculan las medias ± ETM de los experimentos individuales. La picrotoxina sirve como control positivo para estos estudios, ya que se ha demostrado que inhibe fuertemente la unión a TBPS.

Se pueden analizar o se analizan diversos compuestos para determinar su potencial como moduladores de la unión de [^{35}S]-TBPS *in vitro.* Estos ensayos se realizan o pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Para la tabla 1, "A" indica una CI_{50}< 10 nM, "B" indica una CI_{50} de 10 nM a 50 nM, "C" indica una CI_{50}> 50 nM a 100 nM, "D" indica una CI_{50}> 100 nM a 500 nM,, y "E" indica CI_{50} > 500 nM.

Tabla 1.

Compuesto	Desplazamiento de radioligando 35S-TBPS (CI50)
1	B
2	E
3	E
4	E
5	E
6	E
7	E
8	E
9	E
10	E
11	E
12	E
13	C
14	B
15	D
16	B
17	E
21	D
23	D
24	D
25	B
26	C
27	A
28	C
29	D
30	A
31	B
32	C
33	B
34	A
35	B
36	B
37	B
38	C
39	B

40	B
41	B
42	B
43	A
44	B
45	C
46	C
47	B
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	C
54	B
55	C
56	C
57	C
58	A
59	B
60	B
61	A
62	B

63	B
64	B
65	A
66	B
67	B
68	B
69	B
70	C
71	B
72	B
73	A
74	A
75	B
76	A
77	A
78	A
79	A
80	B
81	B
82	B
83	A
90	C
91	D

92	B
93	D
97	B
98	C
99	B
100	D
101	B
102	D
103	E
104	C
105	E
106	D
107	E
108	D
109	C
110	C
111	C

112	C
113	D
114	B
115	B
127	B
128	A
138	D
144	C
146	C
154	E
155	C
157	B
161	D
162	D
171	B

Electrofisiología patch clamp de $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ recombinante y receptores $\alpha_4\beta3\delta$ $GABA_A$

La electrofisiología celular se usa para medir las propiedades farmacológicas de los moduladores del receptor $GABA_A$ de los investigadores en sistemas celulares heterólogos. Cada compuesto se prueba para determinar su capacidad para afectar a las corrientes mediadas por GABA a una dosis agonista submáxima (GABA CE_{20} = 2μM). Las células LKT se transfectan de manera estable con las subunidades $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ del receptor GABA y las células de CHO se transfectan de manera transitoria con las subunidades $\alpha_4\beta3\delta$ a través del método con lipofecatamina. Las células se pasaron a una confluencia de aproximadamente 50-80 % y luego se sembraron en placas de cultivo estériles de 35 mm que contenían 2 ml de medio completo de cultivo sin antibióticos ni antimicóticos. Los grupos confluentes de células están acoplados eléctricamente (Pritchett *et al.,* Science, 1988, 242, 1306-1308.). Debido a que las respuestas en las celdas distantes no se sujetan adecuadamente al voltaje y debido a las incertidumbres sobre el grado de acoplamiento (Verdoorn *et al.,* Neuron 1990, 4, 919-928), las células se cultivaron a una densidad que permite el registro de células individuales (sin conexiones visibles a otras células).

Las corrientes celulares completas se midieron con amplificadores HEKA EPC-10 usando el software PatchMaster o usando la plataforma QPatch de alto rendimiento (Sophion). La solución de baño para todos los experimentos contenía (en mM): NaCl 137 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM, D-glucosa 10 mM, pH (NaOH) 7,4. En algunos casos, también se añadió cromóforo al 0,005 %. La solución intracelular (pipeta) contenía: KCl 130 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Mg-ATP 5mM, HEPES 10 mM, EGTA 5mM, pH 7,2. Durante los experimentos, las células y las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente (19 °C-30 °C). Para los registros de patch clamp manuales, se colocaron placas de cultivo celular en el soporte para placas del microscopio y se perfundieron continuamente (1 ml/min) con solución de baño. Después de la formación de un sello Gigaohm entre los electrodos de parche y la célula (intervalo

de resistencia de la pipeta: 2,5 MQ-6,0 MQ; intervalo de resistencia del sello:> 1 GQ) la membrana de la célula a través de la punta de la pipeta se rompió para asegurar el acceso eléctrico al interior de la célula (configuración de parche de toda la célula). Para los experimentos que usan el sistema QPatch, las células se transfirieron como suspensión al sistema QPatch en la solución del baño y se realizaron registros automáticos de células enteras.

Las células se sujetaron por voltaje a un potencial de mantenimiento de -80 mV. Para el análisis de los artículos de prueba, los receptores de GABA fueron estimulados por GABA 2 µM después de la incubación previa secuencial de concentraciones crecientes del artículo de prueba. La duración de la preincubación fue de 30 s y la duración del estímulo GABA fue de 2 s. Los artículos de prueba se disolvieron en DMSO para formar soluciones madre (10 mM). Los artículos de prueba se diluyeron a 0,01, 0,1, 1 y 10 µM en solución de baño. Todas las concentraciones de artículos de prueba se probaron en cada célula. El porcentaje relativo de potenciación se definió como la amplitud máxima en respuesta a CE_{20} GABA en presencia del artículo de prueba dividido por la amplitud máxima en respuesta a CE_{20} GABA solo, multiplicado por 100.

Tabla 2. Evaluación electrofisiológica de los compuestos ejemplares en $GABA_A$-R.

Nombre	GABA (α 1β2γ2) Qpatch en Ltk, % de eficacia a 10 µM	GABA (α 4β3δ) patch manual en CHO, % de eficacia a 10 µM
1	B	C
14	B	C
15	C	B
16	C	C
19	B	B
30	B	C
35	B	B
36	B	B
37	C	C
43	C	B
52	B	C
54	B	C
55	C	C
76	C	C

Para la Tabla 2. % Eficacia de los receptores de GABAA α1β2γ2 y α4β3δ: "A" 10-100, "B"> 100-500, "C"> 500; D indica que los datos no están disponibles o no se han determinado.

Potenciación del receptor de GABA

La técnica clamp de voltaje de dos electrodos (TEVC) se usó para investigar los efectos de los compuestos a una concentración de 10 µM en los receptores $GABA_A$ compuestos de las subunidades α.|$\beta_2\gamma_2$ o $\alpha_4\beta_3\delta$ expresados en ovocitos de *Xenopus laevis.* Las corrientes suscitadas por GABA se registraron a partir de ovocitos que expresaban los receptores GABA y se investigaron los efectos moduladores de los elementos de prueba en estas corrientes.

Los ovarios se recolectaron de hembras de *Xenopus Laevis* que se habían anestesiado profundamente mediante enfriamiento a 4 °C e inmersión en metanosulfonato de tricaína (MS-222 a una concentración de 150 mg/l) en bicarbonato de sodio (300 mg/l). Una vez anestesiado, el animal fue decapitado y descartado siguiendo las reglas de los derechos de los animales del cantón de Ginebra. Se aisló una pequeña porción de ovario para la preparación inmediata mientras que la parte restante se colocó a 4 °C en una solución de Barth estéril que contenía en mM, NaCl 88 mM, KCl 1, $NaHCO_3$ 2.4, HEPES 10, $MgSO_4.7H_2O$ 0,82, $Ca(NO_3)_2.4H_2O$ 0,33, $CaCl_2.6H_2O$ 0,41, a pH 7,4 y complementado con 20 µg/ml of kanamicina, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Todas los registros se realizaron a 18 °C y las células se superfundieron con medio que contenía en mM: NaCl 82,5, KCl 2,5, HEPES 5, $CaCl_2.2H_2O.6H_2O$ 1, pH 7,4.

Los plásmidos que contienen los ARN de los genes humanos GABRA1/GABRB2/GABRG2 y GABRA4/GABRB3/GABRD se inyectaron en ovocitos usando un dispositivo de inyección automatizado patentado (Hogg *et al*., J. Neurosci. Methods, (2008) 169: 65-75). Estos genes codifican para las subunidades $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y $\alpha_4\beta_3\delta$ $GABA_A$ RESPECTIVAMENTE. La expresión del receptor se evaluó usando electrofisiología al menos dos días después. La relación de inyección de ARN para $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ fue de 1:1:1 y para $\alpha_4\beta_3\delta$ fue de 5:1:5. Los registros electrofisiológicos se realizaron usando un proceso automatizado equipado con TEVC convencional y los datos se capturaron y analizaron usando un software de adquisición y análisis de datos patentado bajo Matlab (Mathworks Inc.). El potencial de membrana de los ovocitos se mantuvo a -80 mV a lo largo de los experimentos. Para explorar los efectos de los compuestos patentados, se suscitaron las corrientes aplicando GABA ($\alpha_1\beta_2\gamma_2$) 10µM o ($\alpha_4\beta_3\delta$) 3µM durante 30s. Estas concentraciones se aproximaron a la concentración CE_{50} de GABA en cada subtipo de receptor. Los ovocitos se volvieron a exponer nuevamente a GABA durante 30 s. 15s después de comenzar la aplicación GABA, el artículo de prueba se aplicó conjuntamente a una concentración de 10 µM durante 15 s. Se evaluó la potenciación del máximo de corriente. Los datos se filtraron a 10Hz, se capturaron a 100Hz y se analizaron con un software de adquisición y análisis de datos que se ejecuta bajo Matlab (Mathworks Inc.). Para el análisis estadístico, los valores se calcularon

con Excel (Microsoft) o Matlab (mathworks Inc.). Para obtener mediciones medias con desviaciones estándar, todos los experimentos se llevaron a cabo usando al menos tres células.

El GABA se preparó como una solución madre concentrada (10^{-1} M) en agua y luego se diluyó en el medio de registro para obtener la concentración de prueba deseada. Los compuestos se prepararon como solución madre (10^{-2} M) en DMSO y luego se diluyeron en el medio de registro para obtener la concentración de prueba deseada. El DMSO residual no excedió la concentración del 1 % una concentración que se ha demostrado que no tiene efectos en la función del ovocito de *Xenopus*.

Tabla 3. Evaluación electrofisiológica de los compuestos ejemplares en $GABA_A$-R.

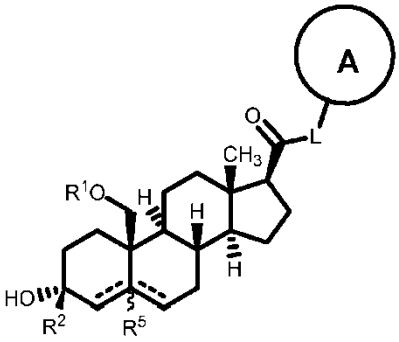
Nombre	GABA (α 1β2γ2) % de eficacia a 10 μM	GABA (α 4β3δ) % de eficacia a 10 μM
13	C	E
17	C	E
18	C	C
20	B	E
21	A	A
23	B	E
24	B	D
25	B	E
26	B	C
27	C	E
28	D	E
29	A	B
31	B	E
32	A	C
33	A	A
34	A	D
38	B	D
39	B	D
40	D	E
41	C	E
42	B	D
44	C	E
45	B	C
46	C	E
47	B	C
48	B	A
49	B	D
50	B	D
51	B	C
53	A	D
56	A	D
57	A	B
58	B	B
59	B	B
60	A	D
61	B	E
62	B	C
63	B	E
64	C	B
65	B	D
66	A	C
67	A	B
68	A	C
69	B	C
70	A	C
71	A	C
72	A	C
73	B	D
74	B	E
75	B	E
77	C	E
78	A	C

Nombre	GABA (α 1β2γ2) % de eficacia a 10 μM	GABA (α 4β3δ) % de eficacia a 10 μM
79	B	C
80	B	E
81	B	D
82	B	B
83	C	E
97	B	D
98	B	C
99	C	D
100	B	D
101	B	E
102	A	A
103	C	E
104	A	C
105	A	C
106	A	C
107	B	E
108	A	D
109	A	C
110	B	E
111	B	D
112	A	D
113	A	B

Para la Tabla 3. % Eficacia de los receptores de GABAA α1β2γ2 y α4β3δ: "A" 50-500, "B"> 500-1000, "C" >1000-1500, "D" >1500-2000; "E" >2000.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



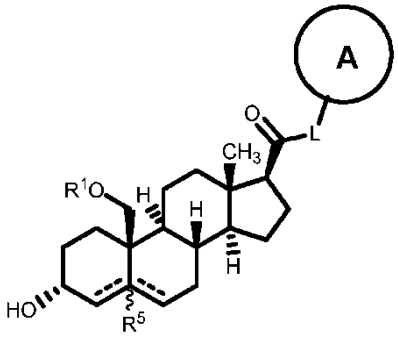
(I),

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

A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$;
R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo;
R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;
R^5 está ausente o es hidrógeno; y
------ representa un enlace simple o doble, en la que

cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y
cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (Ia):



(Ia),

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

A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;
L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$;
R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo;
cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;
R^5 está ausente o es hidrógeno; y
------ representa un enlace simple o doble, en la que

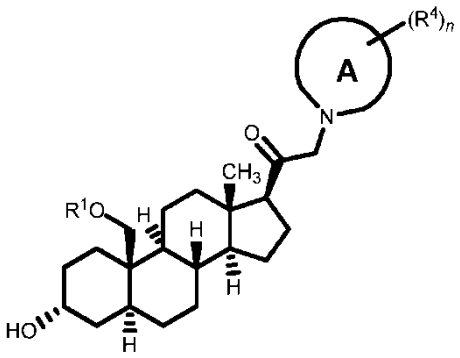
cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y
cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde A es

a) monocíclico;
b) monocíclico y unido a través de un nitrógeno;
c) un heteroarilo;
d) un heteroarilo que comprende hasta cinco átomos de nitrógeno;
e) un heteroarilo seleccionado entre benzotriazol, azabenzotriazol, diazabenzotriazol, benzopirazol, azabenzopirazol o diazabenzopirazol;

f) un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros;
g) un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que comprende hasta cuatro átomos de nitrógeno;
h) un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que comprende 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno; o
i) pirazol, triazol o tetrazol.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es de la Fórmula (Ia-3):

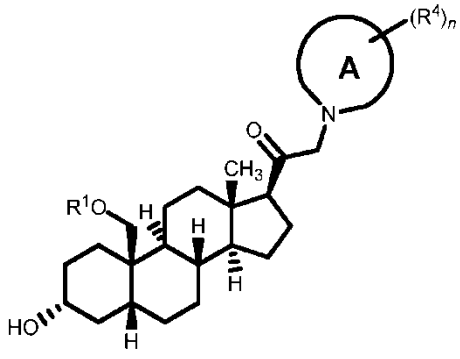


(Ia-3)

en la que

R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)N(R^b)(R^c), -C(O)OR^a, -N(R^b)(R^c), -OC(O)N(R^b)(R^c), -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -S(O)$_{0-2}$$R^a$, -S(O)$_{0-2}OR^a$ o -S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c); cada R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;
cada R^b y R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están en lazados forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3-7 miembros, *por ejemplo,* un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre); y
n es 0, 1, 2 o 3; o

en el que el compuesto es de la Fórmula (Ia-4):

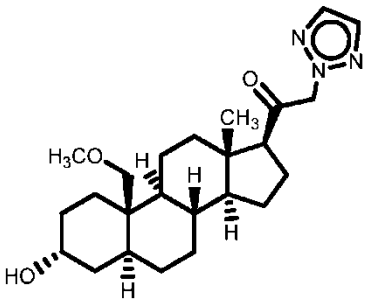
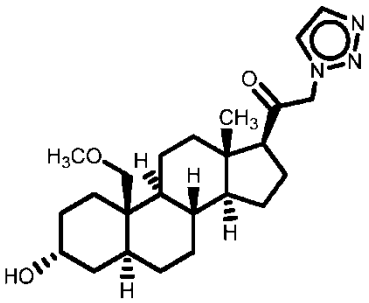
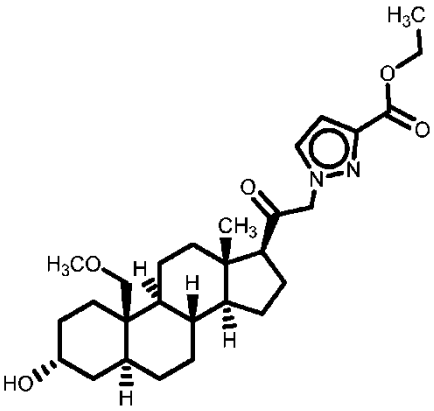
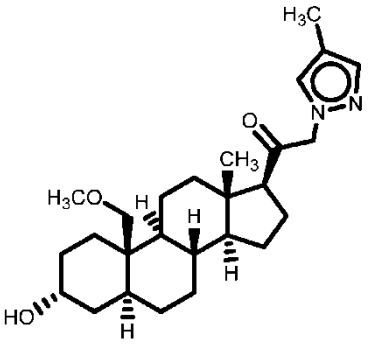
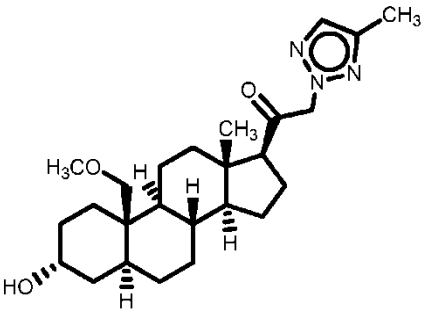
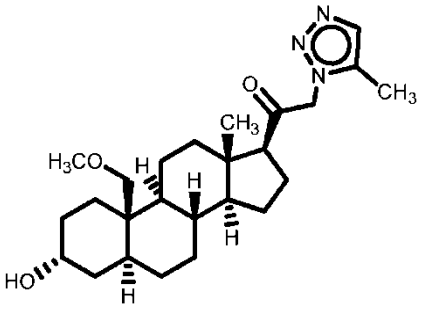


(Ia-4)

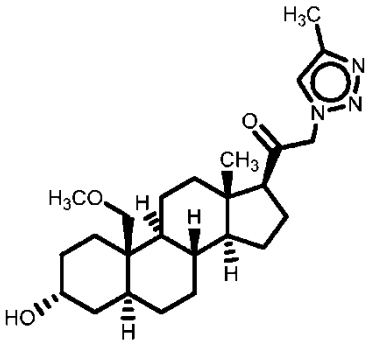
en la que

R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)N(R^b)(R^c), -C(O)OR^a, -N(R^b)(R^c), -OC(O)N(R^b)(R^c), -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -S(O)$_{0-2}$$R^a$, -S(O)$_{0-2}OR^a$ o -S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c); cada R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;
cada R^b y R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están en lazados forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3-7 miembros, *por ejemplo,* un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, *por ejemplo,* un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre); y
n es 0, 1, 2 o 3.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el compuesto es de la Fórmula (Ia-3), en el que el compuesto se selecciona entre:

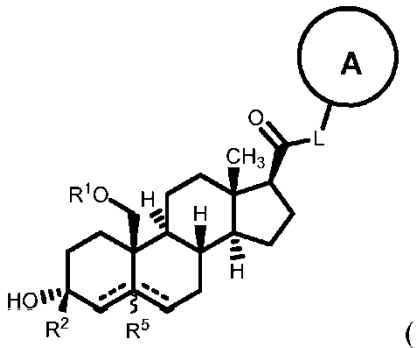

,

,

,

,

,

,

y


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de la Fórmula (Ib):



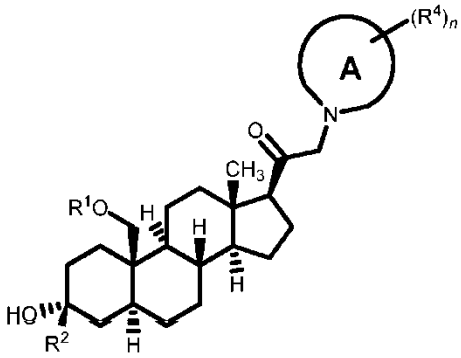
(Ib),

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

A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;
L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$;
R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; R^2 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6; cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;
R^5 está ausente o es hidrógeno; y
------ representa un enlace simple o doble, en la que

cuando uno de ------ es un doble enlace, el otro ------ es un enlace sencillo; y
cuando uno de los ------ es un doble enlace, R^5 está ausente.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto es de la Fórmula (Ib-3)

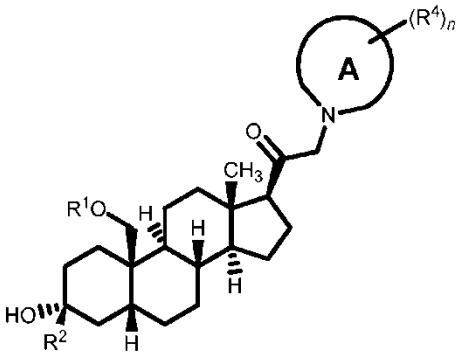


(Ib-3),

en la que

R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, $-C(O)R^a$, $-C(O)N(R^b)(R^c)$, $-C(O)OR^a$, $-N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)N(R^b)(R^c)$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_{0-2}OR^a$ o $-S(O)_{0-2}N(R^b)(R^c)$; cada R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;
cada R^b y R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están en lazados forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3-7 miembros, *por ejemplo,* un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, *por ejemplo,* un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre); y
n es 0, 1, 2 o 3; o

en el que el compuesto es de la Fórmula (Ib-4)



(Ib-4),

en la que

R^4 es ciano, nitro, hidroxi, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a, -C(O)N(R^b)(R^c), -C(O)OR^a, -N(R^b)(R^c), -OC(O)N(R^b)(R^c), -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -S(O)$_{0-2}R^a$, -S(O)$_{0-2}$OR^a o -S(O)$_{0-2}$N(R^b)(R^c);
cada R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;
cada R^b y R^c es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o R^b y R^c, junto con el átomo de nitrógeno al que están en lazados forman un anillo (por ejemplo, un anillo de 3-7 miembros, *por ejemplo,* un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, *por ejemplo,* un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre); y
n es 0, 1, 2 o 3.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde A es

a) monocíclico;
b) bicíclico;
c) unido a través de un nitrógeno;
d) un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros y está unido a través de un nitrógeno;
e) un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros que comprende hasta cuatro átomos de nitrógeno y está unido a través de un nitrógeno;
f) un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros o de 6 miembros que comprende 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno y está unido a través de un nitrógeno;
g) un heterociclilo;
h) un heterociclilo seleccionado entre morfolina o piperazina;
i) un heteroarilo;
j) un heteroarilo que comprende hasta cinco átomos de nitrógeno;
k) un heteroarilo seleccionado entre benzotriazol, azabenzotriazol, diazabenzotriazol, benzopirazol, azabenzopirazol o diazabenzopirazol;
l) un heteroarilo de 5 miembros;
m) un heteroarilo de 5 miembros que comprende hasta cuatro átomos de nitrógeno;
n) un heteroarilo de 5 miembros que comprende 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno; o
o) un heteroarilo seleccionado entre pirazol, triazol o tetrazol.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^1 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo; o en el que R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

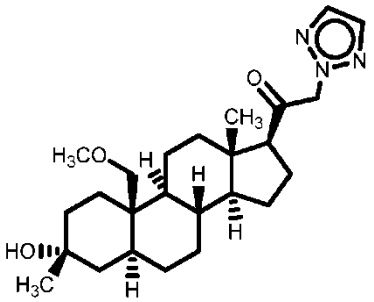
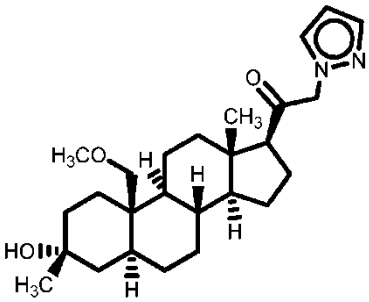
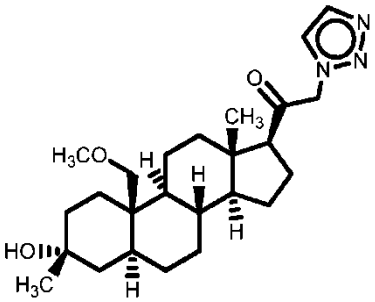
10. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^2 es metilo.

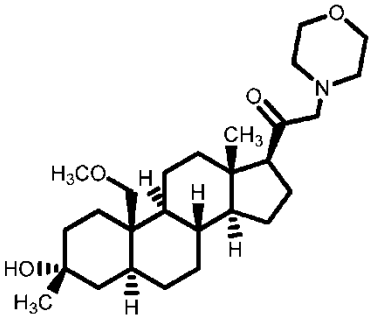
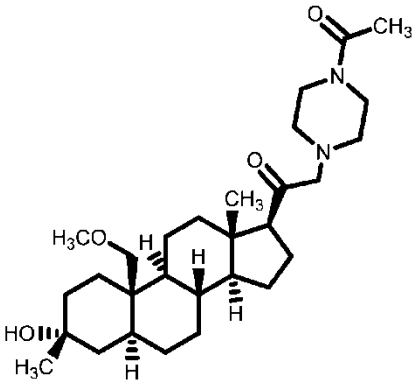
11. El compuesto de la reivindicación 4 o la reivindicación 6, en el que n es 0.

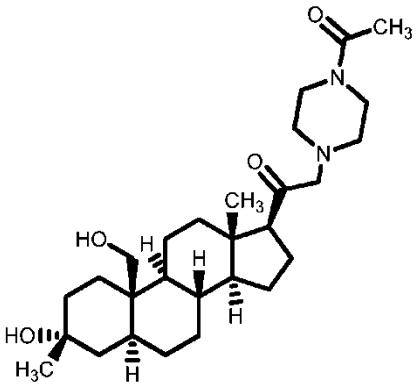
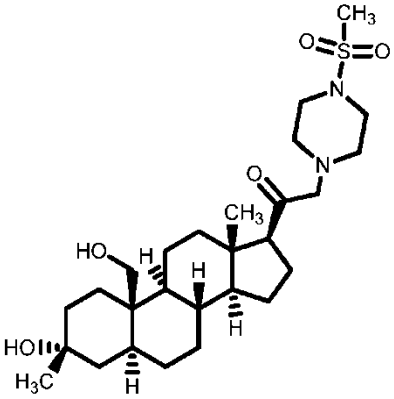
12. El compuesto de la reivindicación 6, en el que n es 1 o 2, y R^4 es ciano, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, -C(O)R^a o -S(O)$_{0-2}R^a$; Br, Cl o F; -OCH_3; metilo; -S(O)$_2R^A$.

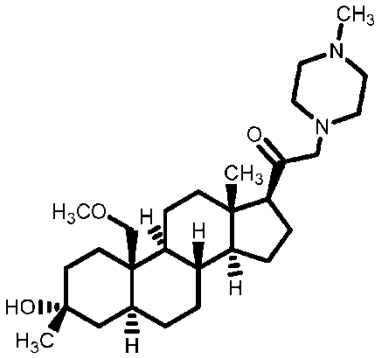
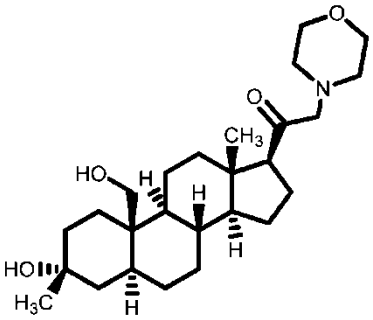
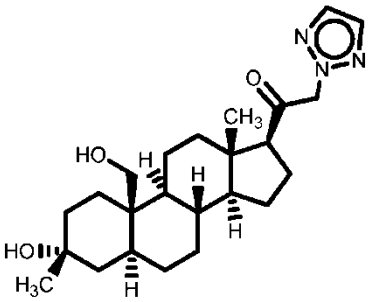
13. El compuesto de la reivindicación 6, en el que n es 0 o 1; R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; y R^2 es metilo; opcionalmente, en el que R^1 es metilo, etilo o isopropilo.

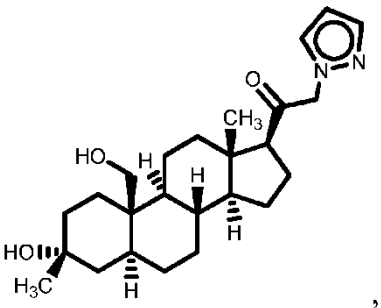
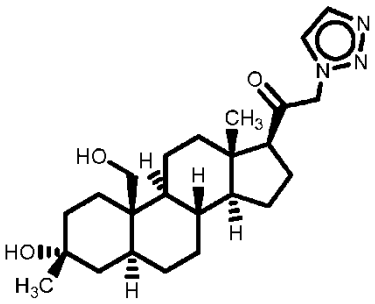
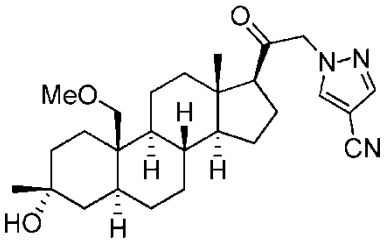
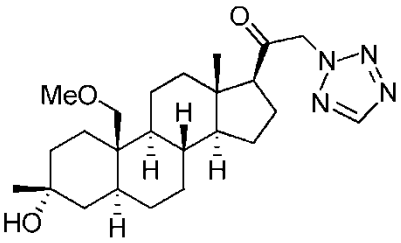
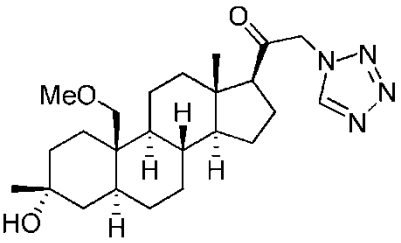
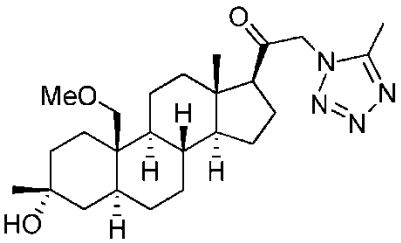
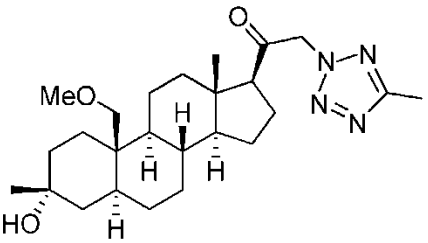
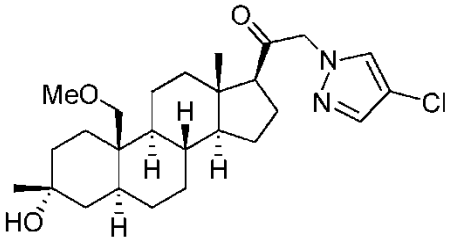
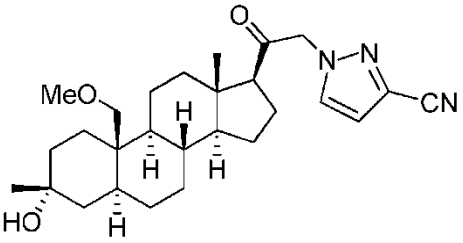
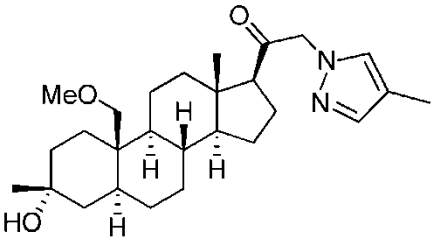
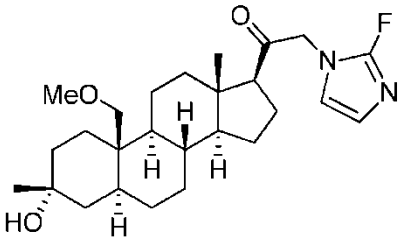
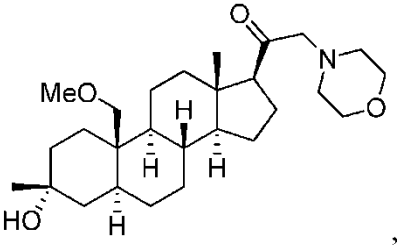
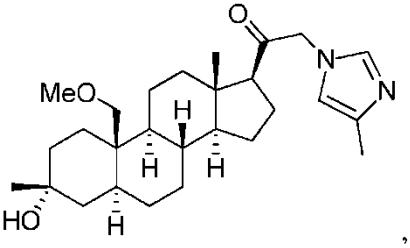
14. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto se selecciona entre:

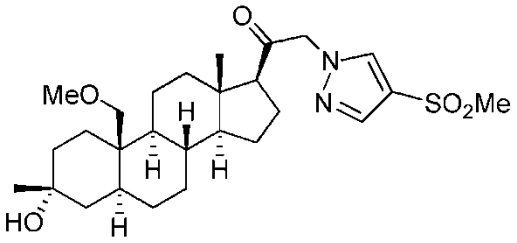

,

,

,


,

,

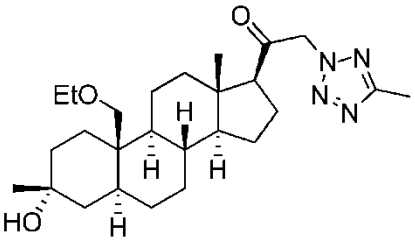

,

,


,

,

,

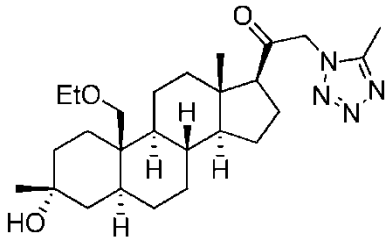

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


O
MeO
N
N
SO2Me
H
H
H
HO
H

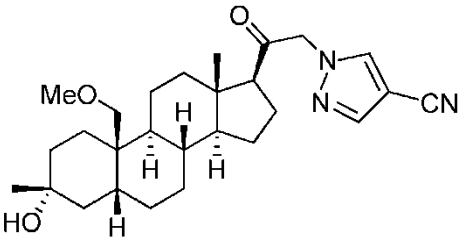
,


O
EtO
N
N
N
N
H
H
H
HO
H

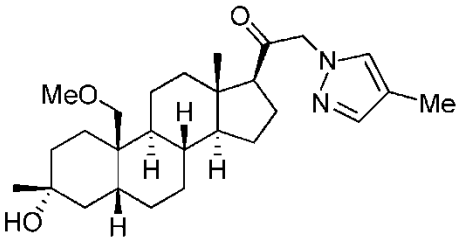
,


O
EtO
N
N
N
N
H
H
H
HO
H

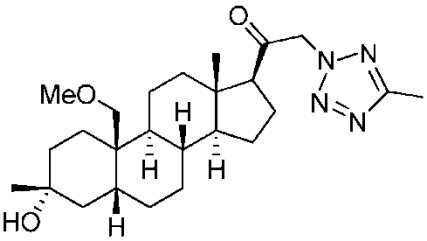
,


O
MeO
N
N
CN
H
H
H
HO
H

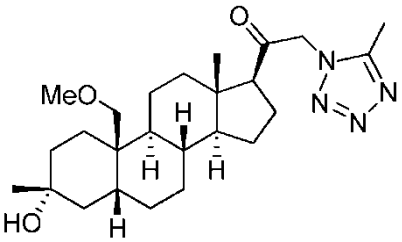
,


O
MeO
N
N
Me
H
H
H
HO
H

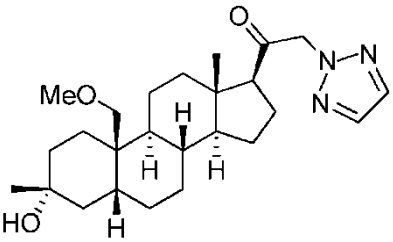
,


O
MeO
N
N
N
N
H
H
H
HO
H

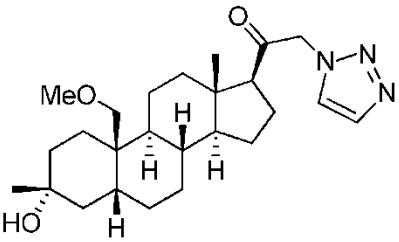
,


O
MeO
N
N
N
N
H
H
H
HO
H

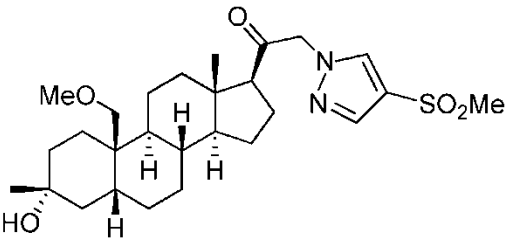
,


O
MeO
N
N
N
H
H
H
HO
H

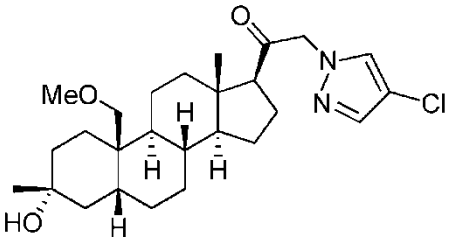
,


O
MeO
N
N
N
H
H
H
HO
H

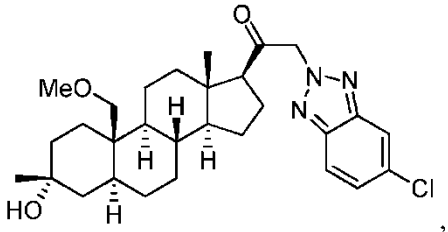
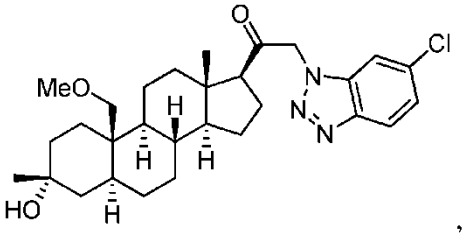
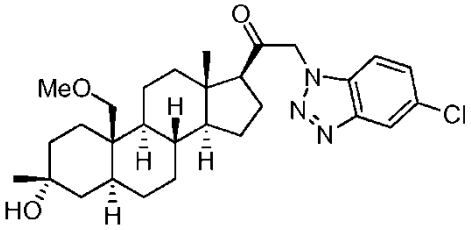
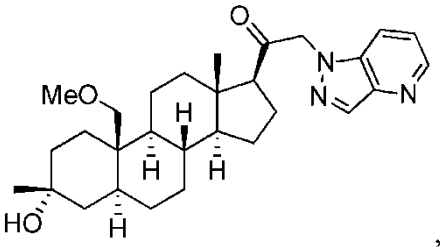
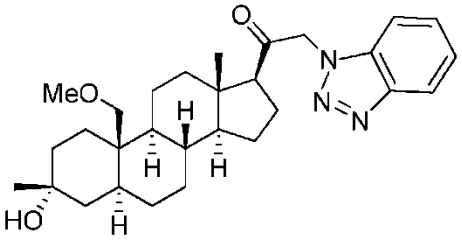
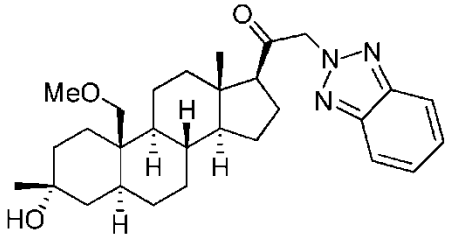
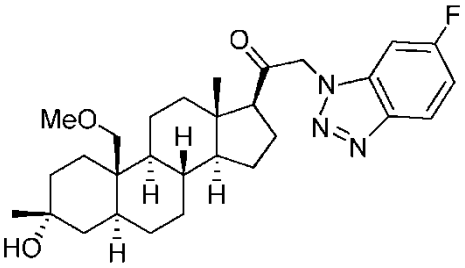
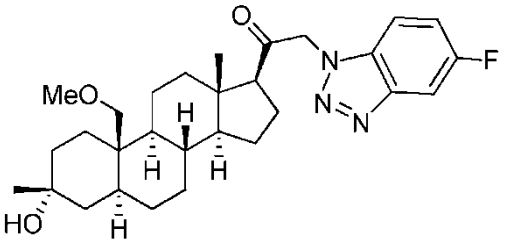
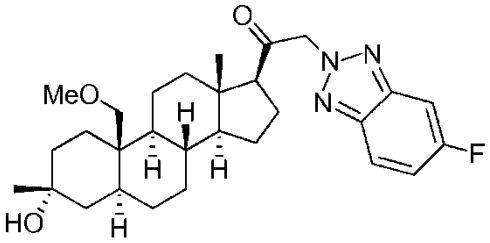
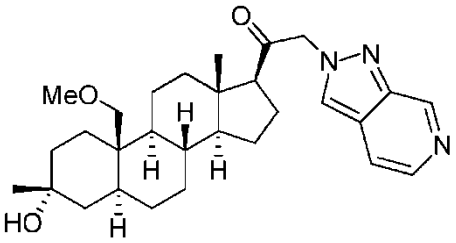
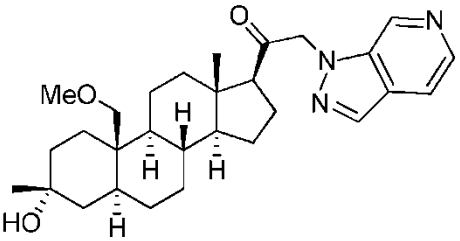
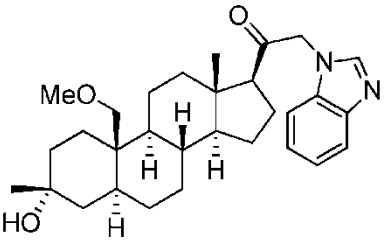
,

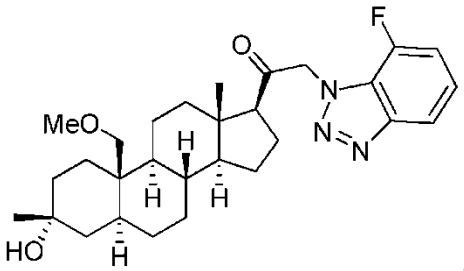
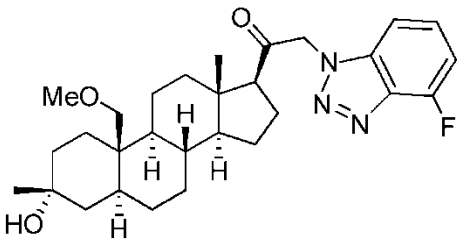
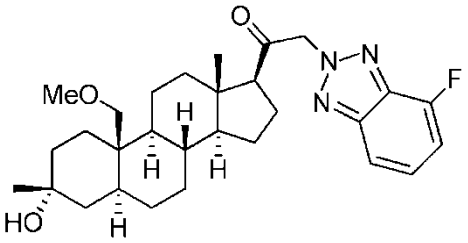
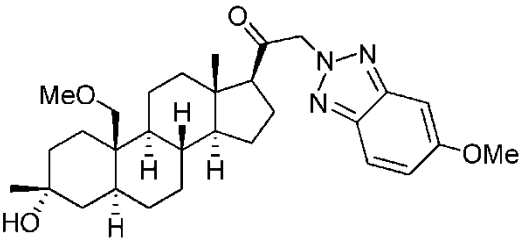
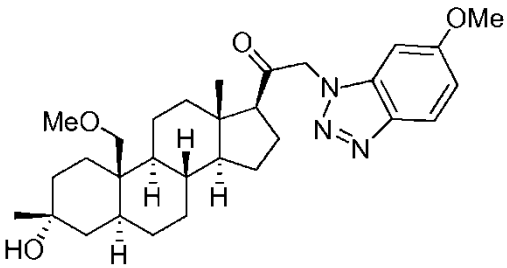
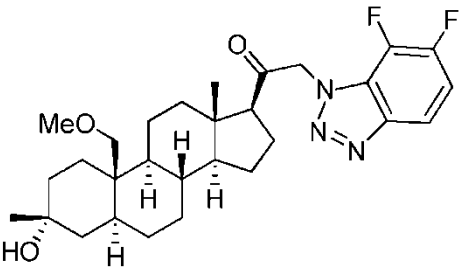
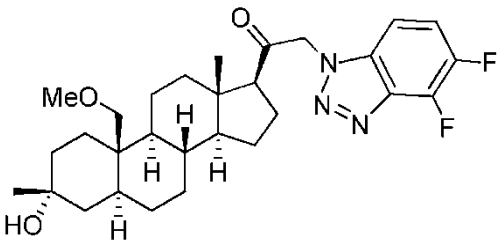
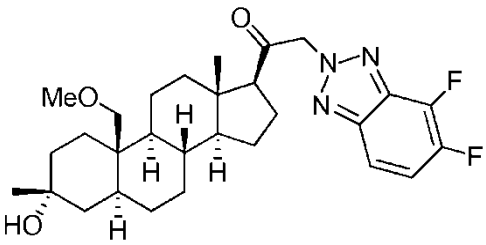
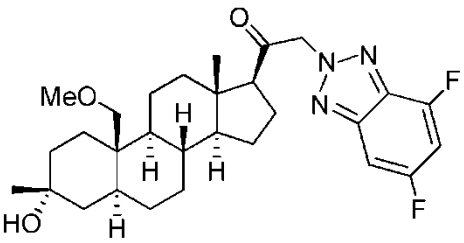
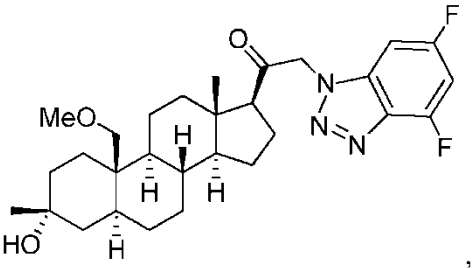
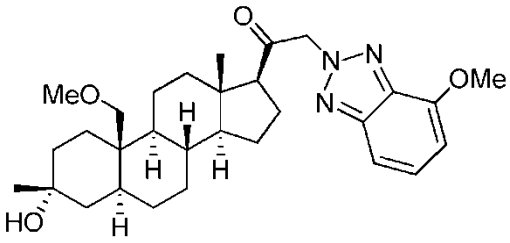
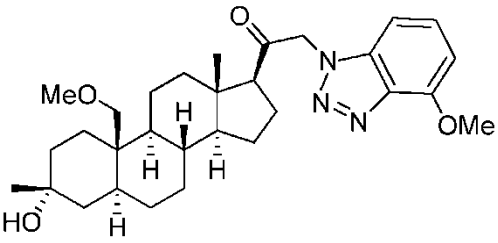

O
MeO
N
N
SO2Me
H
H
H
HO
H

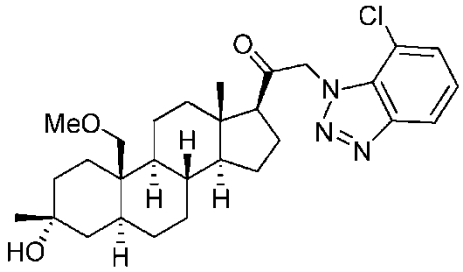
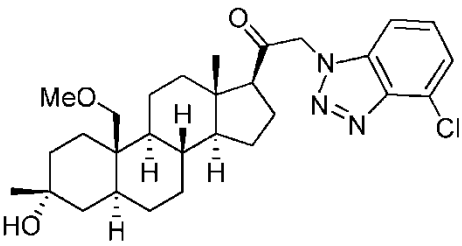
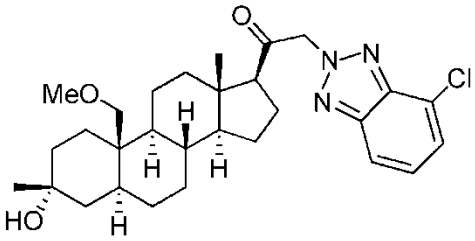
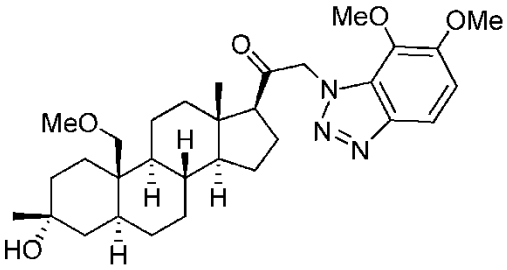
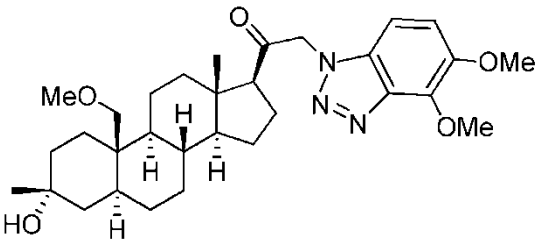
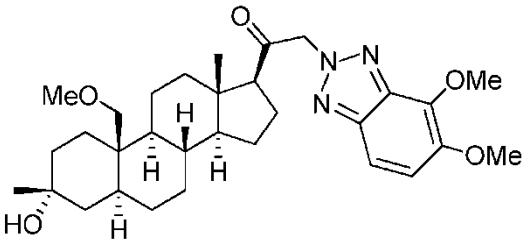
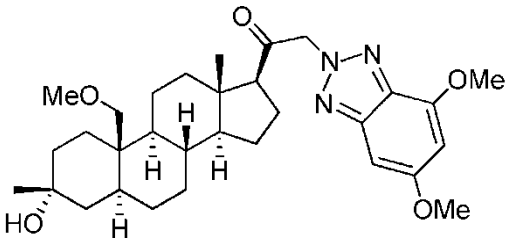
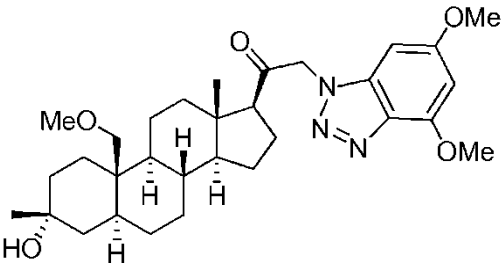
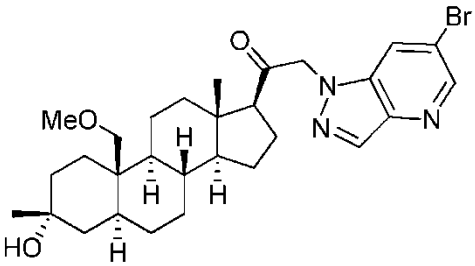
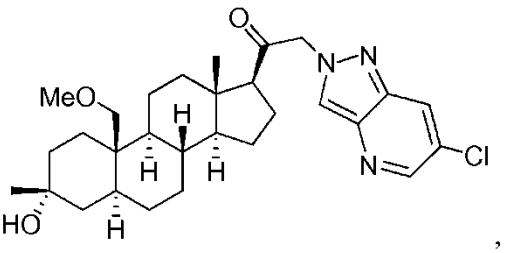
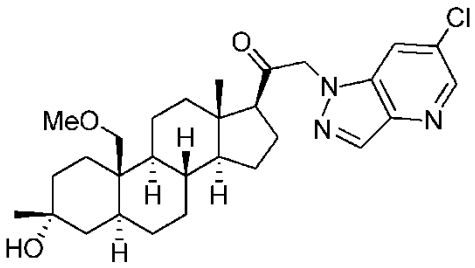
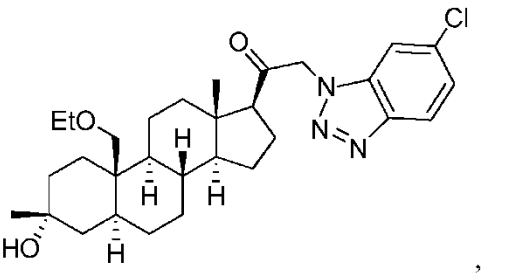
,

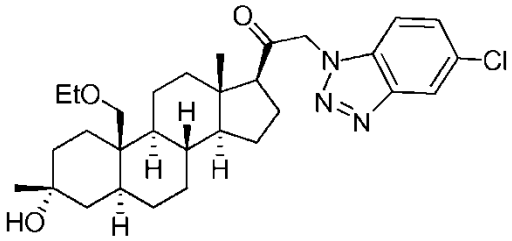
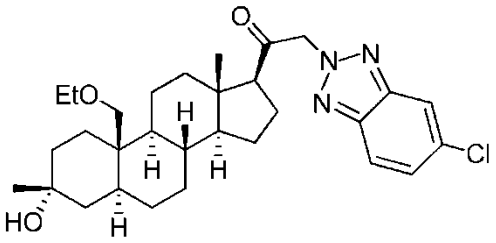
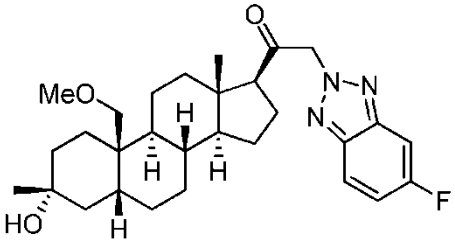
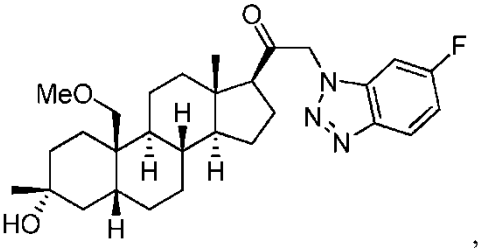
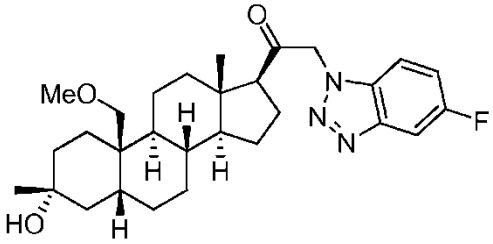
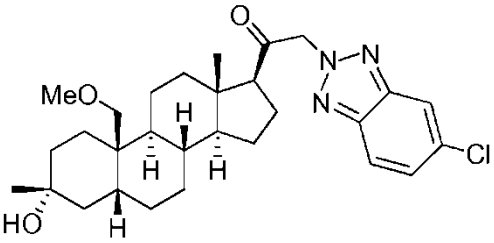
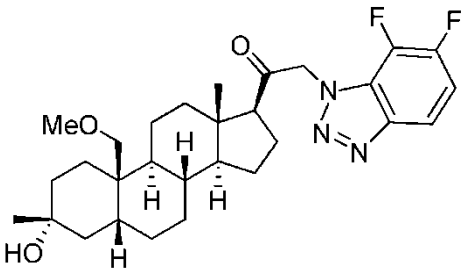
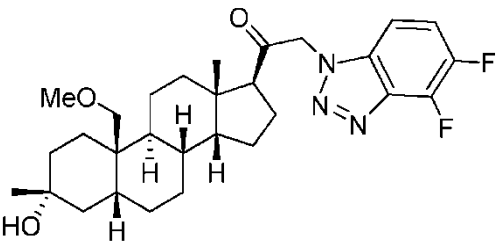
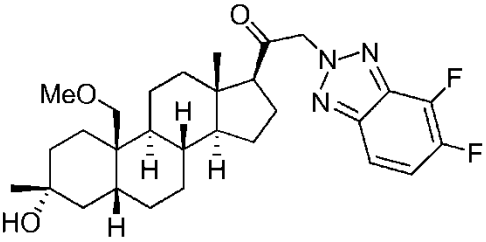
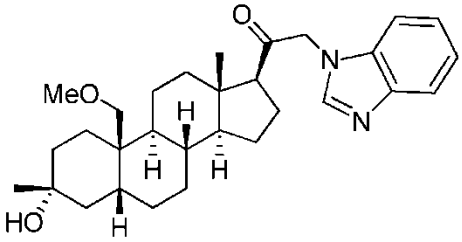
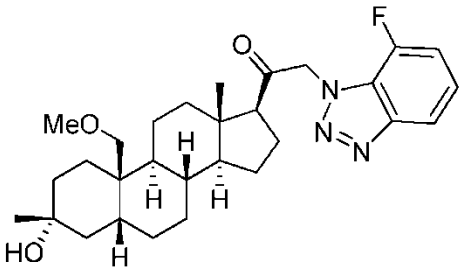
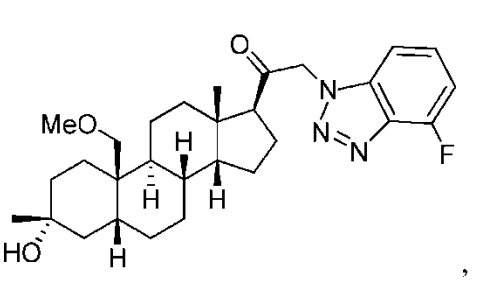

O
MeO
N
N
Cl
H
H
H
HO
H

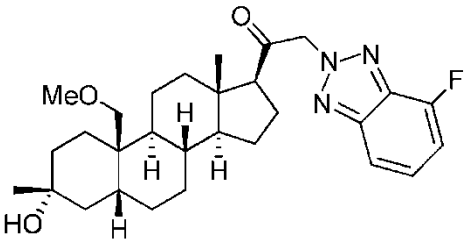
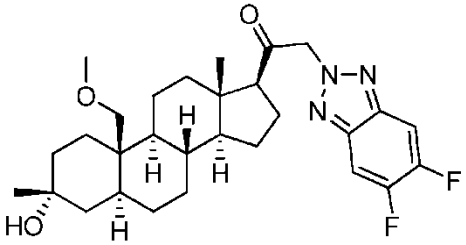
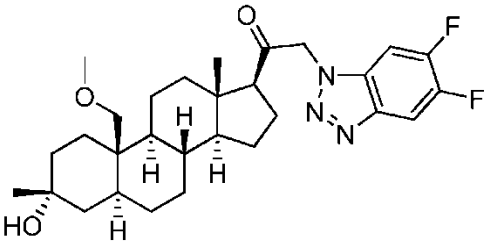
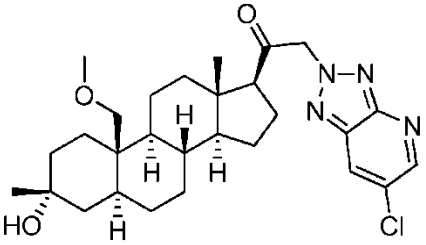
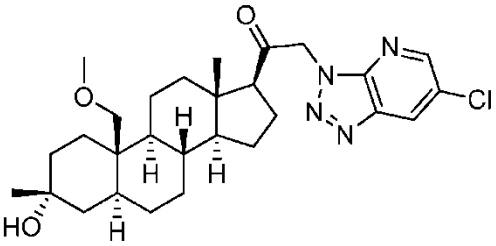
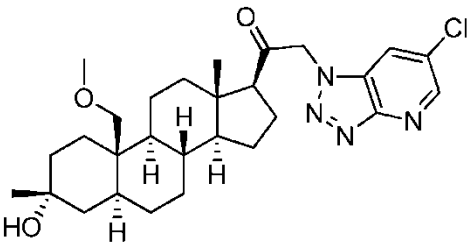
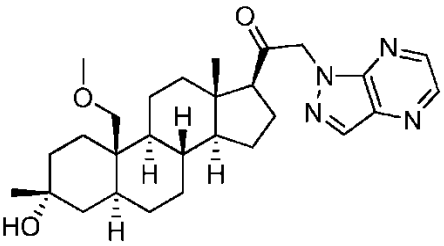
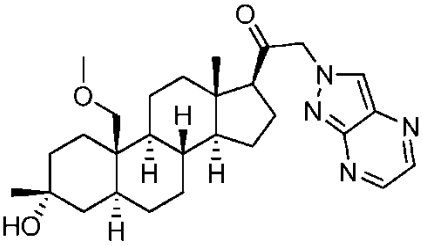
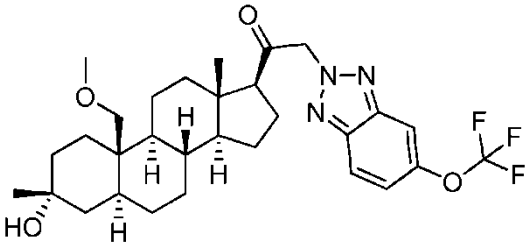
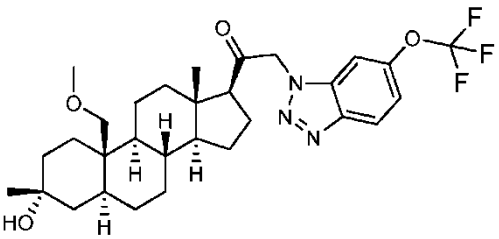
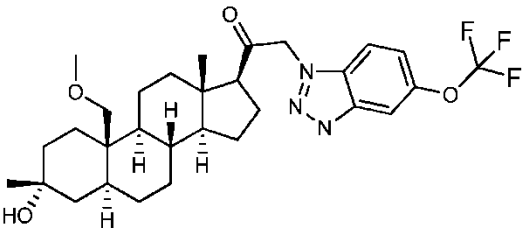
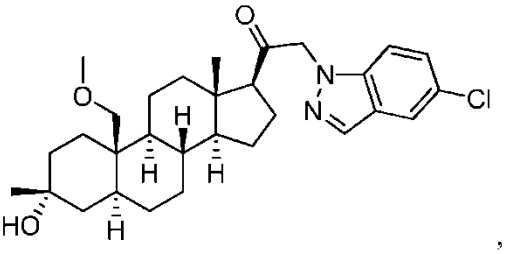
,

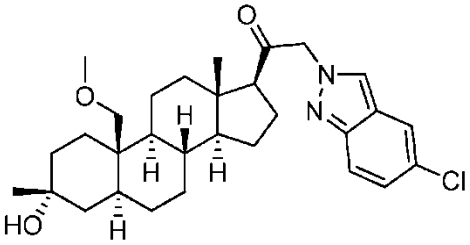
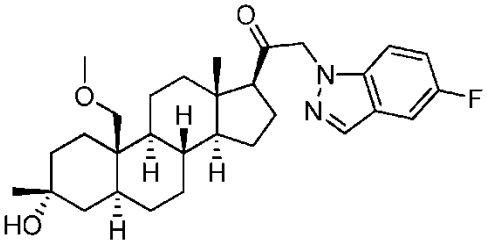
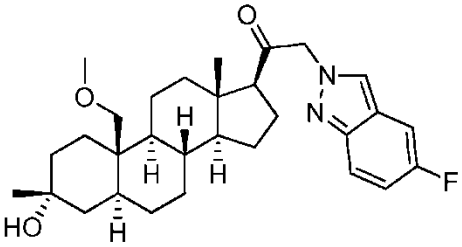
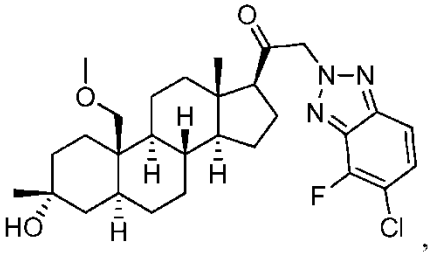
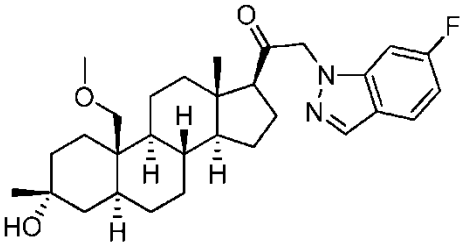
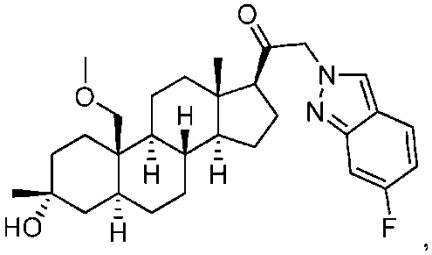
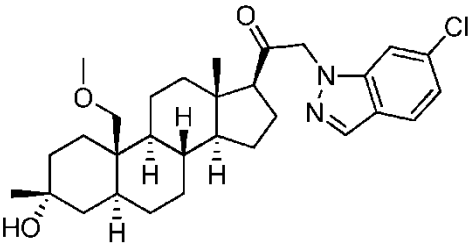
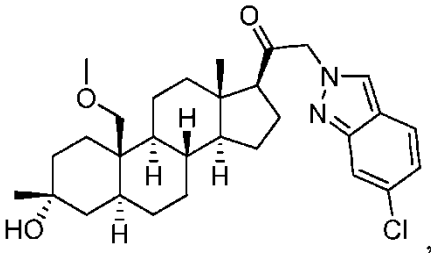
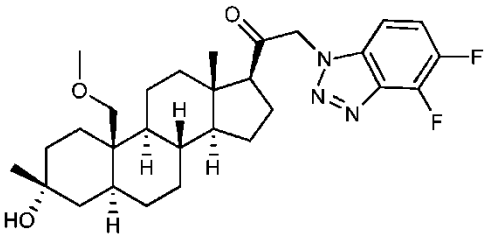
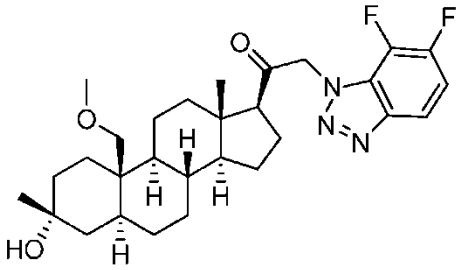
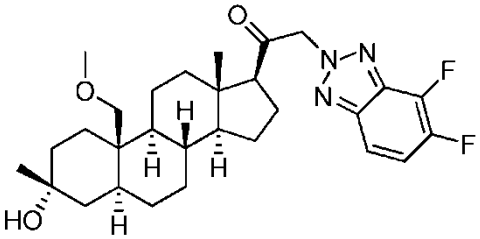
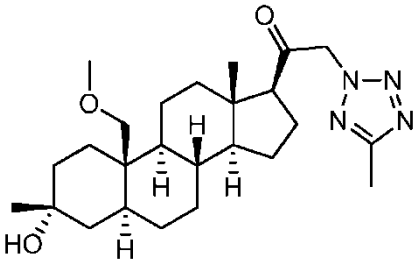

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

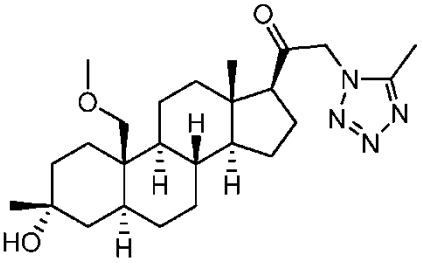
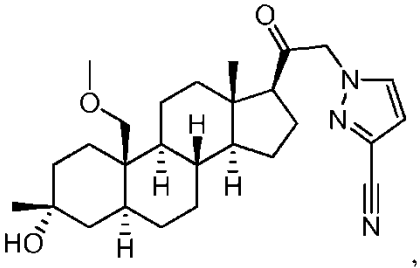
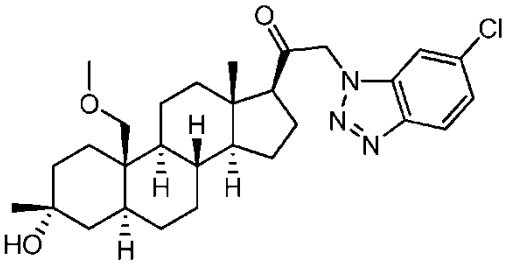
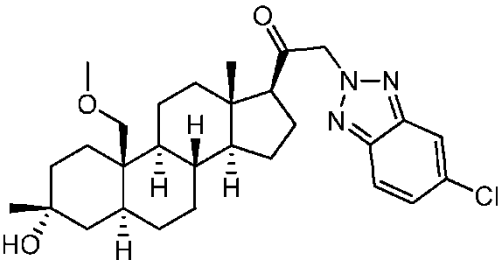
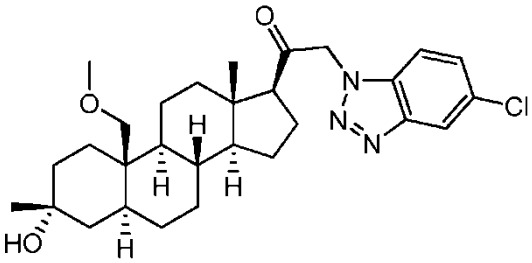
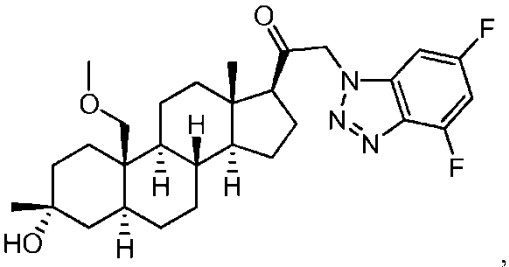
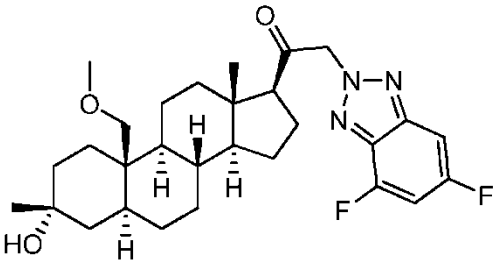
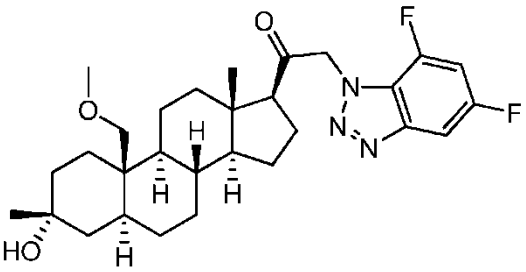
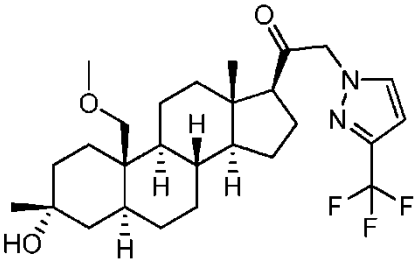
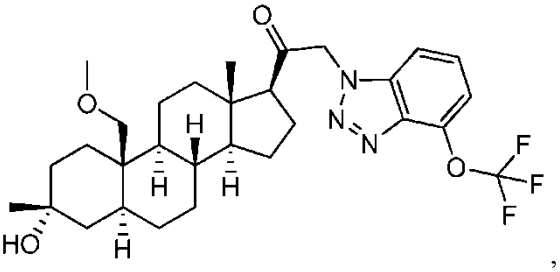
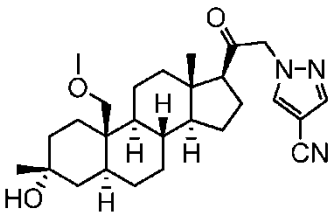
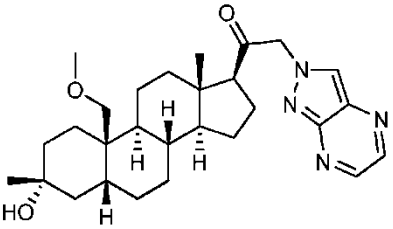
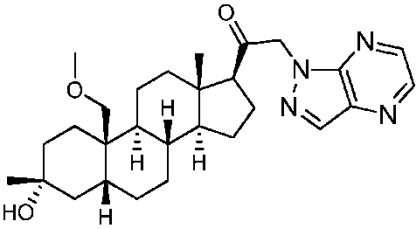

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

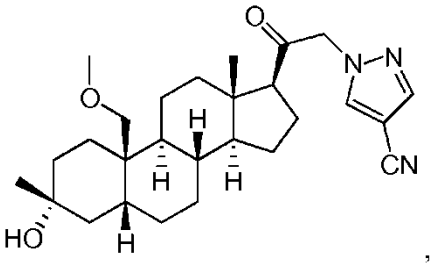
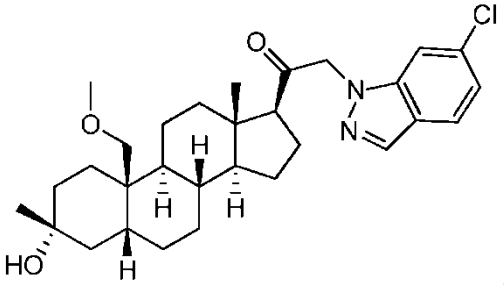
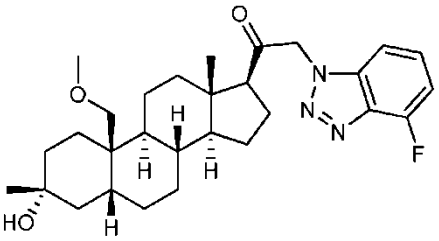
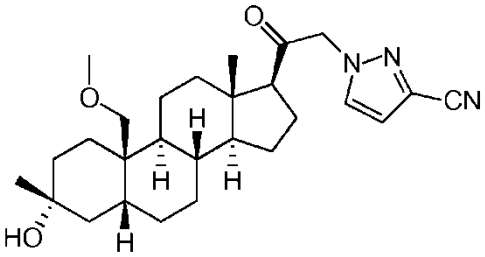
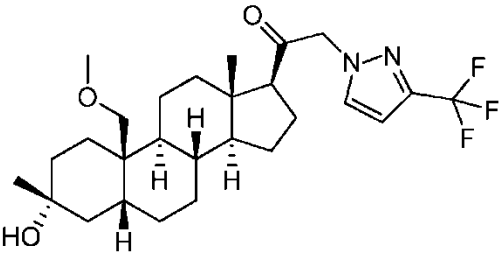
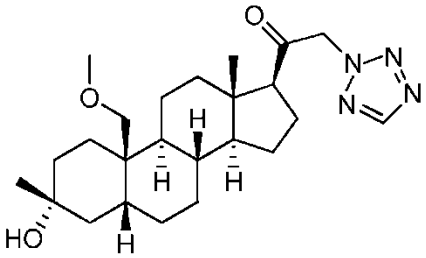
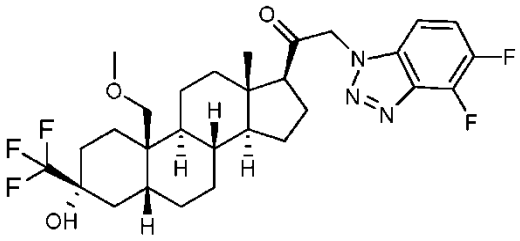
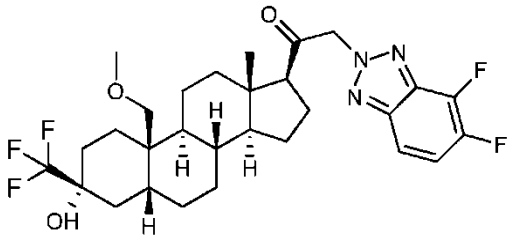
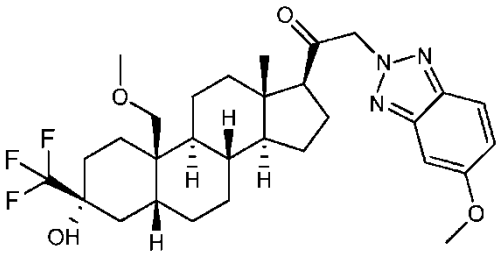
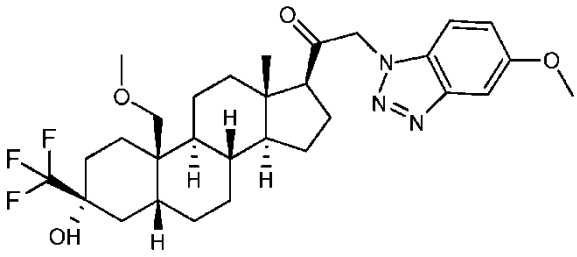
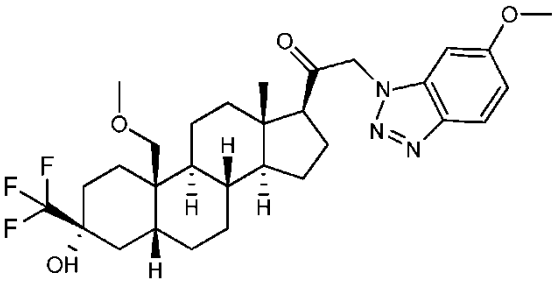
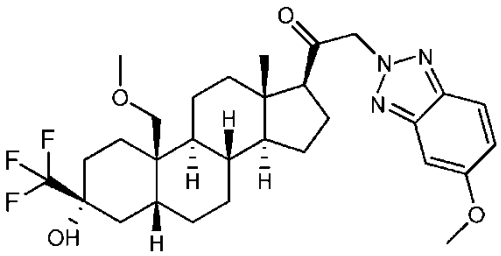

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

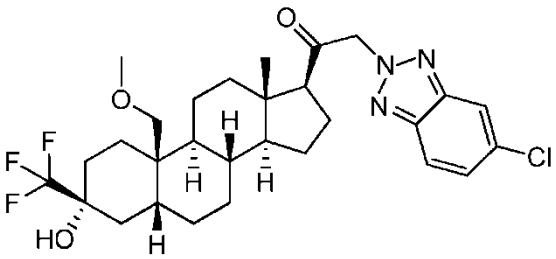
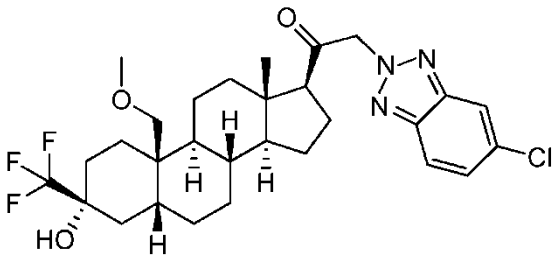
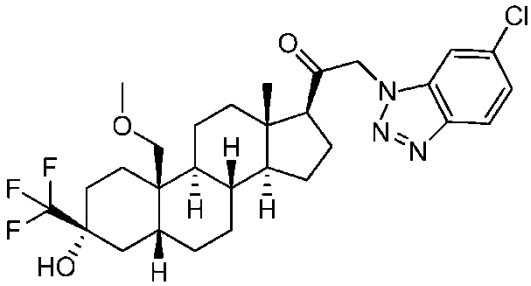
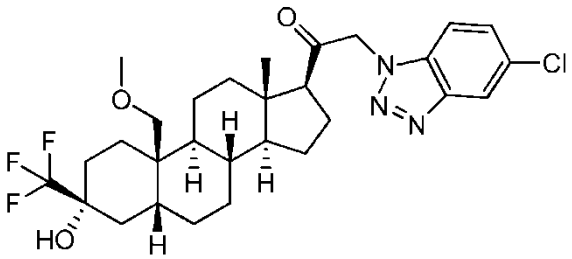
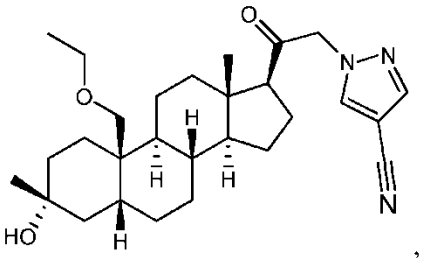
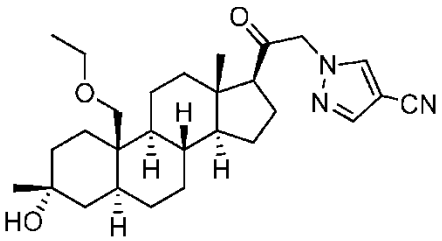
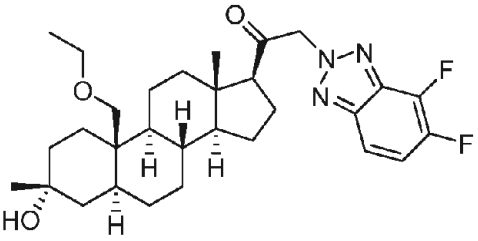
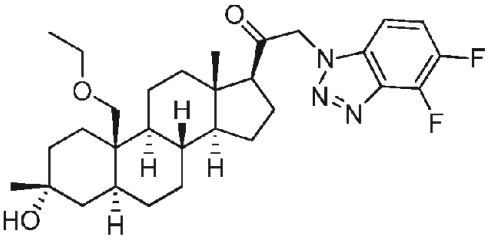

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

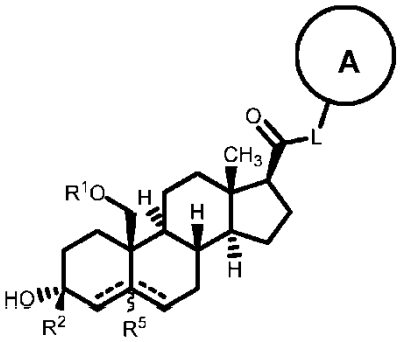

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

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

A es un heterociclilo o heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;

L es $-C(R^3)(R^3)-$, -O-, -S- o $-NR^3-$;
R^1 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, carbociclilo o heterociclilo;
R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;
cada R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;
R^5 está ausente o es hidrógeno; y

$\overset{------}{\text{——}}$ representa un enlace simple o doble, en la que

cuando uno de $\overset{------}{\text{——}}$ es un doble enlace, el otro $\overset{------}{\text{——}}$ es un enlace sencillo; y
cuando uno de los $\overset{------}{\text{——}}$ es un doble enlace, R^5 está ausente;

para su uso en

a) inducir sedación y/o anestesia en un sujeto;
b) tratar el ataque en un sujeto; o
c) tratar la epilepsia o el estado epiléptico en un sujeto.