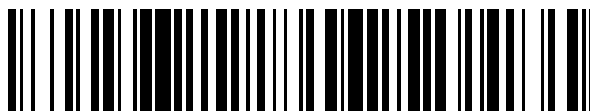


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 434**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00	(2006.01) <i>C07J 21/00</i>	(2006.01)
C07J 3/00	(2006.01) <i>C07J 31/00</i>	(2006.01)
C07J 7/00	(2006.01) <i>C07J 5/00</i>	(2006.01)
C07J 15/00	(2006.01)	
A61K 31/57	(2006.01)	
A61K 31/573	(2006.01)	
A61K 31/58	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
C07J 1/00	(2006.01)	
C07J 13/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2014 PCT/CN2014/075594**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14169833**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014 E 14785712 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2986623**

54 Título: **Esteroides C21-n-pirazolilo 19-nor C3,3-disustituídos y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

17.04.2013 WO PCT/CN2013/074323

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

16.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOTELLA, GABRIEL MARTINEZ;
HARRISON, BOYD L.;
ROBICHAUD, ALBERT JEAN;
SALITURO, FRANCESCO G. y
BERESIS, RICHARD THOMAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 709 434 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 C21-n-pirazolilo 19-nor C3,3-disustituidos y métodos de uso de los mismos

5 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 convulsiones y que 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 tiene 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 iónico (K^+ , Na^+ , Cl^- , aniones orgánicos) a través de la membrana semipermeable neuronal. Los neurotransmisores se almacenan en las vesículas presinápticas y se liberan bajo la influencia de potenciales de acción neuronales. Cuando se liberan en la hendidura sináptica, un transmisor químico excitador, tal como acetilcolina, causará despolarización de la membrana (cambio de potencial de -70 mV a -50 mV). Este efecto está mediado por receptores nicotínicos postsinápticos que son estimulados por la acetilcolina para aumentar la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ . El potencial de membrana reducido estimula la excitabilidad neuronal en forma de un potencial de acción postsináptico.

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 sobre la excitabilidad del cerebro debido a que hasta un 40 % de las neuronas en el cerebro utilizan GABA como neurotransmisor. GABA regula la excitabilidad de las neuronas individuales regulando 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 dentro de la célula. Un incremento intracelular en los niveles de este anión causa hiperpolarización del potencial transmembrana, haciendo a la neurona menos susceptible a los estímulos excitadores (es decir, reduce la excitabilidad de las neuronas). En otras palabras, cuanto mayor sea la concentración de iones cloruro en la neurona, menor será la excitabilidad del cerebro (el nivel de excitación).

Está bien documentado que el GRC es responsable en la mediación de la ansiedad, la actividad convulsiva 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 terapéuticos útiles interactuando con sitios reguladores específicos en el GRC.

La evidencia acumulada ha indicado ahora que, además del sitio de unión de benzodiazepinas y barbitúricos, el GRC contiene un sitio distinto para esteroides neuroactivos (Lan, N. C. *et al.*, *Neurochem. Res.* 16: 347-356 (1991)).

Los esteroides neuroactivos pueden existir de forma endógena. Los esteroides neuroactivos endógenos más potentes son pregnan-20-ona 3α -hidroxi-5-reducida y pregnan-20-ona 3α -21-dihidroxi-5-reducida, metabolitos de los esteroides hormonales progesterona y desoxicorticosterona, respectivamente. La habilidad 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 profundos efectos 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 del inicio de la menstruación. La recurrencia mensual de ciertos síntomas físicos antes del inicio de la menstruación también ha sido bien documentada. Estos síntomas, que se han asociado con el síndrome premenstrual (PMS), incluyen estrés, ansiedad y migrañas (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2ª edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Los sujetos con PMS tienen una recurrencia mensual de síntomas que están presentes antes de la menstruación y se ausentan después de la menstruación.

De forma similar, una reducción en la progesterona también se ha relacionado temporalmente con un incremento en la frecuencia de ataques en mujeres epilépticas, es decir, epilepsia catamenial (Laidlaw, J., *Lancet*, 1235-1237 (1956)). Se ha observado una relación más directa con una reducción en los metabolitos de progesterona (Roszczewska *et al.*, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49: 47-51 (1986)). Además, para sujetos con epilepsia de pequeño mal primaria generalizada, 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 encontrado que el esteroide desoxicorticosterona es efectivo para tratar sujetos con ausencias epilépticas relacionadas con sus ciclos menstruales (Aird, R. B. y Gordan, G., *J. Amer. Med. Soc.* 145: 715-719 (1951)).

Un síndrome relacionado también con niveles bajos de progesterona es la depresión posparto (PND). Inmediatamente después del nacimiento, los niveles de progesterona disminuyen dramáticamente, lo que conduce al inicio del PND. Los síntomas del PND varían desde depresión leve hasta psicosis que requiere hospitalización. El PND también está asociado con ansiedad severa e irritabilidad. La depresión asociada a PND no es susceptible a tratamiento con los

antidepresivos clásicos y la mujeres que sufren PND muestran una mayor incidencia de PMS (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2ª edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

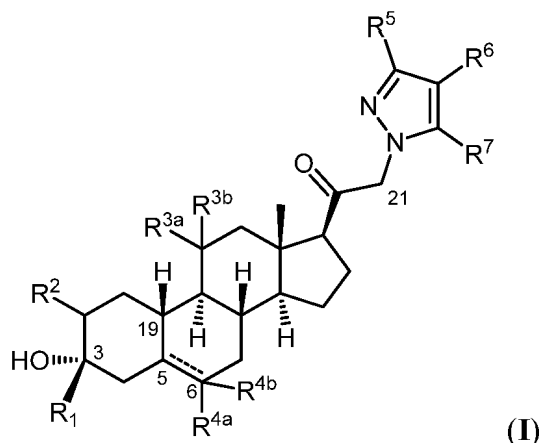
5 En conjunto, estas observaciones implican un papel crucial de la progesterona y la desoxicorticosterona y más específicamente sus metabolitos en la regulación homeostática de la excitabilidad del cerebro, lo que se manifiesta como un aumento de la actividad de los ataques o los síntomas asociados con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

20 Tanto el documento US-A-5.939.545 como el documento WO-A-98/05337 divulgan compuestos de pregnano sustituidos con 21-pirazol-1-ilo con actividad neurológica. 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 las enfermedades relacionadas con el CNS. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento están dirigidos a este fin.

Sumario de la invención

25 La presente invención se basa, en parte, en el deseo de proporcionar nuevos compuestos 19-nor (es decir, desmetilo C19), por ejemplo, relacionados con la progesterona, la desoxicorticosterona y sus metabolitos, con buena potencia, propiedades farmacocinéticas (PK), biodisponibilidad oral, formulabilidad, estabilidad, seguridad, depuración y/o metabolismo. Una característica clave de los compuestos como se describe en el presente documento es la disustitución en la posición C3 (por ejemplo con un sustituyente que es un resto hidroxilo 3 α). Los inventores prevén que la disustitución en C-3 eliminará el potencial de oxidación del resto hidroxilo a la cetona, evitará el metabolismo adicional y reducirá la posibilidad de rutas de eliminación secundarias, tales como la glucuronidación. Los inventores prevén además que el efecto total de la disustitución en C3 debería mejorar los parámetros PK totales y reducir efectos secundarios y toxicidades potenciales, lo cual puede permitir, en determinadas realizaciones, la administración de manera oral y/o de manera crónica. Otra característica clave de los compuestos tal como se describen en el presente documento es la presencia de un hidrógeno en la posición C19 ("19-nor") en vez de un grupo metilo. Los inventores prevén que los compuestos 19-nor, en comparación con sus homólogos de metilo C19, tendrán propiedades físicas mejoradas, tales como solubilidad mejorada. Los inventores prevén un mayor incremento de la solubilidad, por ejemplo, cuando el sistema de anillo AB está en la configuración *cis*.

40 Por lo tanto, en un aspecto, en el siguiente documento se proporcionan esteroides C21-pirazolilo 19-nor C3,3-disustituidos de fórmula (I):



45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; donde:

= representa un enlace simple o doble;

R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi o uno o dos grupos halo (por ejemplo, flúor);

50 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbocicilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir u -OR^{A2}, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo

C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir;

R^{3a} es hidrógeno u -OR^{A3}, en donde R^{A3} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir y R^{3b} es hidrógeno;

o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O);

cada vez que aparecen R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir o halógeno, siempre que el ---- entre C5 y C6 sea un enlace sencillo, entonces cada uno de los hidrógenos en C5 y R^{4a} se proporciona independientemente en la configuración *alfa* o *beta* y R^{4b} está ausente;

cada vez que aparecen R⁵, R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -OC(=O)R^{GA}, -OC(=O)OR^{GA}, -C(=O)N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, -OC(=O)N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}, -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})S(=O)₂R^{GA}, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir o heterociclilo de 3- a 6- miembros sustituido o sin sustituir; y

al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br), NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, haloalquilo, por ejemplo CF₃), en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂-sustituido o sin sustituir; y cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3- a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, un grupo protector de oxígeno cuando se une a oxígeno, grupo protector de nitrógeno cuando se une a nitrógeno, o se toman juntos dos grupos R^{GA} con los átomos intervinientes para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

Los esteroides de fórmula (I), sus subgéneros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se denominan de forma colectiva 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 eficaz en la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, se proporciona el compuesto de la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas realizaciones, se proporciona el compuesto de la presente invención en una cantidad profilácticamente eficaz.

Los compuestos de la presente invención, tal como se describen en el presente documento, actúan, en determinadas realizaciones, como moduladores de GABA, por ejemplo, afectando al receptor GABA_A de forma tanto positiva como negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (CNS), debido a su capacidad para modular el receptor GABA_A, se espera que dichos compuestos tengan actividad en el CNS.

Por lo tanto, en otro aspecto, se proporcionan los compuestos anteriores para su uso en métodos para tratar un trastorno relacionado con el CNS en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno relacionado con el CNS se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno en el espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognitivo, un trastorno del movimiento, un trastorno de personalidad, un 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, por vía subcutánea, por vía intravenosa o por vía intramuscular. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra de forma crónica.

Otros objetos y ventajas serán aparentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de los siguientes apartados Descripción Detallada, Ejemplos y Reivindicaciones.

Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen a continuación con más detalle. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed., portada interior y los grupos funcionales específicos se definen normalmente como se describe en la misma. Adicionalmente, 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*, 5^a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3^a Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ pretende incluir, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ y C₅₋₆.

Los siguientes términos pretenden tener los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención. Cuando se describe la invención, lo cual puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y dichos compuestos para su uso, los siguientes términos, si están presentes, tienen los significados siguientes, a menos que se indique otra cosa. También debería entenderse que cuando en el presente documento se describe cualquiera de los restos definidos a continuación, puede sustituirse con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir dichos restos sustituidos dentro de su alcance como se expone a continuación. A menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" se define como se expone a continuación. También debería entenderse que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en el presente documento. Los artículos "un" y "una" pueden usarse en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo "un análogo" significa uno análogo o más de un análogo.

"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 C₁₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆", también denominado en el presente documento "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), isobutilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Los ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo alquilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "alquilo sin sustituir") 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 C₁₋₁₀ sin sustituir (por ejemplo, -CH₃). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ sustituido. Las abreviaturas habituales de alquilo incluyen Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃) o i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquileno", "alquenileno" y "alquinileno", se refieren a un radical divalente de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, respectivamente. Cuando se proporciona un intervalo o un número de carbonos para un grupo "alquileno" "alquenileno" y "alquinileno" particular, se entiende que el intervalo o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena lineal de carbono divalente. Los grupos "alquileno", "alquenileno" y "alquinileno" pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se describen en el presente documento.

"Alquileno" se refiere a un grupo alquilo en el que dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente y el cual pueden estar sustituido o sin sustituir. Los grupos alquileno sin sustituir incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), pentileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), hexileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares. Los grupos alquileno sustituidos ejemplares, por ejemplo, sustituidos con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen, pero sin limitación, metileno sustituido (-CH(CH₃)-, -(C(CH₃)₂-), etileno sustituido (-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -(C(CH₃)₂)CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-), propileno sustituido (-CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -(C(CH₃)₂)CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-) y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) y opcionalmente uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) ("alquenilo C₂₋₂₀"). En determinadas realizaciones, el alquenilo no contiene ningún triple enlace. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). 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 C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos

alqueniolo C₂₋₆ incluyen los grupos alqueniolo C₂₋₄ mencionados anteriormente así como penteniolo (C₅), pentadieniolo (C₅), hexeniolo (C₆) y similares. Los ejemplos adicionales de alqueniolo incluyen hepteniolo (C₇), octeniolo (C₈), octatrieniolo (C₈) y similares. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo alqueniolo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "alqueniolo sin sustituir") o sustituido (un "alqueniolo 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 alqueniolo es alqueniolo C₂₋₁₀ sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo alqueniolo es alqueniolo C₂₋₁₀ sustituido.

"Alqueniolo" se refiere a un grupo alqueniolo en el que dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente y el cual puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos alqueniolo divalentes sin sustituir ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenileno (-CH=CH-) y propenileno (por ejemplo -CH=CHCH₂-, -CH₂-CH=CH-). Los grupos alqueniolo sustituidos ejemplares, por ejemplo, sustituidos con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen, pero no se limitan a, etileno sustituido (-C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-), propileno sustituido (por ejemplo, -C(CH₃)=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH(CH₃)-, -CH=CHC(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-C(CH₃)=CH-, -CH₂-CH=C(CH₃)-) y similares.

"Alquiniolo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) y opcionalmente uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) ("alquiniolo C₂₋₂₀"). En determinadas realizaciones, el alquiniolo no contiene ningún doble enlace. En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquiniolo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquiniolo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquiniolo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquiniolo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquiniolo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquiniolo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquiniolo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquiniolo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquiniolo tiene 2 átomos de carbono ("alquiniolo C₂"). El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquiniolo C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alqueniolo C₂₋₆ incluyen los grupos alqueniolo C₂₋₄ mencionados anteriormente así como penteniolo (C₅), hexeniolo (C₆) y similares. Los ejemplos adicionales de alquiniolo incluyen hepteniolo (C₇), octeniolo (C₈) y similares. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo alquiniolo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "alquiniolo sin sustituir") o sustituido (un "alquiniolo 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 alquiniolo es alquiniolo C₂₋₁₀ sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo alquiniolo es alquiniolo C₂₋₁₀ sustituido.

"Alquiniolo" se refiere a un grupo alquiniolo lineal en el que dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente y el cual puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos alquiniolo divalentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenileno sustituido o sin sustituir, propenileno sustituido o sin sustituir y similares.

El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, el cual comprende 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) dentro de la cadena principal, donde el uno o más heteroátomos se inserta entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono principal y/o uno o más heteroátomos se insertan entre un átomo de carbono y la molécula principal, es decir, entre el punto de unión. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C₂₋₆"). A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo heteroalquilo está independientemente sin sustituir (un "heteroalquilo sin sustituir") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C₁₋₁₀ sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C₁₋₁₀ sustituido.

El término "heteroalqueniilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alqueniilo, como se define en el presente documento, el cual comprende además uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo (donde los uno o más heteroátomos se insertan entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono principal y/o uno o más heteroátomos se insertan entre un átomo de carbono y la molécula principal, es decir, entre el punto de unión. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueniilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueniilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueniilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueniilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalqueniilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueniilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueniilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 heteroátomo ("heteroalqueniilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueniilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueniilo C₂₋₆"). A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo heteroalqueniilo está independientemente sin sustituir (un "heteroalqueniilo sin sustituir") o sustituido (un "heteroalqueniilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalqueniilo es un heteroalqueniilo C₂₋₁₀. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalqueniilo es un heteroalqueniilo C₂₋₁₀ sustituido.

El término "heteroalquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquinilo, como se define en el presente documento, el cual comprende además uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo (donde los uno o más heteroátomos se insertan entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono principal y/o uno o más heteroátomos se insertan entre un átomo de carbono y la molécula principal, es decir, entre el punto de unión. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalquinilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquinilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquinilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 heteroátomo ("heteroalquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquinilo C₂₋₆"). A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo heteroalquinilo está independientemente sin sustituir (un "heteroalquinilo sin sustituir") o sustituido (un "heteroalquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un heteroalquinilo C₂₋₁₀ sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un heteroalquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

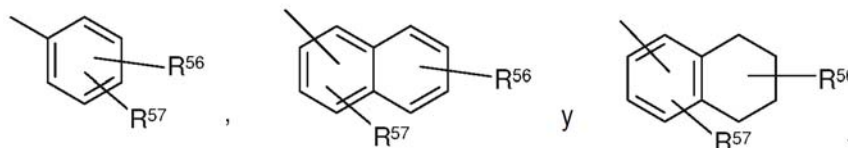
Tal como se utilizan en el presente documento, "alquileno", "alqueniilo", "alquinileno", "heteroalquileno", "heteroalqueniilo" y "heteroalquinileno", se refieren a un radical divalente de un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo, grupo heteroalquilo, heteroalqueniilo y heteroalquinilo respectivamente. Cuando se proporciona un intervalo o un número de carbonos para un grupo "alquileno" particular, "alqueniilo", "alquinileno", "heteroalquileno", "heteroalqueniilo" o "heteroalquinileno" particular, se entiende que el intervalo o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena lineal de carbono divalente. Los grupos "alquileno", "alqueniilo", "alquinileno", "heteroalquileno", "heteroalqueniilo" y "heteroalquinileno" pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes tal como se describe en el presente documento.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n + 2$ monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica), que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C₆"; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₀"; por ejemplo, naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₄"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillo donde el anillo arilo, como se define anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico donde 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 arilo. Los grupos arilo habituales incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseneno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno,

ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadena, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. En particular los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique otra cosa, cada vez que aparece un grupo arilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "arilo sin sustituir") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sustituido.

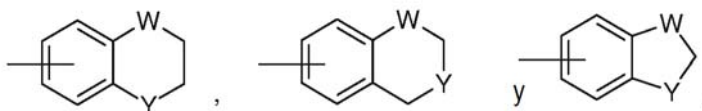
En determinadas realizaciones, un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈ y amino.

Los ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



donde uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y al menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ se selecciona cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, heterociclilo de 4-10 miembros, alcanilo, alcoxi C₁₋₈, heteroarilo, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalquilo, COOarilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹S-alquilo, SOalquilo, SO₂alquilo, Sarilo, SOarilo, SO₂arilo; o R⁵⁶ y R⁵⁷ pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos), que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo N, O o S. R⁶⁰ y R⁶¹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido.

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



donde cada W se selecciona entre C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O y S; y cada Y se selecciona entre carbonilo, NR⁶⁶, O y S; y R⁶⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

"Arilo condensado" se refiere a un arilo que tiene dos de sus carbonos en el anillo en común con un segundo anillo arilo o heteroarilo o con un anillo heterociclilo o carbociclilo.

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

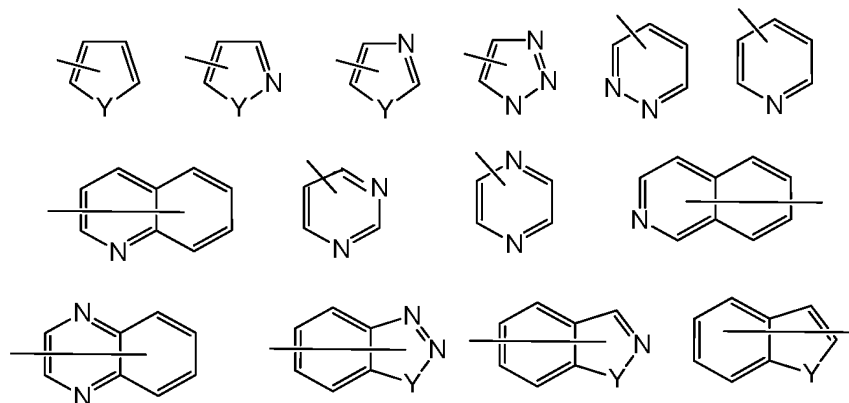
"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n + 2 monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 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 en el anillo designa el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo (arilo o heteroarilo) condensado. Los grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, es decir, o el anillo que lleva un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, proporcionados en el sistema del anillo aromático, en el

que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, proporcionados en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, proporcionados en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "heteroarilo sin sustituir") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 14 miembros sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 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. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizínilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



donde cada Y se selecciona entre carbonilo, N, NR⁶⁵, O y S; y R⁶⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

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

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Los grupos carbociclilo C₃₋₆ ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₈ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₆ mencionados anteriormente así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo

(C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo o es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo espiro, puenteado o condensado tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillo donde el anillo carbocíclico, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos heteroarilo o arilo donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos continua para designar el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "carbociclilo sin sustituir") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ mencionados anteriormente así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ mencionados anteriormente así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo cicloalquilo está independientemente sin sustituir (un "cicloalquilo sin sustituir") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido.

"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 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 entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3 a 10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo también puede ser o monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo espiro, puenteado o condensado tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente saturado. Los sistemas de anillo bicíclico heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillo donde 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 el 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, donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en estos casos, el número de miembros en el anillo sigue designando el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo heterociclilo. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece el heterociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "heterociclilo sin sustituir") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3 a 10 miembros sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido.

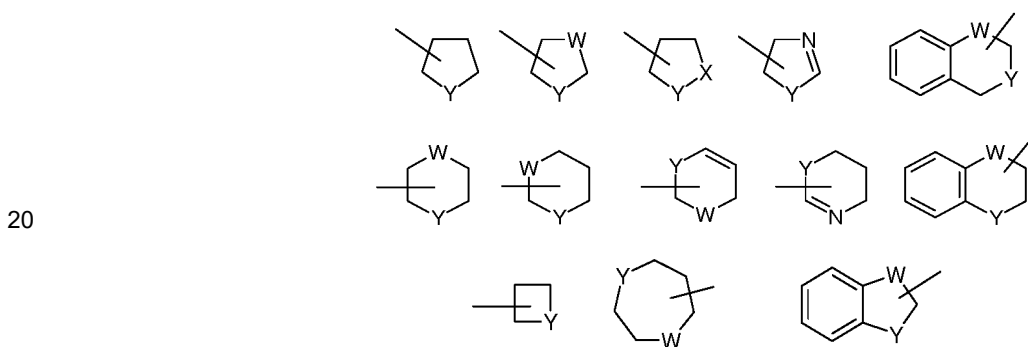
En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 10 miembros que tienen átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio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

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tierenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los 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 grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los 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 que contienen un heteroátomo condensados a un anillo arilo C₆ (también denominado en el presente documento 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 denominado en el presente documento como un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

En los siguientes ejemplos ilustrativos se muestran ejemplos particulares de grupos heterociclilo:



donde cada W se selecciona entre CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O y S; y cada Y se selecciona entre NR⁶⁷, O y S; y R⁶⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 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, alcocarbonilo, alcocarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (carbamoilo o amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo y -S(O)₂-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, lactama y derivados de urea.

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

"Acilo" se refiere a un radical -C(O)R²⁰, donde R²⁰ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino 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. "Alcanoilo" es un grupo acilo donde R²⁰ es un grupo distinto de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo (-CHO), acetilo (-C(=O)CH₃), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo (-C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-C(=O)CH₂Ph), -C(O)-alquilo C₁-C₈, -C(O)-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -C(O)-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4. En determinadas realizaciones, R²¹ es alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

"Acilamino" se refiere a un radical -NR²²C(O)R²³, donde cada vez que aparecen R²² y R²³ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino 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, o R²² es un grupo protector de amino. Los grupos "acilamino" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los grupos "acilamino" ejemplares particulares son -NR²⁴C(O)-alquilo C₁-C₈, -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a

4 y cada R²⁴ representa independientemente H o alquilo C₁-C₈. En determinadas realizaciones, R²⁵ es H, alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ o hidroxilo; y R²⁶ es H, alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo; siempre que al menos uno de R²⁵ y R²⁶ es distinto de H.

"Aciloxi" se refiere a un radical -OC(O)R²⁷, donde R²⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino 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 no se limitan a, formilo, aceto, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzilo y bencilcarbonilo. En determinadas realizaciones, R²⁸ es alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo.

"Alcoxi" se refiere al grupo -OR²⁹ donde R²⁹ es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino 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. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *tert*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir con entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

En determinadas realizaciones, R²⁹ es un grupo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado entre el grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C₆-C₁₀, ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxilo, 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 no se limitan a, -O-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -O-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -O-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4 cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede él mismo sustituirse por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. Los grupos de "alcoxi sustituido" ejemplares particulares son -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂Ph, -OCH₂-ciclopropilo, -OCH₂CH₂OH y -OCH₂CH₂NMe₂.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere a un grupo amino de la fórmula -N(R³⁸)₂ donde R³⁸ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino 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, donde al menos uno de R³⁸ no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, cada R³⁸ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alqueno C₃-C₈, alquino C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros o cicloalquilo C₃-C₁₀; o alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; alqueno C₃-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; alquino C₃-C₈, sustituido con halo o hidroxilo o -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) o -(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ o hidroxilo; o ambos grupos R³⁸ se unen para formar un grupo alqueno.

Los grupos "amino sustituido" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -NR³⁹-alquilo C₁-C₈, -NR³⁹-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -NR³⁹-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NR³⁹-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -NR³⁹-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R³⁹ representa independientemente H o alquilo C₁-C₈; y cualquier grupo alquilo presente, puede él mismo sustituirse por halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo presente, puede él mismo sustituirse por alquilo C₁-C₄ sin sustituir, halo, alcoxi C₁-C₄ sin sustituir, haloalquilo C₁-C₄ sin sustituir, hidroxialquilo C₁-C₄ sin sustituir o haloalcoxi C₁-C₄ sin sustituir o hidroxilo. 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 definen a continuación. Amino sustituido abarca grupos tanto amino monosustituidos como amino disustituidos.

"Azido" se refiere al radical -N₃.

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

5 "Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical $-C(O)N(R^{62})_2$ en donde cada R^{62} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino 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, donde 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} , aralquilo, heteroaralquilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros; o alquilo C_1-C_8 sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , aralquilo, heteroaralquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 o hidroxilo; con la condición de que al menos un R^{62} sea distinto de H.

15 Los grupos "carbamoilo sustituido" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, $-C(O)NR^{64}$ -alquilo C_1-C_8 , $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-C(O)NR^{64}-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4, cada R^{64} representa independientemente H o alquilo C_1-C_8 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede él mismo sustituirse por alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo.

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

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

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

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

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

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

35 "Heterociclalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido con un grupo heterociclilo. Los grupos heterociclalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo y similares.

40 "Cicloalqueno" se refiere a un grupo carbociclilo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillos puenteados y condensados y que tienen al menos uno y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Dichos grupos cicloalqueno incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo individual tales como ciclohexeno, ciclopenteno, ciclopropeno y similares.

45 "Cicloalqueno condensado" se refiere a un cicloalqueno que tiene dos de sus átomos de carbono en el anillo en común con un segundo anillo aromático o alifático y que tiene su insaturación olefínica localizada para impartir aromaticidad al anillo cicloalqueno.

50 "Etileno" se refiere a $-(C-C)-$ sustituido o sin sustituir.

"Etenilo" se refiere a $-(C=C)-$ sustituido o sin sustituir.

"Etilino" se refiere a $-(C=C)-$.

55 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, aunque no de forma limitativa, 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-alquilo piperazinas tales como N-metil piperazina. Los ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

60 "Tioacetato" se refiere al grupo $=S$.

65 Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en el presente documento, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupo alquilo "sustituido" o "sin sustituir", alqueno "sustituido" o "sin sustituir", alquino "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"). 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) se sustituye con un sustituyente permitido, 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" incluye la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que se traduce en la formación de 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.

Entre los sustituyentes de átomos de carbono a modo de ejemplo se incluyen, pero no se limitan a, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NeCO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(O)R^{aa} por ejemplo, -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, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

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

cada vez que aparece R^{aa}, independientemente, se selecciona de entre alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

cada vez que aparece 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, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

cada vez que aparece R^{cc}, independientemente, se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

cada vez que aparece R^{dd}, independientemente, se selecciona entre halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(O)R^{ee}, por ejemplo, -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 C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} o dos sustituyentes R^{dd} geminales pueden unirse para formar =O o =S;

cada vez que aparece R^{ee}, independientemente, se selecciona de entre alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros y heteroarilo de 3 a 10 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alqueno, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg};

5 cada vez que aparece R^{ff}, independientemente, se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; y

10 cada vez que aparece R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)X⁻, -NH₃X⁻, -N(Oalquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂ alquilo C₁₋₆, -SO₂Oalquilo C₁₋₆, -OSO₂ alquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃-C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)Salquilo C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales pueden unirse para formar =O o =S; donde X⁻ es un contraión.

25 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⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, SO₄²⁻ iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, benenosulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftalen-2-sulfonato, ácido 5-sulfonato naftalen-1-sulfónico, ácido 2-sulfonato etan-1-sulfónico y similares) e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

30 Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o sin sustituir según lo permita la valencia e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros. En el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se han definido anteriormente.

40 Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con más detalle en los apartados de Descripción detallada, Ejemplos y reivindicaciones. La presente invención no pretende limitarse de ninguna manera por la lista de sustituyentes ejemplares anterior.

45 Otras definiciones

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19. Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, sales de amonio y N+(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales

incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

5 Un "sujeto" al cual se contempla la administración incluye, aunque sin limitación, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, bebé, niño, adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, un adulto de mediana edad o un adulto geriátrico)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero tal como primates (por ejemplo, monos cinomolgo y 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 10 "sujeto" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

Enfermedad, trastorno y afección se usan de manera intercambiable en el presente documento.

15 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto padece la enfermedad, trastorno o condición específica, lo cual 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 ocurre antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección específica ("tratamiento profiláctico").

20 En general, la "cantidad eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos habituales en la técnica, la cantidad eficaz 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, la salud y el estado del sujeto. Una cantidad eficaz abarca el tratamiento terapéutico y el profiláctico.

25 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" 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, el trastorno o la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa a una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, el trastorno o la afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o afección o que mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

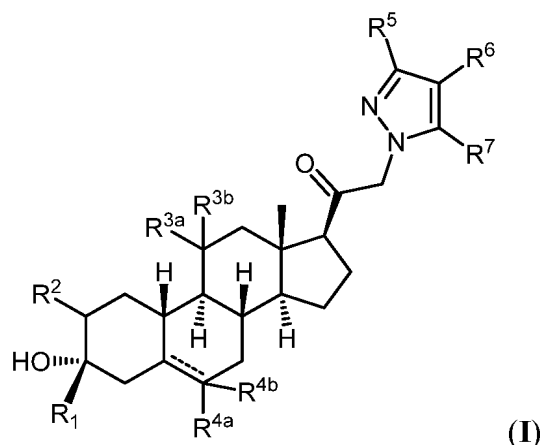
35 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, en solitario o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, el trastorno o la afección. La expresión 40 "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Breve descripción de los dibujos

45 Las figuras 1 a 52 representan espectros de RMN ¹H representativos de compuestos ejemplares descritos en el presente documento.

Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

50 Como se describe en el presente documento, la presente invención proporciona esteroides neuroactivos C21-pirazolilo 19-nor C3,3-di-sustituídos de fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
donde:

5

----- representa un enlace simple o doble;

R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi o uno o dos grupos halo (por ejemplo, flúor);

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir u -OR^{A2}, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir;

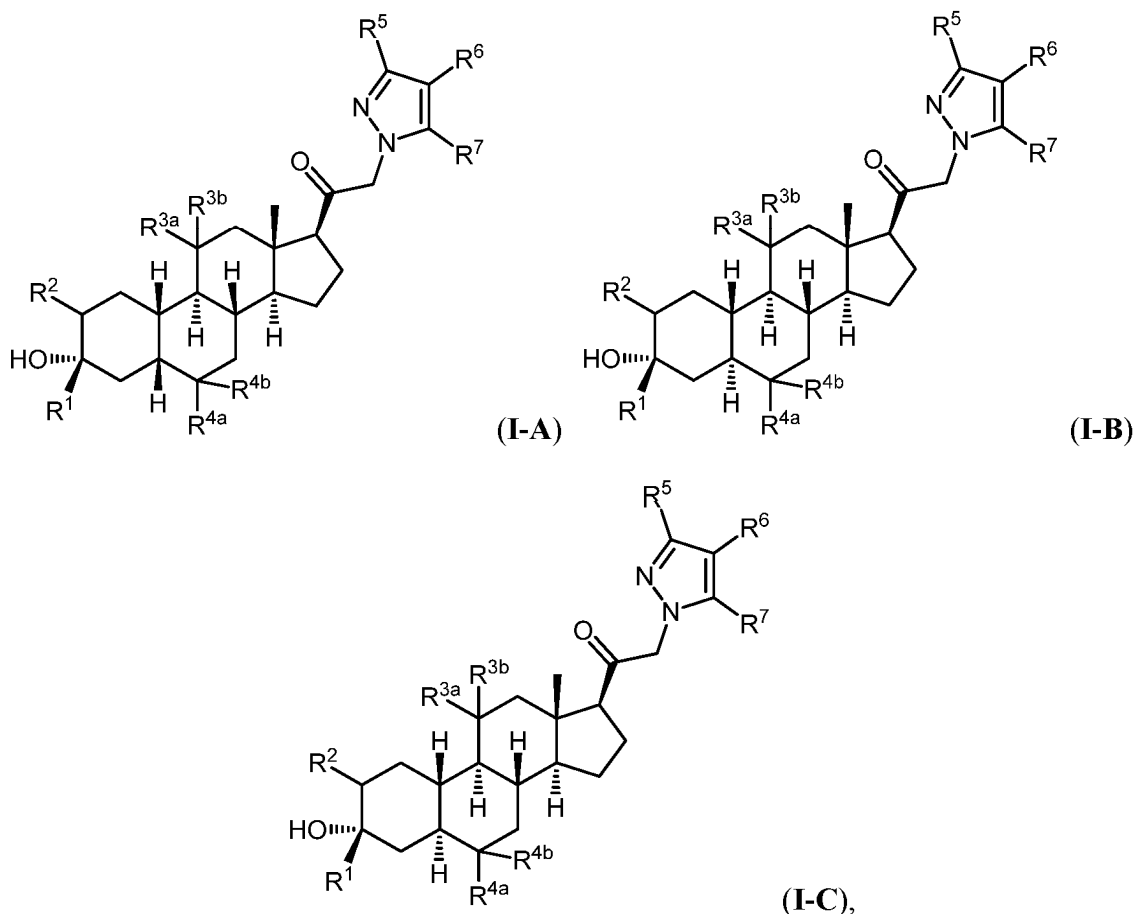
R^{3a} es hidrógeno u -OR^{A3}, en donde R^{A3} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O);

15 cada vez que aparecen R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir o halógeno, siempre que el ----- entre C5 y C6 sea un enlace sencillo, entonces cada uno de los hidrógenos en C5 y R^{4a} se proporciona independientemente en la configuración *alfa* o *beta* y R^{4b} está ausente;

20 cada vez que aparecen R⁵, R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -OC(=O)R^{GA}, -OC(=O)OR^{GA}, -C(=O)N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, -OC(=O)N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}, -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})S(=O)₂R^{GA}, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir o heterociclilo de 3- a 6- miembros sustituido o sin sustituir; y

25 al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br), NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, haloalquilo, por ejemplo CF₃), en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir; y cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, un grupo protector de oxígeno cuando se une a oxígeno, grupo protector de nitrógeno cuando se une a nitrógeno, o se toman juntos dos grupos R^{GA} con los átomos intervinientes para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

35 Se entiende que, en base a la descripción anteriormente mencionada, esos esteroides de fórmula (I) abarcan esteroides neuroactivos 19-nor 3,3-disustituidos en los que el sistema de anillos A/B del compuesto es *cis* (según se proporciona en la fórmula (I-A), en los que el sistema de anillos A/B del compuesto es *trans* (según se proporciona en la fórmula (I-B) y en los que el anillo B del compuesto comprende un doble enlace C5-C6 (según se proporciona en la fórmula (I-C)):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

Grupo R^1

10

Los grupos alquilo C_{1-6} R^1 ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo (C_1) sin sustituir, 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), n-hexilo (C_6), alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos flúor (por ejemplo, $-CH_2F$, CHF_2 o difluoroetilo), alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos grupos cloro (por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$) y alquilo C_{1-6} sustituido con grupos alcoxi (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$ y $-CH_2OCH_2CH_3$). En determinadas realizaciones, R^1 es Me, Et, n-Pr, n-Bu, i-Bu, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, difluoroetilo, metoximetilo, metoxietilo o etoximetilo.

15

En determinadas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-3} sin sustituir, por ejemplo, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$.

20

En determinadas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos átomos de flúor; por ejemplo, R^1 es $-CH_2F$ o $-CHF_2$.

25

En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_2OR^{A1}$, por ejemplo, en donde R^{A1} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$, por ejemplo, para proporcionar un grupo R^1 de fórmula $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$.

30

Grupos $-----$, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b}

35

Como se define en general en el presente documento, R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquino C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir u $-OR^{A2}$, donde R^{A2} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquino C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir.

En determinadas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^2 es halógeno, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, R^2 es flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halo (por ejemplo, bromo, cloro, flúor (es decir, para proporcionar un grupo R^2 de fórmula $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$)) o $-OR^{A2}$. En determinadas realizaciones,

5 R^{A2} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$, es decir, para proporcionar un grupo R^2 de fórmula $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ u $-OCH_2CH_2CH_3$. En determinadas realizaciones, R^2 es alqueno C_{2-6} sustituido o sin sustituir, En determinadas realizaciones, R^2 es alquino C_{2-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquino C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquino C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquino C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquino C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, carbociclilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es ciclopropilo sustituido o sin sustituir o ciclobutilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ o ciclopropilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es $-OR^{A2}$. En determinadas realizaciones, R^{A2} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{A2} es alquilo sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{A2} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$, es decir, para proporcionar un grupo R^2 de fórmula $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ u $-OCH_2CH_2CH_3$. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*.

20 Como se define en general en el presente documento, R^{3a} es hidrógeno u $-OR^{A3}$, en donde R^{A3} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alqueno C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquino C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo ($=O$).

En determinadas realizaciones, ambos R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno.

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

25 En determinadas realizaciones, R^{3a} es $-OR^{A3}$ y R^{3b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es $-OR^{A3}$, R^{3a} está en la configuración *alfa* o *beta*. En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es $-OR^{A3}$, R^{3a} está en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es $-OR^{A3}$, R^{3a} está en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, R^{A3} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{A3} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{A3} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$, es decir, para proporcionar un grupo R^{3a} de fórmula $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ u $-OCH_2CH_2CH_3$.

35 Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparecen R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o halógeno, siempre que el $----$ entre C_5 y C_6 sea un enlace sencillo, entonces el hidrógeno en C_5 y R^{4a} se proporcionan cada uno independientemente en la configuración *alfa* o *beta* y R^{4b} está ausente.

40 En determinadas realizaciones, $----$ es un enlace sencillo, al menos uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, $----$ es un enlace sencillo, al menos uno de R^{4a} y R^{4b} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, $----$ es un enlace sencillo, al menos uno de R^{4a} y R^{4b} es alquilo C_1 , por ejemplo, $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, $----$ es un enlace sencillo, al menos uno de R^{4a} y R^{4b} es halógeno, por ejemplo, flúor.

45 En determinadas realizaciones, $----$ es un enlace sencillo y ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, $----$ es un enlace sencillo y ambos de R^{4a} y R^{4b} son independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, $----$ es un enlace sencillo y ambos de R^{4a} y R^{4b} son independientemente alquilo C_1 , por ejemplo, $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, $----$ es un enlace sencillo y ambos de R^{4a} y R^{4b} son halógeno, por ejemplo, flúor.

50 En determinadas realizaciones, donde $----$ representa un enlace sencillo, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, donde $----$ representa un enlace sencillo, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*.

60 En determinadas realizaciones, $====$ es un doble enlace y R^{4a} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, $====$ es un doble enlace y R^{4a} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En ciertas realizaciones, $====$ es un doble enlace y R^{4a} es alquilo C_1 , por ejemplo, $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, $====$ es un doble enlace y R^{4a} es halógeno, por ejemplo, flúor.

Grupos R^5 , R^6 y R^7

65 Todos los valores preferidos de R^5 , R^6 y R^7 mencionados en el presente documento están sujetos a la condición de la fórmula de la presente invención, esto es, que de cualquiera de los valores que estos grupos puede asumir, al menos

uno de ellos es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br), NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, haloalquilo, por ejemplo CF₃), en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir.

5 Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparecen R⁵, R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -OC(=O)R^{GA}, -OC(=O)OR^{GA}, -C(=O)N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, -OC(=O)N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}, -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})S(=O)₂R^{GA}, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir o heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir. Asimismo, como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, un grupo protector de oxígeno cuando se une a un oxígeno, grupo protector de nitrógeno cuando se une a un nitrógeno, o se toman juntos dos grupos R^{GA} con los átomos intervinientes para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir (por ejemplo alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir, alquilo C₂₋₃ sustituido o sin sustituir, alquilo C₃₋₄ sustituido o sin sustituir, alquilo C₄₋₅ sustituido o sin sustituir o alquilo C₅₋₆ sustituido o sin sustituir), arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, cada vez que aparece R^{GA} es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, o fenilo sustituido o sin sustituir.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, al menos dos de R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno. En determinadas realizaciones, todos los R⁵, R⁶, y R⁷ son hidrógeno para proporcionar un pirazolilo sin sustituir.

De acuerdo con la presente invención, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es un sustituyente no hidrógeno. Tal como se utilizan en el presente documento, un "sustituyente no hidrógeno" R⁵, R⁶, y R⁷ significa que R⁵, R⁶, y R⁷ no son hidrógeno, pero son cualquiera de halógeno, -NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es halógeno, por ejemplo, flúor, bromo, yodo o cloro. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es halógeno. En determinadas realizaciones, R⁵ es halógeno, por ejemplo, flúor, bromo, yodo o cloro. En determinadas realizaciones, R⁶ es halógeno, por ejemplo, flúor, bromo, yodo o cloro. En determinadas realizaciones, R⁷ es halógeno, por ejemplo, flúor, bromo, yodo o cloro. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -NO₂. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -NO₂. En determinadas realizaciones, R⁵ es -NO₂. En determinadas realizaciones, R⁶ es -NO₂. En determinadas realizaciones, R⁷ es -NO₂.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -CN. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -CN. En determinadas realizaciones, R⁵ es -CN. En determinadas realizaciones, R⁶ es -CN. En determinadas realizaciones, R⁷ es -CN.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -OR^{GA}, por ejemplo, en donde R^{GA} es -CH₃ o CF₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -OR^{GA}, por ejemplo, -OCH₃ o -OCF₃. En determinadas realizaciones, R⁵ es -OR^{GA}, por ejemplo, -OCH₃ o -OCF₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -OR^{GA}. En determinadas realizaciones, R⁷ es -OR^{GA}, por ejemplo, -OCH₃ o -OCF₃.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -N(R^{GA})₂, por ejemplo, en donde R^{GA} es CH₃ o CF₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -N(R^{GA})₂, por ejemplo, -N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁵ es -N(R^{GA})₂, por ejemplo, -N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁶ es -N(R^{GA})₂, por ejemplo, -N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁷ es -N(R^{GA})₂, por ejemplo, -N(CH₃)₂.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -C(=O)R^{GA} o -C(=O)OR^{GA} por ejemplo, en donde R^{GA} es -CH₃ o CF₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -C(=O)R^{GA}, por ejemplo, -C(=O)CH₃ o -C(=O)CH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R⁵ es -C(=O)R^{GA}, por ejemplo, -C(=O)CH₃ o -C(=O)CH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -C(=O)R^{GA}, por ejemplo, -C(=O)CH₃ o -C(=O)CH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -C(=O)R^{GA}, por ejemplo, -C(=O)CH₃ o -C(=O)CH₂CH₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -C(=O)OR^{GA}, por ejemplo, C(=O)OCH₃ o -C(=O)OCH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R⁵ es -C(=O)OR^{GA}, por ejemplo, C(=O)OCH₃ o -C(=O)OCH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -C(=O)OR^{GA}, por ejemplo, C(=O)OCH₃ o -C(=O)OCH₂CH₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -C(=O)OR^{GA}, por ejemplo, C(=O)OCH₃ o -C(=O)OCH₂CH₃.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -OC(=O)R^{GA}, -OC(=O)OR^{GA} o -OC(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, en donde R^{GA} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃ o -CF₃). En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -OC(=O)R^{GA}, por ejemplo, -OC(=O)CH₃. En determinadas realizaciones, R⁵ es -

OC(=O)R^{GA}, por ejemplo, -OC(=O)CH₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -OC(=O)R^{GA}, por ejemplo, -OC(=O)CH₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -OC(=O)R^{GA}, por ejemplo, -OC(=O)CH₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -OC(=O)OR^{GA}, por ejemplo, -OC(=O)OCH₃. En determinadas realizaciones, R⁵ es -OC(=O)OR^{GA}, por ejemplo, -OC(=O)OCH₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -OC(=O)OR^{GA}, por ejemplo, -OC(=O)OCH₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -OC(=O)OR^{GA}, por ejemplo, -OC(=O)OCH₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -OC(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, -OC(=O)NHCH₃ u -OC(=O)N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁵ es -OC(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, -OC(=O)NHCH₃ u -OC(=O)N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁶ es -OC(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, -OC(=O)NHCH₃ u -OC(=O)N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁷ es -OC(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, -OC(=O)NHCH₃ u -OC(=O)N(CH₃)₂.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA} o -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, en donde R^{GA} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃ o -CF₃). En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, por ejemplo, -NHC(=O)CH₃. En determinadas realizaciones, R⁵ es -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, por ejemplo, -NHC(=O)CH₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, por ejemplo, -NHC(=O)CH₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, por ejemplo, -NHC(=O)CH₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}, por ejemplo, -NHC(=O)OCH₃. En determinadas realizaciones, R⁵ es -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}, por ejemplo, -NHC(=O)OCH₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}, por ejemplo, -NHC(=O)OCH₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}, por ejemplo, -NHC(=O)OCH₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, -NHC(=O)NH₂ o -NHC(=O)N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁵ es -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, -NHC(=O)NH₂ o -NHC(=O)N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁶ es -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, -NHC(=O)NH₂ o -NHC(=O)N(CH₃)₂. En determinadas realizaciones, R⁷ es -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, por ejemplo, -NHC(=O)NH₂ o -NHC(=O)N(CH₃)₂.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA} o -S(=O)₂N(R^{GA})₂, por ejemplo, en donde R^{GA} es -CH₃ o CF₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -SR^{GA}, por ejemplo -SCH₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -S(O)R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)CH₃, -S(=O)CF₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -S(=O)₂R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CF₃. En determinadas realizaciones, R⁵ es -SR^{GA}, por ejemplo, -SCH₃, -SCF₃; -S(O)R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)CH₃, -S(=O)CF₃; -S(=O)₂R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CF₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -SR^{GA}, por ejemplo, -SCH₃, -SCF₃; -S(O)R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)CH₃, -S(=O)CF₃; -S(=O)₂R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)₂CH₃-S(=O)₂CF₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -SR^{GA}, por ejemplo, -SCH₃, -SCF₃; -S(O)R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)CH₃, -S(=O)CF₃; -S(=O)₂R^{GA}, por ejemplo, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CF₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -S(=O)₂OR^{GA}. En determinadas realizaciones, R⁵ es -S(=O)₂OR^{GA}, por ejemplo, -S(=O)₂OCH₃, -S(=O)₂OCF₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -S(=O)₂OR^{GA}, por ejemplo, -S(=O)₂OCH₃, -S(=O)₂OCF₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -S(=O)₂OR^{GA}, por ejemplo, -S(=O)₂OCH₃, -S(=O)₂OCF₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -OS(=O)₂R^{GA}. En determinadas realizaciones, R⁵ es -OS(=O)₂R^{GA}, por ejemplo, -OS(=O)₂CH₃, -OS(=O)₂CF₃. En determinadas realizaciones, R⁶ es -OS(=O)₂R^{GA}, por ejemplo, -OS(=O)₂CH₃, -S(=O)₂OCF₃. En determinadas realizaciones, R⁷ es -OS(=O)₂R^{GA}, por ejemplo, -OS(=O)₂CH₃, -OS(=O)₂CF₃. En determinadas realizaciones, uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -S(=O)₂N(R^{GA})₂. En determinadas realizaciones, R⁵-S(=O)₂N(R^{GA})₂. En determinadas realizaciones, R⁶ es -S(=O)₂N(R^{GA})₂. En determinadas realizaciones, R⁷ es -S(=O)₂N(R^{GA})₂.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir, alquilo C₂₋₃ sustituido o sin sustituir, alquilo C₃₋₄ sustituido o sin sustituir, alquilo C₄₋₅ sustituido o sin sustituir o alquilo C₅₋₆ sustituido o sin sustituir. Los grupos alquilo C₁₋₆ ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo (C₁) sustituido o sin sustituir, etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *tert*-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅), n-hexilo (C₆), alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más grupos flúor (por ejemplo, -CF₃, -CH₂F, -CHF₂, difluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo), alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más grupos cloro (por ejemplo, -CH₂Cl, -CHCl₂) y alquilo C₁₋₆ sustituido con grupos alcoxi (por ejemplo, -CH₂OCH₃ y -CH₂OCH₂CH₃). En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alquilo C₁₋₆ sustituido, por ejemplo, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es haloalquilo, alcohalquilo o aminoalquilo. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es Me, Et, n-Pr, n-Bu, i-Bu, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo, metoximetilo, metoxietilo o etoximetilo.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alqueno C₂₋₃ sustituido o sin sustituir, alqueno C₃₋₄ sustituido o sin sustituir, alqueno C₄₋₅ sustituido o sin sustituir o alqueno C₅₋₆ sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es etenilo (C₂), propenilo (C₃) o butenilo (C₄), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, alcohalquilo o hidroxilo. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es etenilo, propenilo o butenilo, sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcohalquilo o hidroxilo.

En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquino C₂₋₃ sustituido o sin sustituir, alquino C₃₋₄ sustituido o sin sustituir, alquino C₄₋₅ sustituido o sin sustituir o alquino C₅₋₆ sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es etinilo, propinilo

o butinilo, sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, haloalquilo (por ejemplo, CF₃), alcoxilquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo) o hidroxilo.

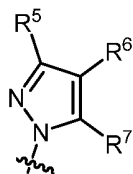
5 En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir, por ejemplo, carbociclilo C₃₋₄ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₄₋₅ sustituido o sin sustituir o carbociclilo C₅₋₆ sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es ciclopropilo sustituido o sin sustituir o ciclobutilo sustituido o sin sustituir.

10 En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, por ejemplo, heterociclilo de 3 a 4 miembros sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 4 a 5 miembros sustituido o sin sustituir o heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o sin sustituir.

15 En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃), -CO₂R^{GA}, -C(=O)R^{GA}, -CN, -NO₂ o halógeno, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃).

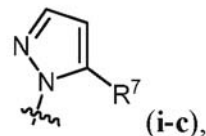
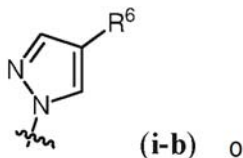
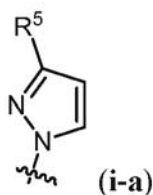
Las combinaciones ejemplares de R⁵, R⁶ y R⁷ como sustituyentes no hidrógeno se contemplan en el presente documento.

20 Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el C₂₁-pirazolilo de fórmula



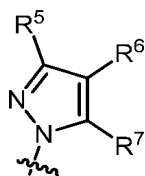
es un anillo pirazolilo mono sustituido de fórmula:

25



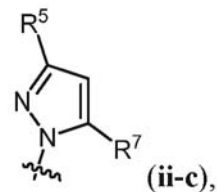
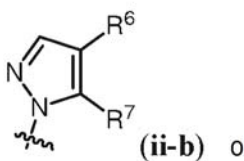
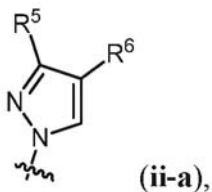
donde R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno sustituyentes no hidrógeno como se definen en el presente documento.

30 En determinadas realizaciones, el C₂₁-pirazolilo de fórmula



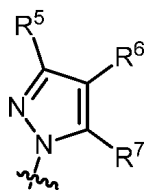
es un anillo pirazolilo disustituido de fórmula:

35



donde R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno sustituyentes no hidrógeno como se definen en el presente documento.

40 En determinadas realizaciones, el C₂₁-pirazolilo de fórmula



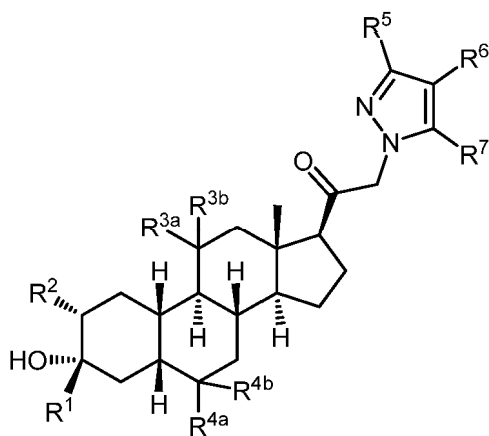
es un anillo pirazolilo trisustituido en el que cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ son sustituyentes no hidrógeno como se define en el presente documento.

5

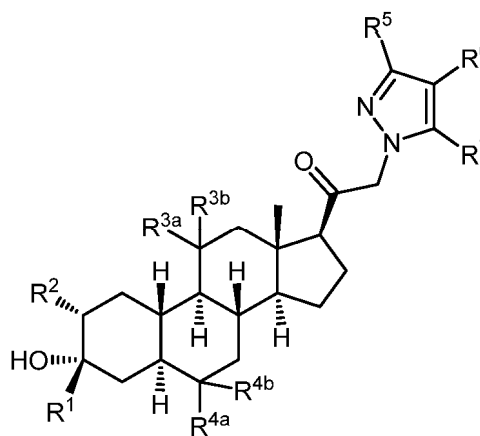
Diversas combinaciones de determinadas realizaciones

Se contemplan adicionalmente en el presente documento diversas combinaciones de determinadas realizaciones.

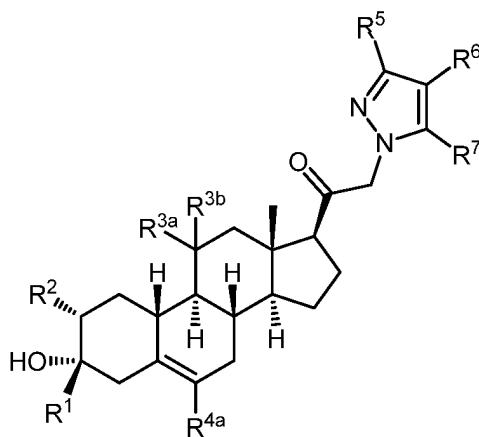
10 Por ejemplo, en determinadas realizaciones, en donde R² es hidrógeno o un sustituyente *alfa* no hidrógeno, se proporciona un esteroide de fórmula (I-A1), (I-B1) o (I-C1):



(I-A1),



(I-B1),



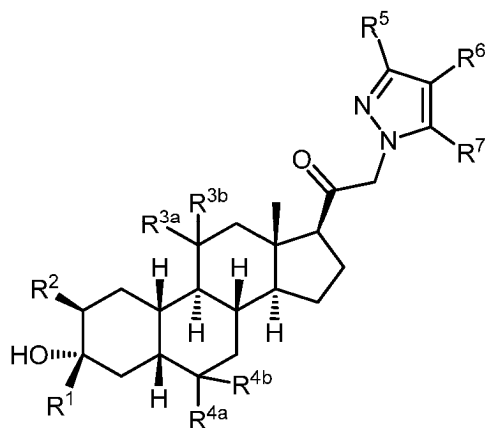
(I-C1),

15

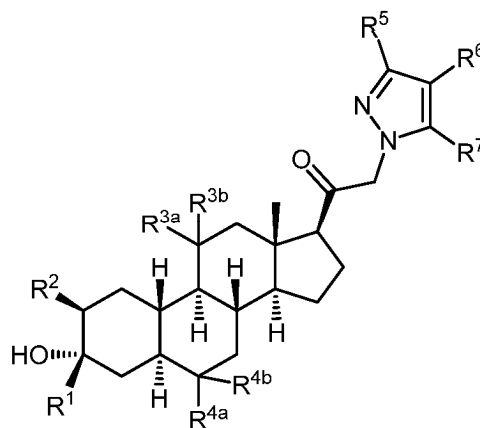
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o CH₂OCH₃. En determinadas realizaciones, R² es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar =O (oxo). En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo monosustituido. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo disustituido. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃), -CO₂R^{GA}, -C(=O)R^{GA}, -CN, -NO₂ o halógeno, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃).

30

En determinadas realizaciones, en donde R^2 es hidrógeno o un sustituyente *beta* no hidrógeno, se proporciona un esteroide de fórmula (I-A2), (I-B2) o (I-C2):

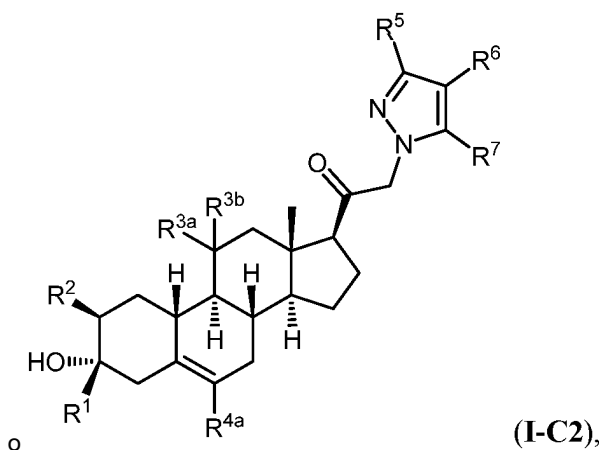


(I-A2),



(I-B2),

5



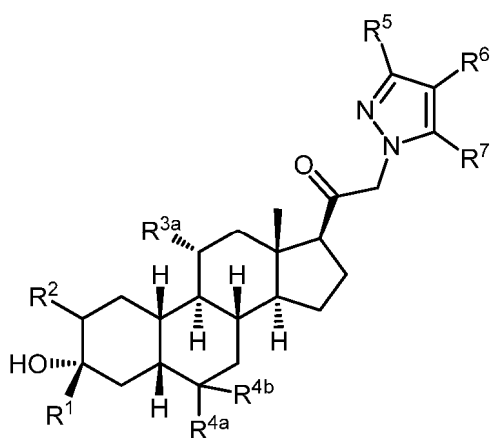
(I-C2),

o

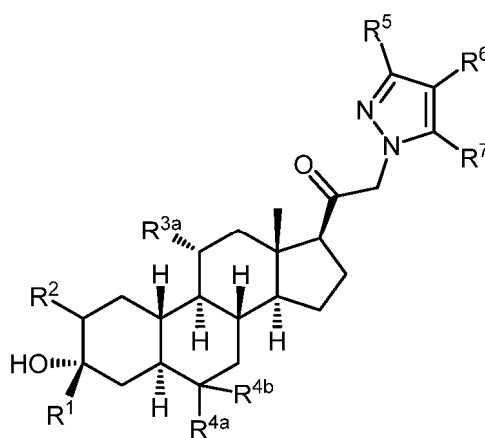
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^1 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$. En determinadas realizaciones, R^2 es $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar $=\text{O}$ (oxo). En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son $-\text{CH}_3$ o $-\text{CF}_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo monosustituido. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo disustituido. En determinadas realizaciones, al menos uno de R^5 , R^6 y R^7 es alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$), $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{GA}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{GA}}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ o halógeno, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$).

20

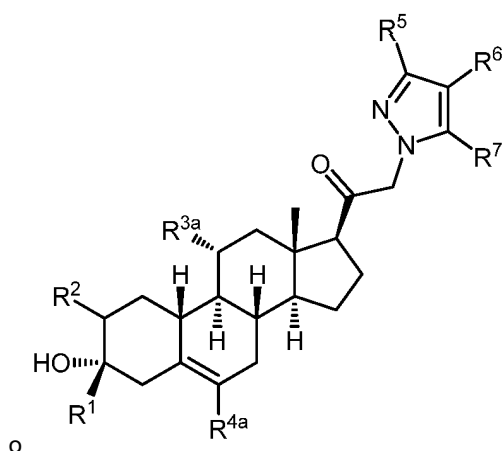
En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es hidrógeno o un sustituyente *alfa* no hidrógeno y R^{3b} es hidrógeno, se proporciona un esteroide de fórmula (I-A3), (I-B3) o (I-C3):



(I-A3),

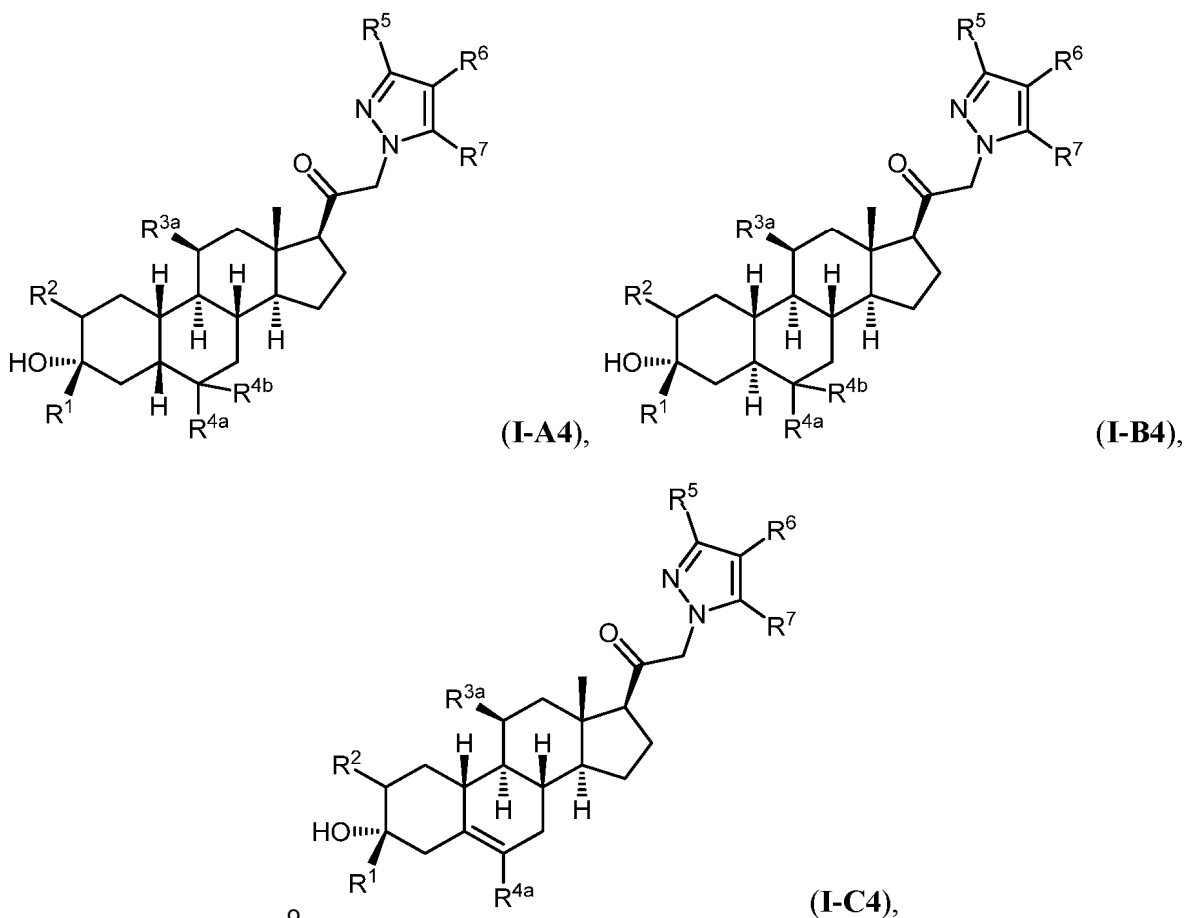


(I-B3),

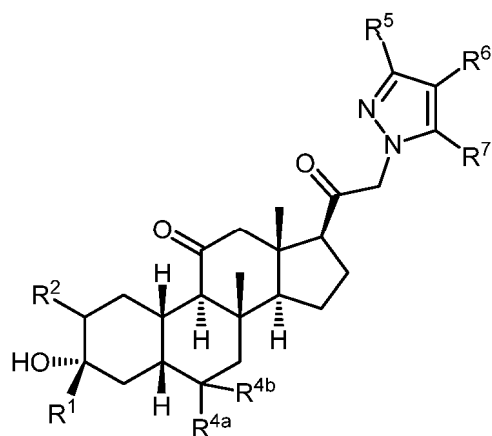


(I-C3),

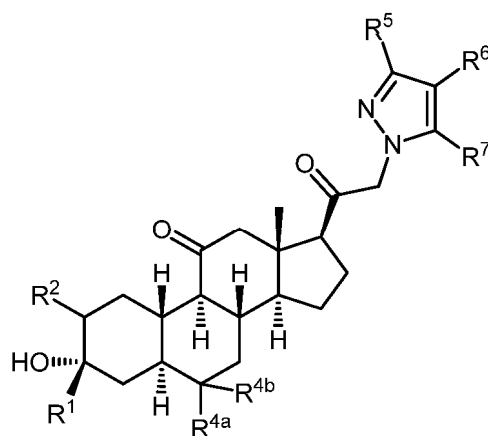
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CH₂OCH₃. En determinadas realizaciones, R² es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo monosustituido. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo disustituido. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃), -CO₂R^{GA}, -C(=O)R^{GA}, -CN, -NO₂ o halógeno, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃).
- 10
- 15
- 20 En determinadas realizaciones, donde R^{3a} es hidrógeno o un sustituyente *beta* no hidrógeno y R^{3b} es hidrógeno, se proporciona un esteroide de fórmula (I-A4), (I-B4) o (I-C4):



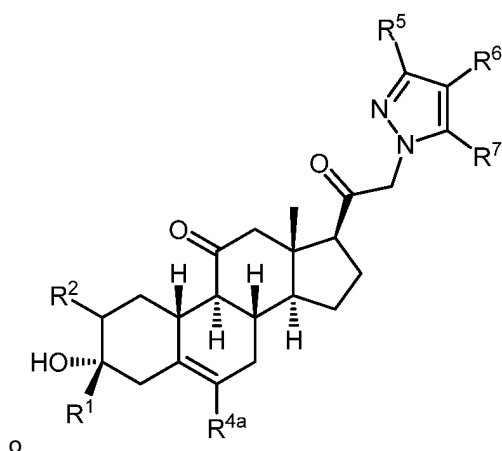
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CH₂OCH₃. En determinadas realizaciones, R² es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo monosustituido. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo disustituido. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃), -CO₂R^{GA}, -C(=O)R^{GA}, -CN, -NO₂ o halógeno, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃).
- 20 En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo, se proporciona un esteroide de fórmula (I-A5), (I-B5) o (I-C5):



(I-A5),

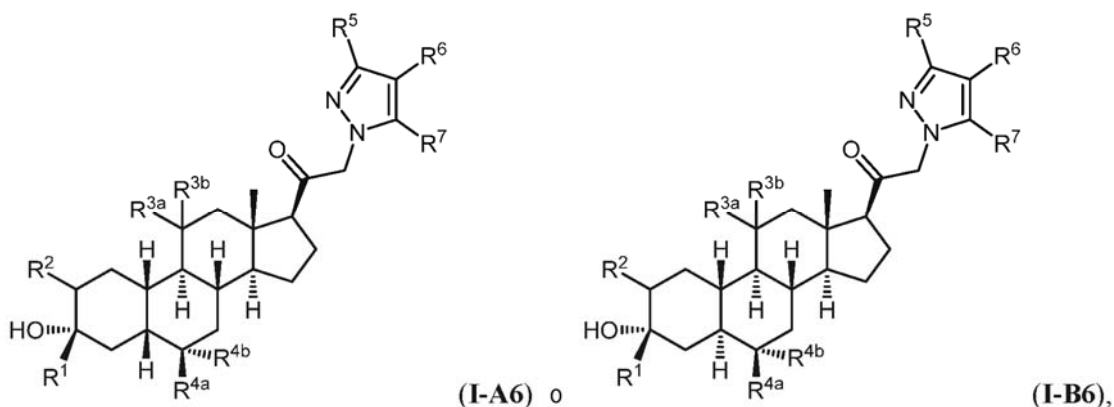


(I-B5),



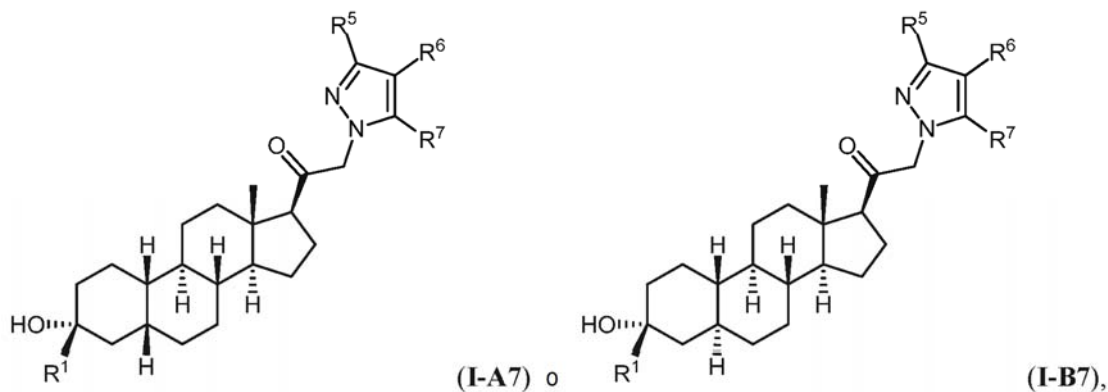
(I-C5),

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CH₂OCH₃. En determinadas realizaciones, R² es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo monosustituido. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo disustituido. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃), -CO₂R^{GA}, -C(=O)R^{GA}, -CN, -NO₂ o halógeno, donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃).
- 10
- 15
- 20 En determinadas realizaciones, donde R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno, se proporciona un esteroide de fórmula (I-A6) o (I-B6):



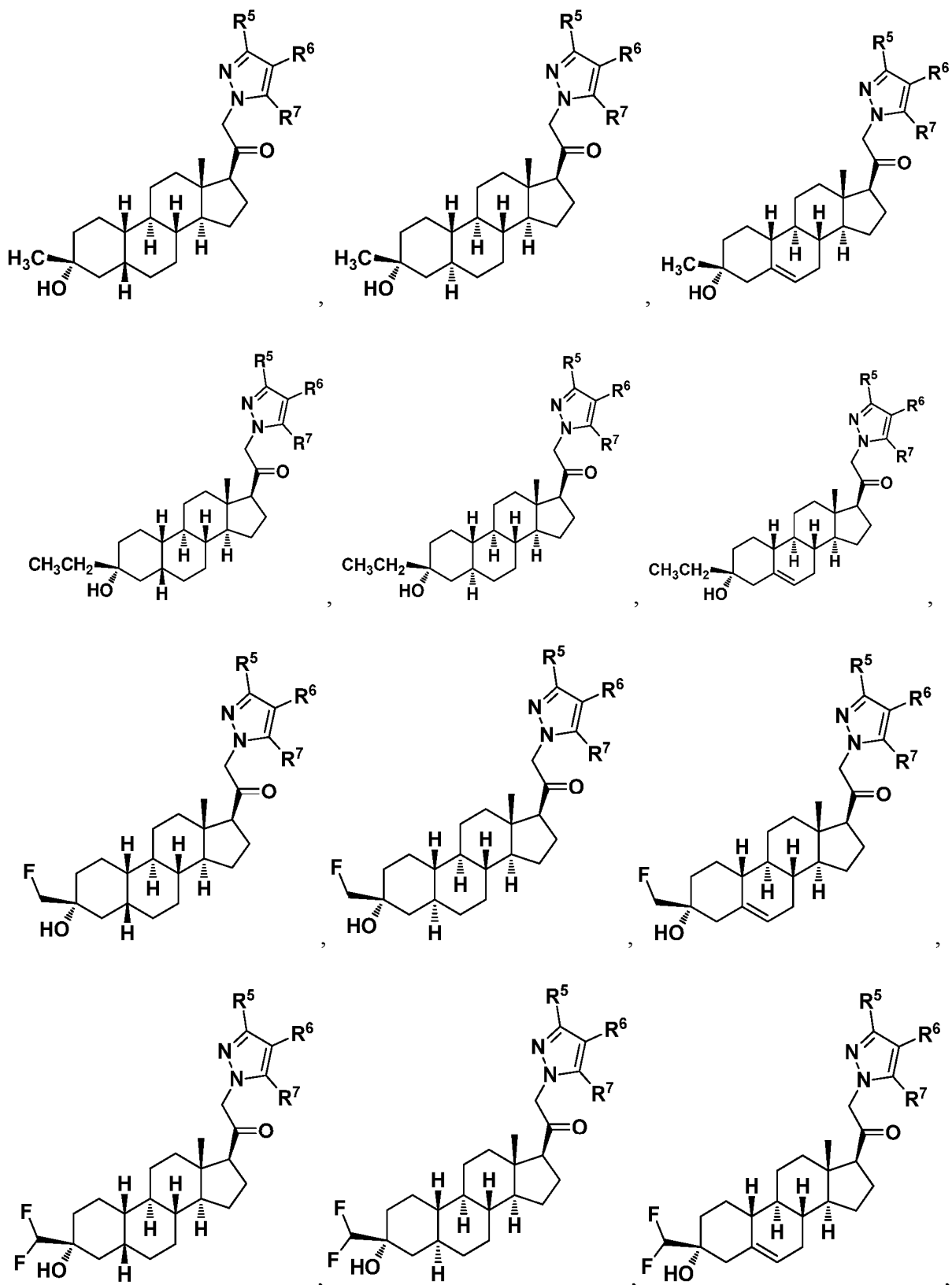
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃-CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CH₂OCH₃. En determinadas realizaciones, R² es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R² es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar =O (oxo). En determinadas realizaciones, R^{4a} es flúor, -CH₃, o -CF₃ y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{4b} es flúor, -CH₃, o -CF₃ y R^{4a} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, ambos de R^{4a} y R^{4b} son -CH₃ o -CF₃. En determinadas realizaciones, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo monosustituido. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo disustituido. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃), -CO₂R^{GA}, -C(=O)R^{GA}, -CN, -NO₂ o halógeno, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃).

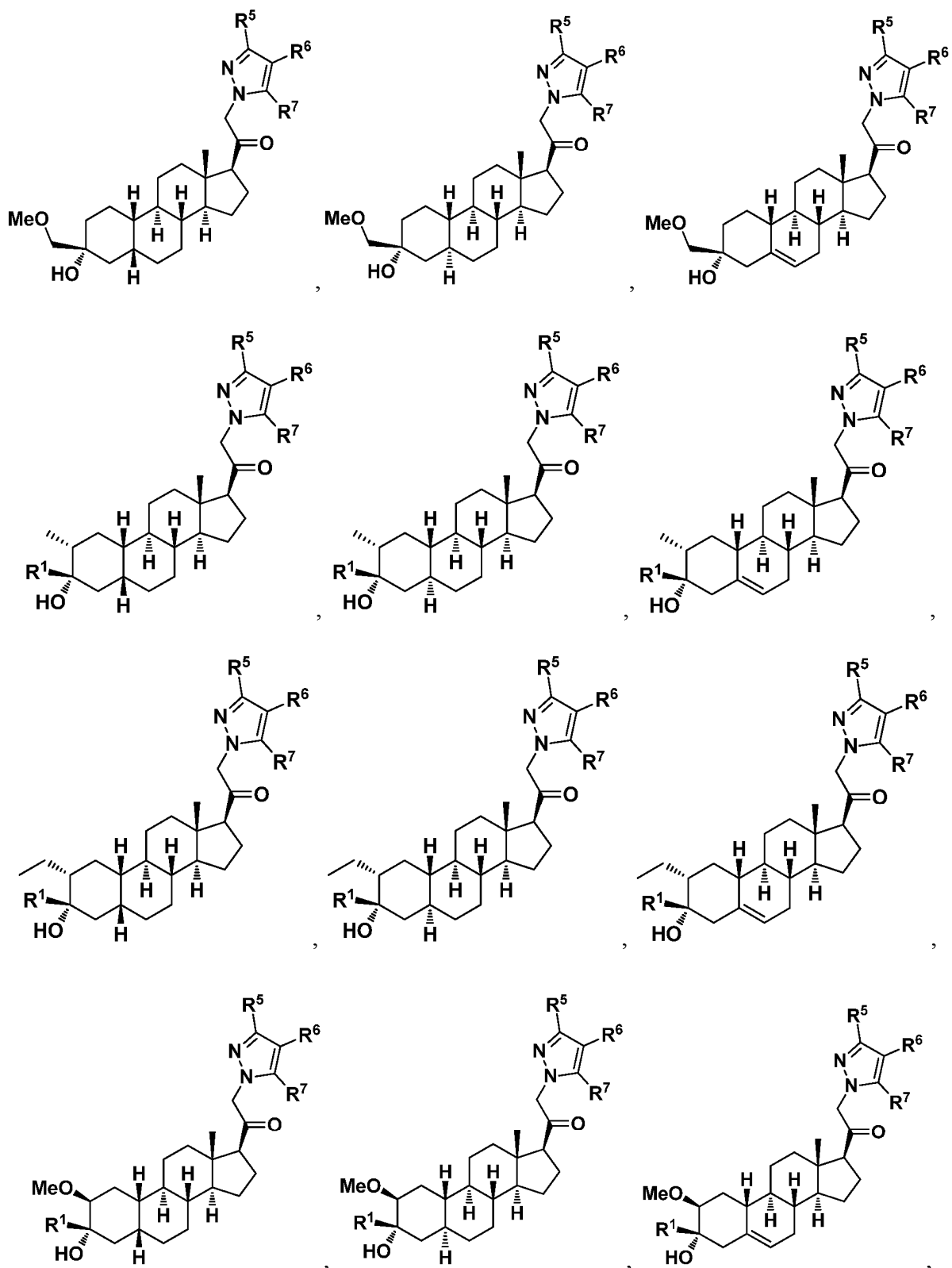
En determinadas realizaciones, donde R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno, se proporciona un esteroide de fórmula (I-A6) o (I-B6):

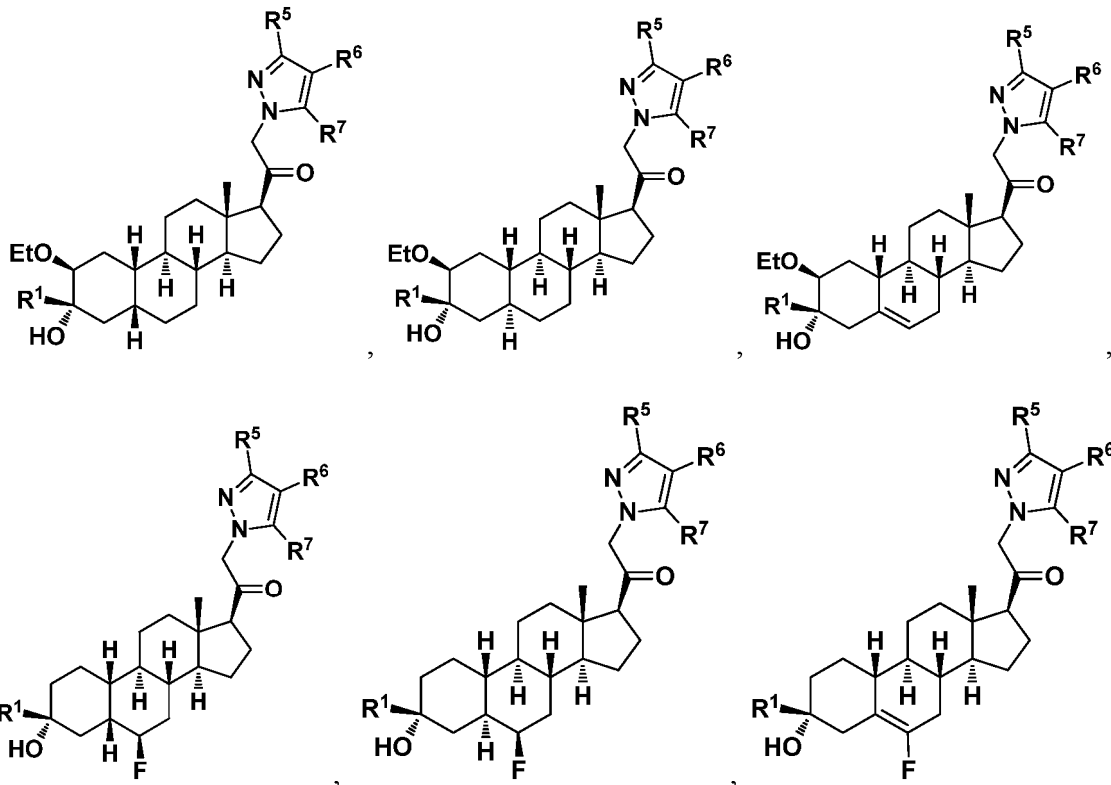


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂ o -CH₂OCH₃. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo monosustituido. En determinadas realizaciones, el anillo C21-pirazolilo es un pirazolilo disustituido. En determinadas realizaciones, al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃), -CO₂R^{GA}, -C(=O)R^{GA}, -CN, -NO₂ o halógeno, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CF₃).

En determinadas realizaciones, un esteroide de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

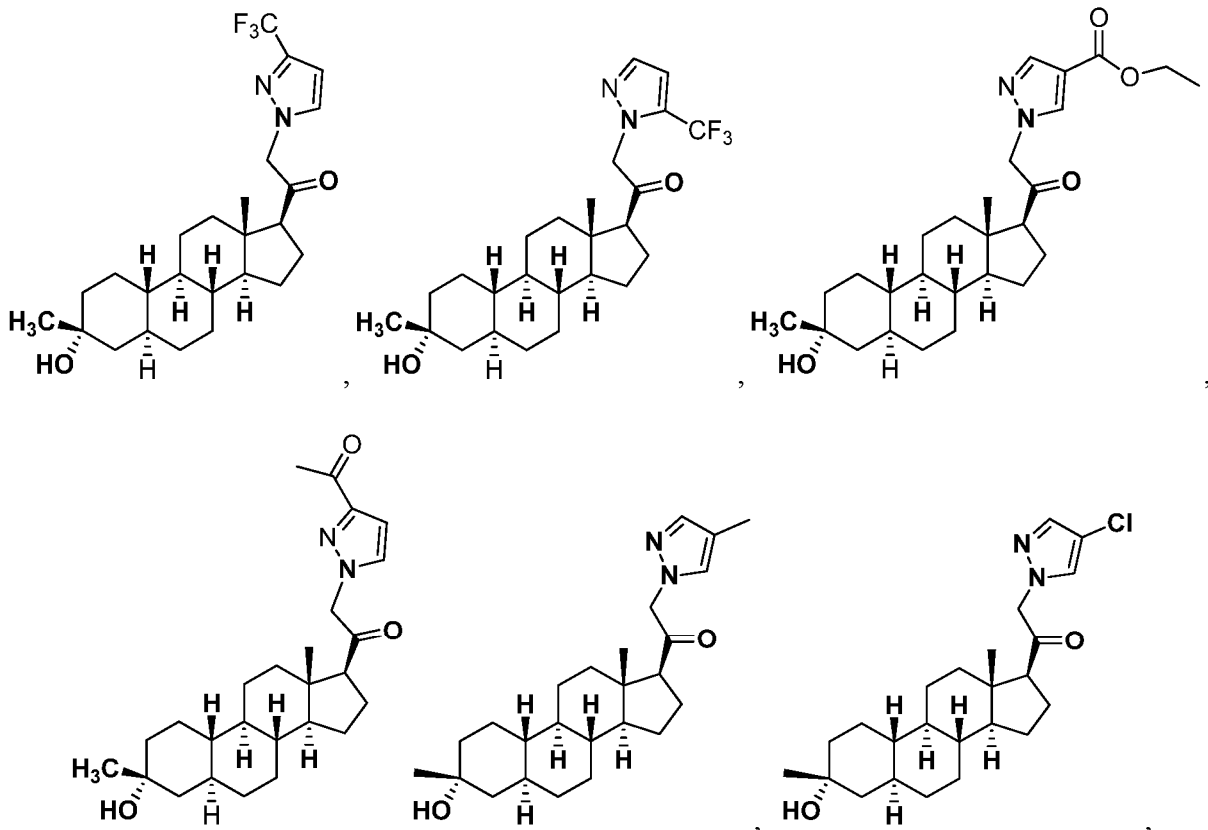




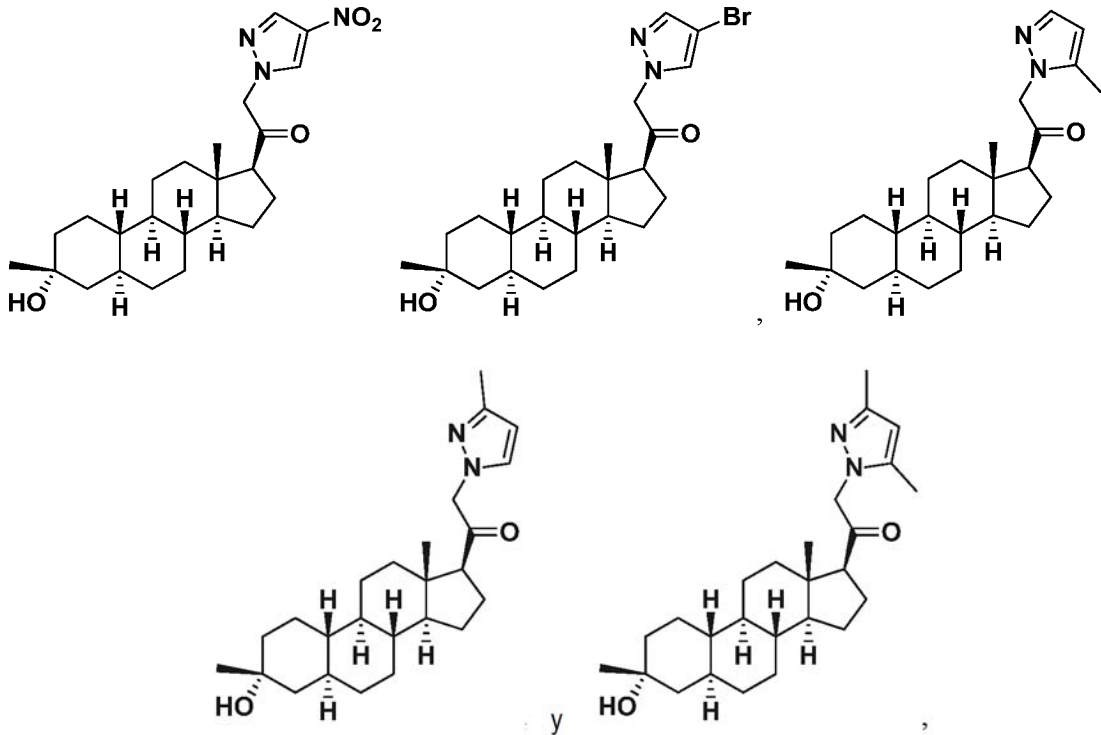


5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas realizaciones, un esteroide de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

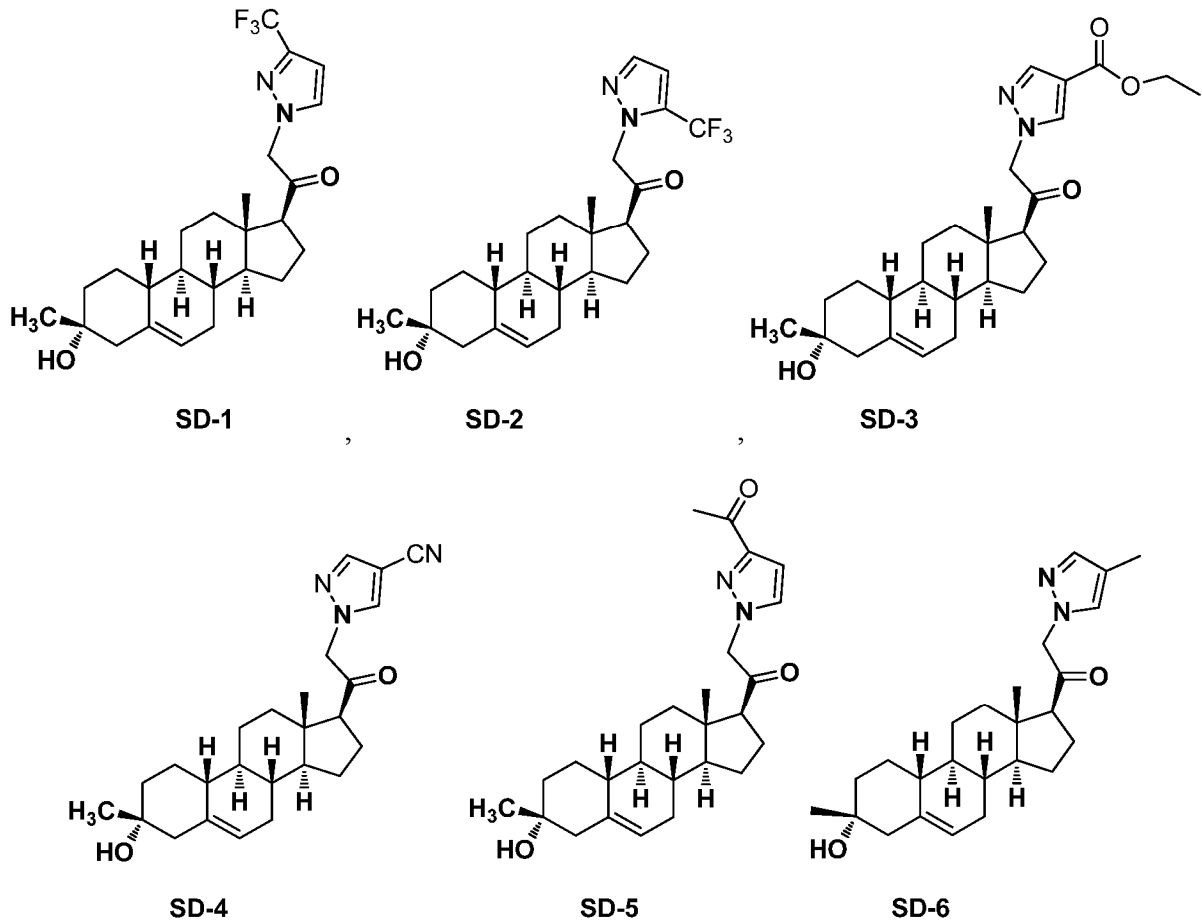


10

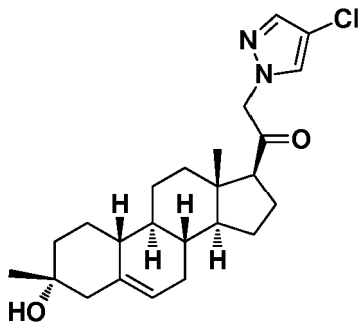


5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

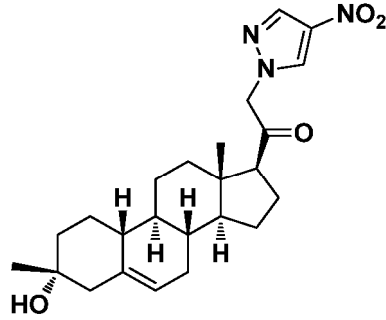
En determinadas realizaciones, un esteroide de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:



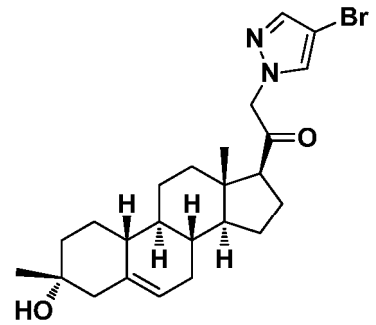
10



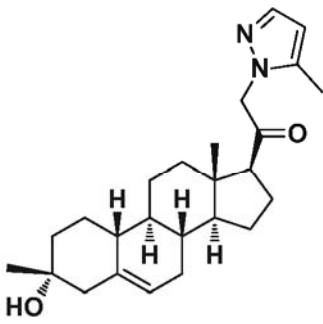
SD-7



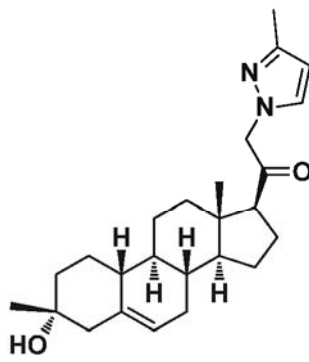
SD-8



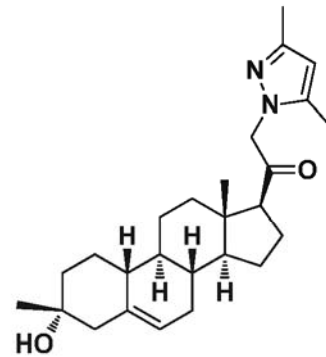
SD-9



SD-10



SD-11

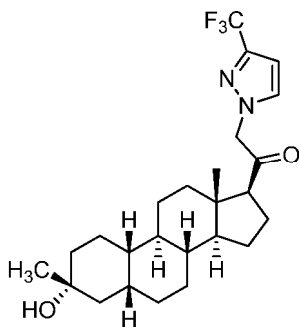


SD-12

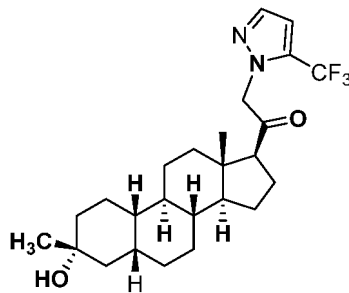
5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

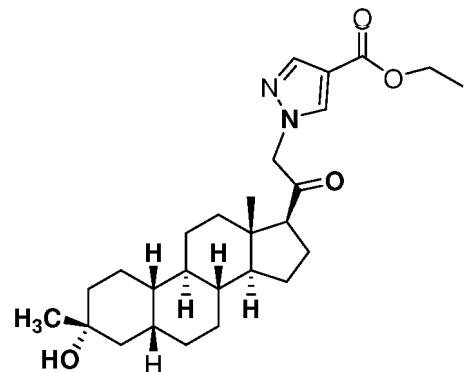
En determinadas realizaciones, un esteroide de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:



SA-1

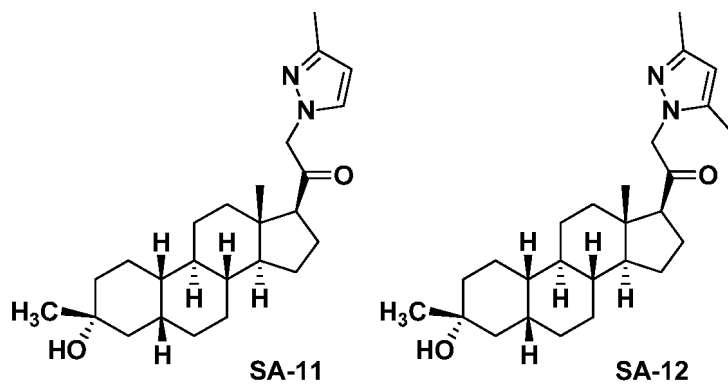
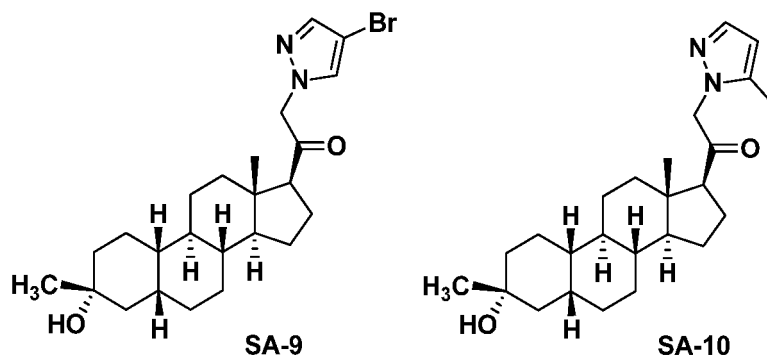
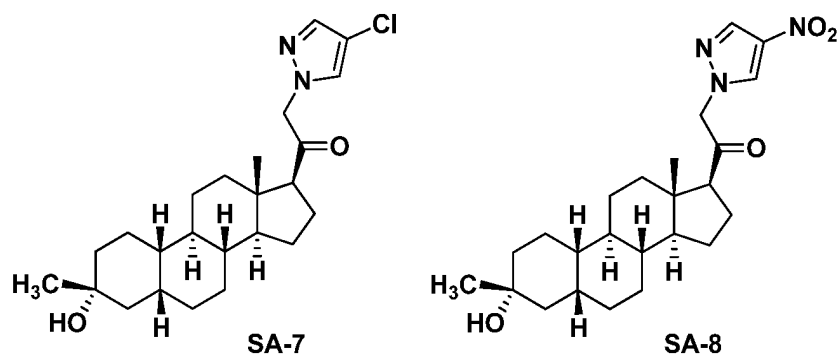
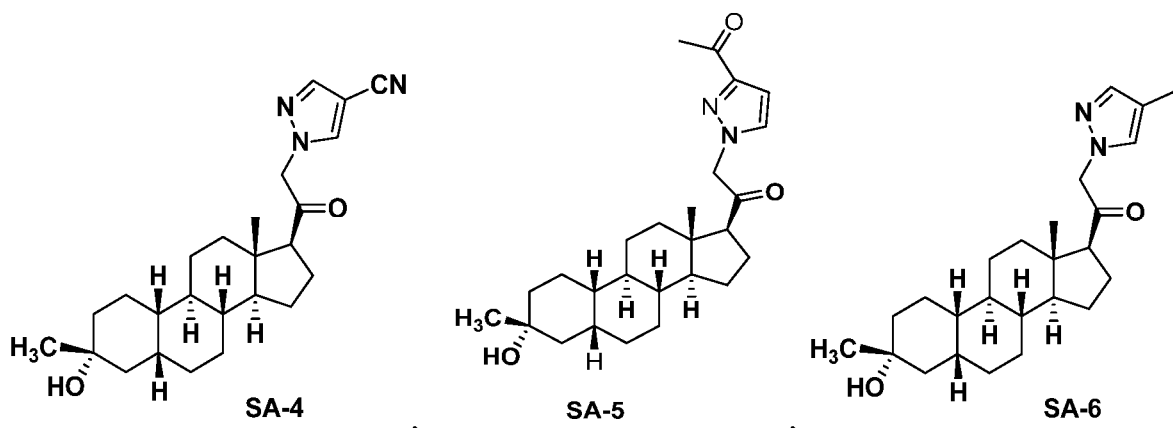


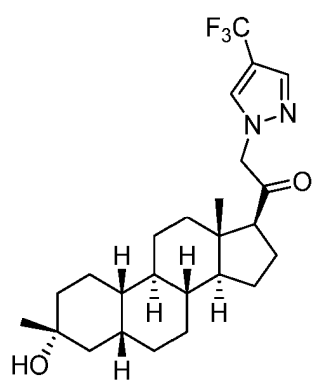
SA-2



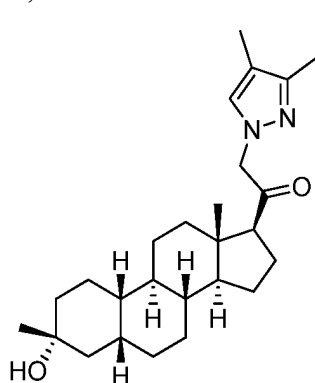
SA-3

10

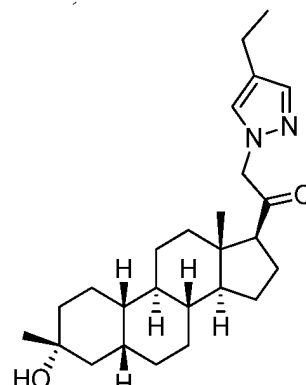




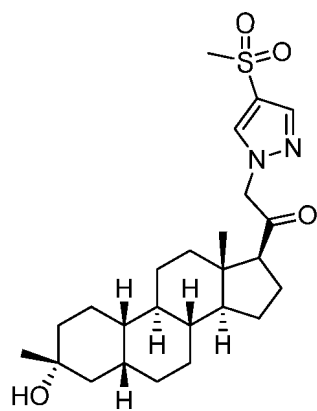
SA-14



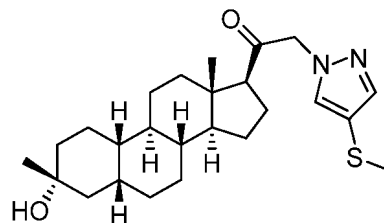
SA-15



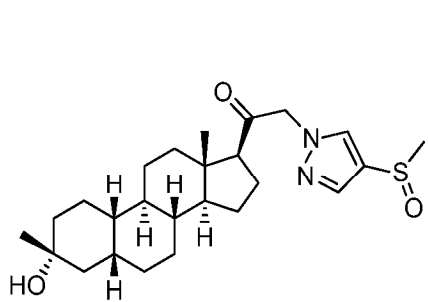
SA-16



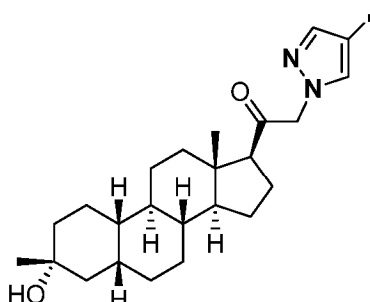
SA-17



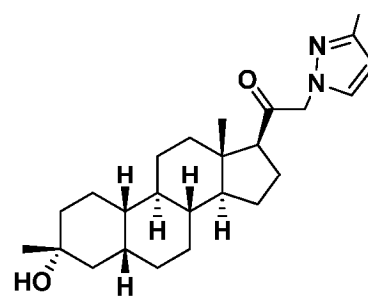
SA-18



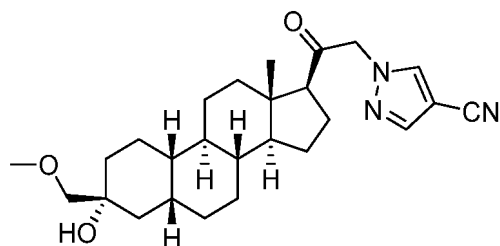
SA-20



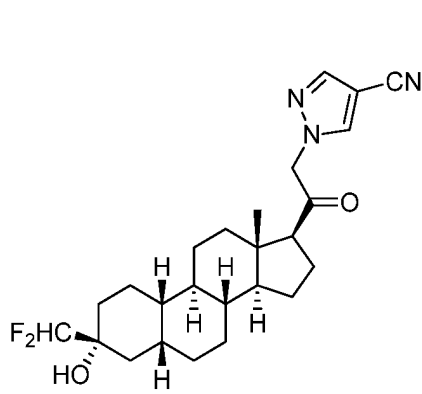
SA-21



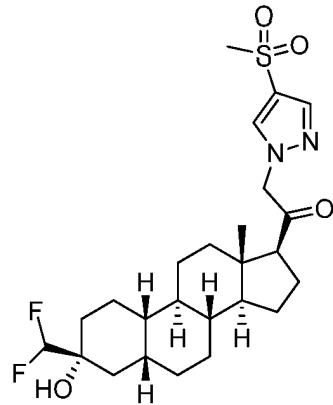
SA-22



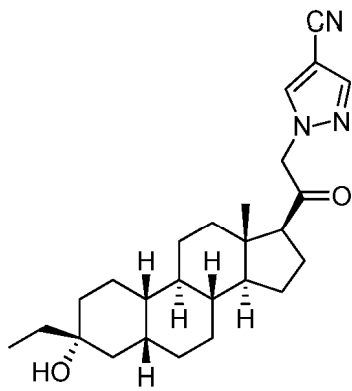
SA-24



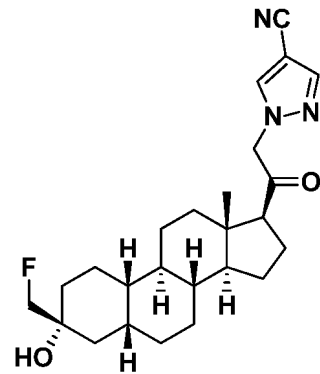
SA-28



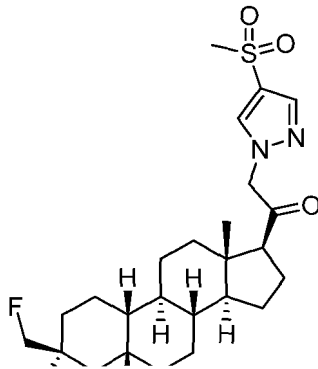
SA-29



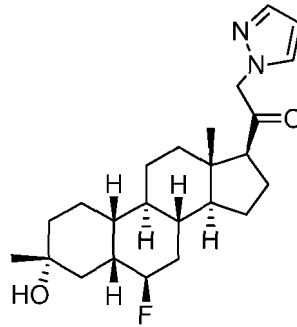
SA-30



SA-32



SA-33



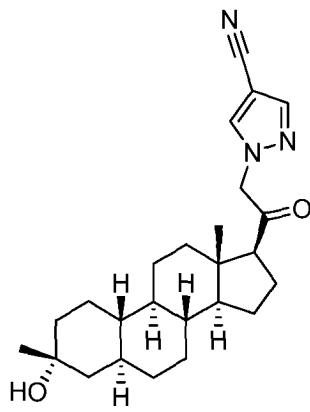
SA-34

5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

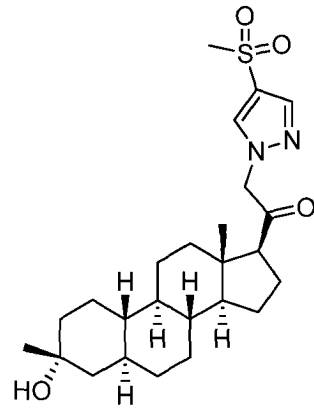
10

En determinadas realizaciones, un esteroide de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

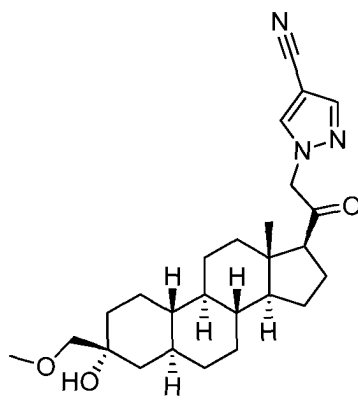


SB-1

SB-2

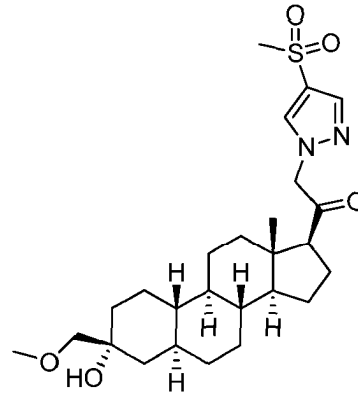


SB-3

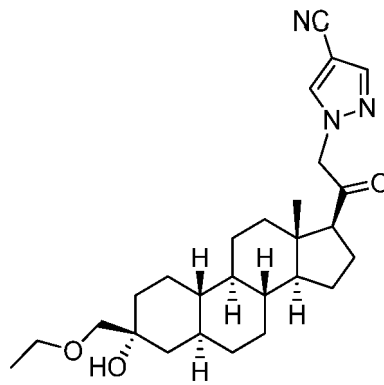


SB-4

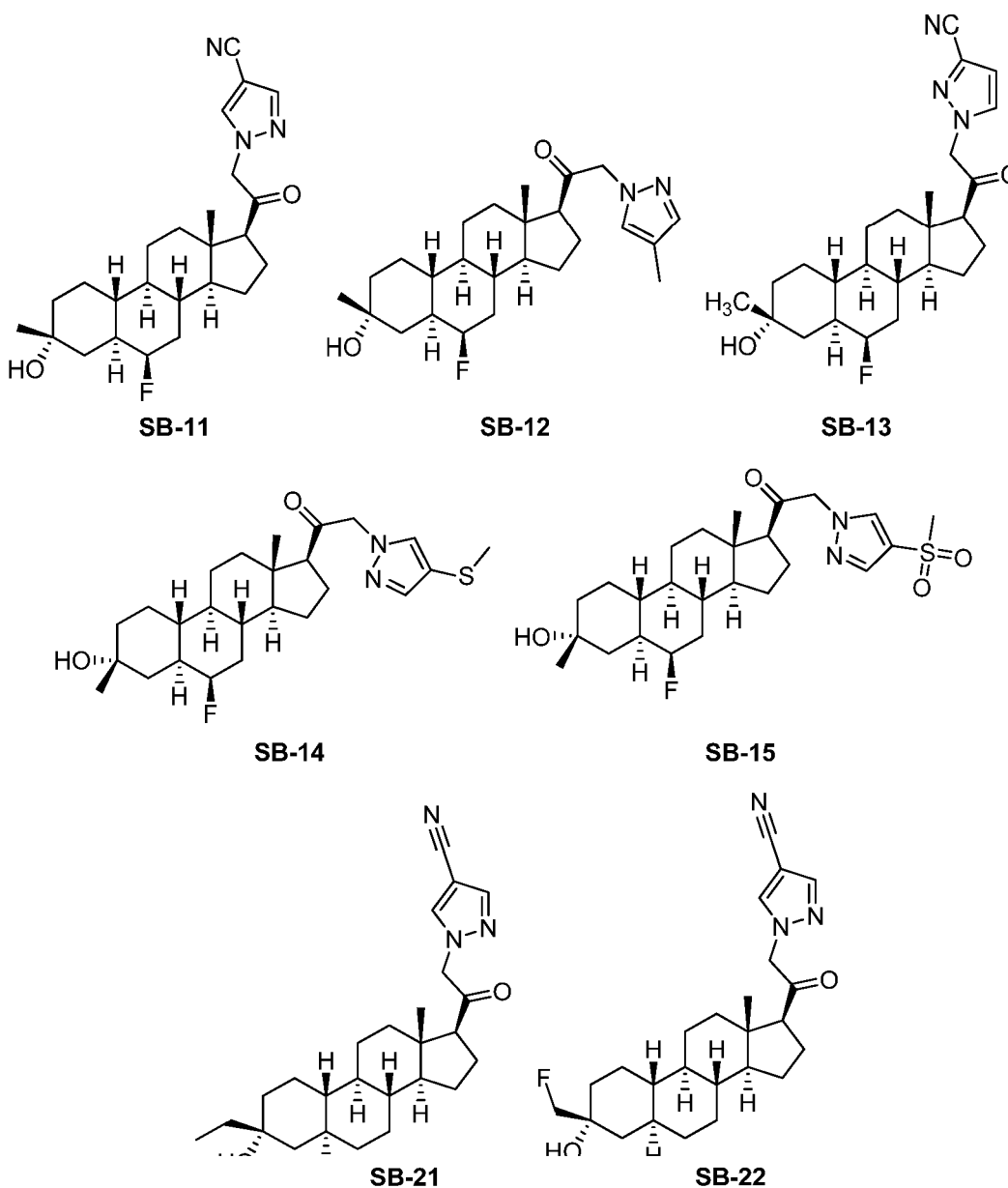
SB-5



SB-7



SB-9



5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Composiciones farmacéuticas

10

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención (también denominado el "ingrediente activo") y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad profilácticamente eficaz del ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar mediante una diversidad de vías incluyendo, aunque sin limitación, administración oral (entérica), administración parenteral (por inyección), administración rectal, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intratecal, administración subcutánea (SC), administración intravenosa (IV), administración intramuscular (IM) y administración intranasal.

20

En general, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en una cantidad eficaz. La cantidad del compuesto administrado realmente se determinará normalmente 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.

25

5 Cuando se usa para prevenir la aparición de un trastorno del CNS, los compuestos proporcionados en el presente documento se administrarán a un sujeto en riesgo de desarrollar la afección, normalmente con el asesoramiento y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosis descritos anteriormente. Los sujetos en riesgo de desarrollar una afección en particular normalmente incluyen a aquellos que tienen un historial familiar de la afección o a aquellos que se han identificado mediante un ensayo genético o pruebas de detección como que son particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también pueden administrarse de forma crónica ("administración crónica"). Administración crónica se refiere a la administración de un compuesto o composición farmacéutica del mismo durante un periodo de tiempo extenso, por ejemplo, por ejemplo, durante 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 5 años, etc. o puede continuarse indefinidamente, por ejemplo, durante 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 periodo prolongado de tiempo.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden suministrarse usando una diversidad de métodos de dosificación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de bolo, por ejemplo, con el fin de elevar la concentración del compuesto en la sangre a un nivel eficaz. La colocación de la dosis en bolo depende de los niveles sistémicos del ingrediente activo deseados en todo el cuerpo, por ejemplo, una dosis en bolo intramuscular o subcutánea permite una liberación lenta del ingrediente activo, mientras que un bolo suministrado directamente en las venas (por ejemplo mediante un goteo IV) permite un suministro mucho más rápido que eleva rápidamente la concentración del ingrediente activo en la sangre a un nivel eficaz. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de una infusión continua, por ejemplo, por un goteo IV, para mantener una concentración en estado estable del ingrediente activo en el cuerpo del sujeto. Asimismo, en otras realizaciones más, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de una primera dosis en bolo, seguida de infusión continua.

20 Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Más habitualmente, sin embargo, 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 dosis 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 habituales de dosificación unitaria incluyen jeringas o ampollas premedidas, precargadas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto es normalmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso) siendo el resto diversos vehículos o excipientes y ayudas de proceso útiles para la formación de la forma de dosificación deseada.

25 Con la dosificación oral, de una a cinco y en especial de dos a cuatro y habitualmente tres dosis orales al 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 que proporciona cada una de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg y especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

30 Las dosis transdérmicas se seleccionan habitualmente para proporcionar niveles en sangre similares o menores a los logrados usando dosis de inyección, normalmente 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.

35 Los niveles de dosis de inyección varían de aproximadamente 0,1 mg/kg/hora a al menos 10 mg/kg/hora, todos para desde aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente 24 a 96 horas. También puede administrarse un bolo precargado de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para conseguir niveles de estado estable adecuados. Se espera que la dosis total máxima no exceda de aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

40 Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa, un agente disgregante, tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio; un emoliente, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

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

Las composiciones transdérmicas normalmente se formulan en forma de pomada tópica o crema que contiene los ingredientes activos. Cuando se formula en forma de una pomada, los ingredientes activos se combinarán normalmente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas se conocen bien en la técnica y habitualmente incluyen ingredientes adicionales para aumentar la penetración dérmica de la estabilidad o de los ingredientes activos de la formulación. Todas las formulaciones y los ingredientes transdérmicos conocidos están incluidos dentro del alcance proporcionado en el presente documento. Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, puede realizarse lograrse administración transdérmica usando un parche del tipo de depósito o de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes anteriormente descritos para administración oral, inyectable o composiciones para administración tópica son simplemente representativos. Se exponen otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares 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 con sistemas de administración de fármaco de liberación sostenida. Puede encontrarse una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences.

La presente invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención. En una realización, la formulación comprende agua. En otra realización, la formulación comprende un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son α -, β - y γ -ciclodextrinas que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa α -1,4-enlazadas, respectivamente, que opcionalmente comprenden uno o más sustituyentes en los restos de azúcar enlazados, que incluyen, pero no se limitan a, metilado, hidroxialquilado, acilado y sustitución de sulfoalquiléter. En determinadas realizaciones, la ciclodextrina es una sulfoalquil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, por ejemplo, sulfobutil éter β -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Véase, por ejemplo, el documento U.S. 5.376.645. En determinadas realizaciones, la formulación comprende hexapropil- β -ciclodextrina (por ejemplo, 10-50 % en agua).

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 puede usarse 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 tales como el clorhidrato, yodhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-toluenosulfonato y similares.

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

Formulación ejemplar 1 - Comprimidos: Se puede mezclar un compuesto de la presente invención en forma de un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una proporción de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad mínima de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240 a 270 mg (80 a 90 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación ejemplar 2 - Cápsulas: Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción de peso de aproximadamente 1:1. La mezcla se carga en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo por cápsula).

Formulación ejemplar 3 - Líquido: Puede mezclarse un compuesto de la presente invención (125 mg) con sacarosa (1,75 g) y goma xantana (4 mg) y la mezcla resultante puede mezclarse, pasarse a través de un tamiz de malla n.º 10 de Estados Unidos y después mezclarse con una solución fabricada previamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato de sodio (10 mg), aromatizante y colorante con agua y se añaden con agitación. Después puede añadirse agua suficiente para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación ejemplar 4 - Comprimidos: Se puede mezclar un compuesto de la presente invención en forma de un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una proporción de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad mínima de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450 a 900 mg (de 150 a 300 mg de compuesto activo) en una prensa de comprimidos.

Formulación ejemplar 5 - Inyección: Puede disolverse o suspenderse un compuesto de la presente invención en un medio acuoso inyectable con solución salina estéril tamponada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

5 *Formulación ejemplar 6 - Comprimidos:* Se puede mezclar un compuesto de la presente invención en forma de un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una proporción de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad mínima de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 90 a 150 mg (de 30 a 50 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

10 *Formulación ejemplar 7 - Comprimidos:* Se puede mezclar un compuesto de la presente invención en forma de un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una proporción de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad mínima de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 30 a 90 mg (de 10 a 30 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

15 *Formulación ejemplar 8 - Comprimidos:* Se puede mezclar un compuesto de la presente invención en forma de un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una proporción de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad mínima de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 0,3 a 30 mg (de 0,1 a 10 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

20 *Formulación ejemplar 9 - Comprimidos:* Se puede mezclar un compuesto de la presente invención en forma de un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una proporción de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad mínima de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 150 a 240 mg (de 50 a 80 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

25 *Formulación ejemplar 10 - Comprimidos:* Se puede mezclar un compuesto de la presente invención en forma de un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina en una proporción de peso de aproximadamente 1:2. Se añade una cantidad mínima de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 270 a 450 mg (de 90 a 150 mg de compuesto activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

30 *Compuestos para su uso en métodos de uso y tratamiento*

Como se describe en general en el presente documento, la presente invención se refiere a esteroides neuroactivos C21-sustituidos 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 CNS (por ejemplo, un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno en el espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognitivo, un trastorno del movimiento, un trastorno de personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abusos de sustancias y/o síndrome de abstinencia o tinnitus) en un sujeto que lo necesita (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 los compuestos de la invención para su uso en un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra mediante administración intravenosa.

Estudios anteriores (véase, por ejemplo, Gee *et al.*, European Journal of Pharmacology, 136: 419-423 (1987)) demostraron que determinados 3 α -hidroxilados son órdenes de magnitud más potente como moduladores del complejo receptor de GABA (GRC) que lo que otros han informado (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.* mostraron que los esteroides 3 α -hidroxilados-5-reducidos solo son capaces de niveles mucho menores de efectividad. Los datos experimentales *in vitro* e *in vivo* han demostrado ahora que la alta potencia de estos esteroides los permite ser útiles terapéuticamente en la modulación de la excitabilidad del cerebro mediante el GRC (véase, por ejemplo, Gee *et al.*, European Journal of Pharmacology, 136: 419-423 (1987); Wieland *et al.*, Psychopharmacology 118(1): 65-71 (1995)).

También se han preparado diversos esteroides sintéticos como esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.232.917, que desvela compuestos esteroides neuroactivos útiles en el tratamiento del estrés, la ansiedad, el insomnio, trastornos convulsivos y trastornos del estado de ánimo, que son susceptibles a los agentes activos del GRC, tales como depresión, de una manera terapéuticamente beneficiosa. Asimismo, se ha demostrado anteriormente que estos esteroides interactúan en un único sitio en el GRC que es distinto de otros sitios conocidos de interacción (por ejemplo, barbitúricos, benzodiazepinas y GABA) en los que los efectos beneficiosos terapéuticamente sobre el estrés, la ansiedad, el sueño, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos convulsivos se han obtenido previamente (véase, por ejemplo, Gee, K. W. y Yamamura, H. I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders," en Central Nervous System Disorders, Horvell,

ed., Marcel-Dekker, Nueva York (1985), págs. 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), págs. 183-195; y Gee *et al.*, *European Journal of Pharmacology*, 136: 419-423 (1987). Estos compuestos son deseables por su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

Los compuestos de la presente invención, como se describe en el presente documento, se diseñan normalmente para modular la función de GABA y por lo tanto para actuar como esteroides neuroactivos para el tratamiento y prevención de afecciones relacionadas con el CNS en un sujeto. Modulación, como se usa en el presente documento, se refiere a la inhibición o potenciación de la función del receptor de GABA. Por consiguiente, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento encuentran uso como agentes terapéuticos para prevenir y/o tratar afecciones del CNS en mamíferos incluyendo 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 de la presente invención para su uso en los métodos de tratamiento mencionados, así como al uso de dichos compuestos para la preparación de medicamentos útiles para dichos métodos.

Las afecciones del CNS ejemplares relacionadas con la modulación de GABA incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sueño [por ejemplo, insomnio], trastornos del estado de ánimo [por ejemplo, depresión, trastorno distímico (por ejemplo, depresión leve), trastorno bipolar (por ejemplo, I y/o II), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno de estrés posttraumático (PTSD), trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD)), trastornos en el espectro de la esquizofrenia [por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [por ejemplo, epilepsia (por ejemplo, estado epiléptico (SE)), convulsiones], trastornos de memoria y/o cognitivos [por ejemplo, trastornos de atención (por ejemplo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)), demencia (por ejemplo, demencia tipo Alzheimer, demencia tipo con cuerpos de Lewis, demencia tipo vascular], trastornos del movimiento [por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson], trastornos de personalidad [por ejemplo, trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad obsesivo compulsivo], trastornos del espectro autista (ASD) [por ejemplo, autismo, causas monogénicas del autismo tales como las sinaptopatías, por ejemplo, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Angelman], dolor [por ejemplo, el dolor neuropático, síndromes de dolor relacionados con lesiones, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral traumática (TBI), enfermedades vasculares [por ejemplo, ictus, isquemia, malformaciones vasculares], trastornos por abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [por ejemplo, adicción a 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 realizarse por cualquier técnica evidente para los expertos en la materia incluyendo, por ejemplo, administración separada, secuencial, concurrente y alterna.

En otro aspecto, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento o prevención de la excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible o afectado con una afección asociada con la excitabilidad cerebral, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención al sujeto.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir el estrés o la ansiedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método para aliviar o prevenir la actividad de convulsiones en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método para aliviar o prevenir el insomnio en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método para inducir el sueño y mantener sustancialmente la fase de sueño REM que se encuentra en el sueño normal, en el que no se induce insomnio de rebote sustancial, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método para aliviar o prevenir el PMS o el PND en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir los trastornos del estado de ánimo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho

tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones el trastorno del estado de ánimo es depresión.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método para inducir anestesia en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método de mejora de la cognición o tratamiento del trastorno de la memoria administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno es enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el trastorno es síndrome de Rett.

En otro aspecto más, se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso en un método para tratar trastornos de la atención administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno de la atención es ADHD.

En determinadas realizaciones, el compuesto se proporciona para su uso en un método en el que se le administra al sujeto de manera crónica. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto por vía oral, por vía subcutánea, por vía intramuscular o por vía intravenosa.

Anestesia / Sedación

La anestesia es un estado reversible e inducido farmacológicamente de amnesia, analgesia, pérdida de sensibilidad, pérdida de los reflejos de los músculos del esqueleto, disminución de la respuesta al estrés o de todos ellos de forma simultánea. Estos efectos pueden obtenerse a partir de un único fármaco que proporciona por sí solo la combinación correcta de efectos u, ocasionalmente, con una combinación de fármacos (por ejemplo, hipnóticos, sedantes, paralizantes, analgésicos) para conseguir combinaciones muy específicas de los resultados. La anestesia permita a los pacientes someterse 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 la agitación mediante la administración de un agente farmacológico, generalmente para facilitar un procedimiento médico o un procedimiento diagnóstico.

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

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

La sedación moderada/analgesia (sedación consciente) es una depresión inducida por fármaco del estado de conciencia durante el cual el paciente responde a propósito al comando verbal, ya sea solo o acompañado por una ligera estimulación táctil. Normalmente no son necesarias intervenciones para mantener una vía aérea viable. Habitualmente es adecuada la ventilación espontánea. La función cardiovascular normalmente se mantiene.

Sedación profunda/analgesia es una depresión inducida por fármaco del estado de conciencia durante el cual el paciente no puede despertarse con facilidad, pero responde a propósito (no es una retirada refleja por 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 aérea viable. La ventilación espontánea puede ser inadecuada. La función cardiovascular normalmente se mantiene.

La anestesia general es una pérdida de conciencia inducida por fármaco durante la cual el paciente no se puede despertar, incluso con estímulos de dolor. A menudo se ve afectada la capacidad de mantener la función de ventilación independiente y a menudo se necesita asistencia para mantener una vía respiratoria viable. Puede necesitarse ventilación con presión positiva debido a una ventilación espontánea deprimida o una depresión de la función neuromuscular inducida por fármaco. Puede verse afectada la función cardiovascular.

La sedación en la unidad de cuidados intensivos (ICU) permite la depresión del estado de conciencia de los pacientes sobre el entorno y la reducción de su respuesta a la estimulación externa. Puede desempeñar un papel en el cuidado del paciente crítico y abarca un amplio espectro de control de síntomas que variará entre pacientes e individuos a lo largo del curso de su enfermedad. La sedación profunda en cuidados críticos se ha usado para facilitar la tolerancia del tubo endotraqueal y la sincronización del ventilador, a menudo con agentes de bloqueo neuromuscular.

En algunas realizaciones, se induce la sedación, (por ejemplo, sedación a largo plazo, sedación continua) y se mantiene en la ICU durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, 1 días, 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 ICU pueden tener una semivida de eliminación corta.

La sedación y analgesia de procedimiento, también denominada 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.

5 *Trastornos de ansiedad*

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

10 El trastorno de ansiedad generalizado es un trastorno crónico habitual caracterizado por ansiedad de larga duración que no se concreta en ningún objeto o situación. Los que sufren de ansiedad generalizada experimentan miedo y preocupación persistentes no específicos y se preocupan de manera excesiva con los asuntos cotidianos. El trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más común que afecta a adultos más mayores.

15 En el trastorno de pánico, una persona sufre de breves ataques de terror intenso y aprensión, a menudo marcados por temblores, sacudidas, confusión, mareos, náuseas, dificultad para respirar. Estos ataques de pánico, definidos por la APA como el miedo o la incomodidad que aparece bruscamente y alcanza su punto máximo en menos de diez minutos, pueden durar varias horas y pueden desencadenarse por estrés, miedo o incluso ejercicio; aunque la causa específica no siempre es aparente. Además de los ataques de pánico inesperados recurrentes, un diagnóstico de trastorno de pánico también requiere que dichos ataques tengan consecuencias crónicas: ya sean preocupación por las posibles implicaciones de los ataques, miedo persistente a ataques futuros o cambios significativos en el comportamiento debidos a los ataques. Por consiguiente, los que sufren de trastorno de pánico experimentan síntomas incluso fuera de los episodios específicos de pánico. A menudo, los que sufren de pánico notan cambios normales en los latidos del corazón, lo que los lleva a pensar que algo está mal con su corazón o que están a punto de tener otro ataque de pánico. En algunos casos, se produce una mayor conciencia (hipervigilancia) del funcionamiento corporal durante los ataques de pánico, en la que cualquier cambio fisiológico percibido se interpreta como una posible enfermedad mortal (es decir hipocondriasis extrema).

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

40 La categoría individual 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 específicos. Los que la sufren normalmente 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.

45 Es trastorno de estrés postraumático o PTSD es un trastorno de ansiedad como resultado de una experiencia traumática. El estrés postraumático puede resultar de una situación extrema, tal como combate, violación, situación hostil o incluso un accidente grave. También puede resultar de una exposición a largo plazo (crónica) a un factor estresante severo, por ejemplo, los soldados que soportan batallas individuales pero no pueden hacer frente al combate continuo. Los síntomas comunes incluyen *flashbacks*, comportamientos evitativos y depresión.

50 *Enfermedades y trastornos neurodegenerativos*

La expresión "enfermedad neurodegenerativa" incluye enfermedades y trastornos que están asociados con la pérdida progresiva de estructura o función de las neuronas o la muerte de las neuronas. Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer (incluyendo los síntomas asociados de deterioro cognitivo leve, moderado o severo); esclerosis lateral amiotrófica (ALS); lesiones anóxicas e isquémicas; ataxia y convulsión (incluso para el tratamiento y la prevención y la prevención de las convulsiones causadas 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 cerrada en la cabeza; 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; parquinsonismo inducido por medicación o inducido por fármacos (tal como acatisia aguda inducida por neurolepticos, distonía aguda, parquinsonismo o disquinesia tardía, síndrome neuroleptico maligno o temblor postural inducido por medicación); epilepsia; síndrome X frágil; síndrome de Gilles de la Tourette; traumatismo craneal; deficiencia y pérdida auditiva; enfermedad de Huntington; síndrome de Lennox; disquinesia inducida por levodopa; retraso mental; trastornos de movimiento incluyendo acinesias y síndromes acinéticos (rígidos) (incluyendo calcificación de los ganglios basales,

degeneración corticobasal, atrofia de múltiples sistemas, complejo de parkinsonismo y demencia por ALS, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo posencefálico y parálisis supranuclear progresiva); espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular incluyendo corea (tal como corea hereditaria benigna, corea inducida por fármaco, hemibalismo, enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis, corea de Sydenham y corea sintomática), discinesia (incluyendo tics tales como tics complejos, tics sencillos y tics sintomáticos), mioclonos (incluyendo mioclonos generalizados y ciloclonos focales), temblor (tal 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 blefaroespasma, distonía oromandibular y disfonía espasmódica y tortícolis); daño neuronal que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; lesión neurotóxica que sigue a un ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco; enfermedad de Parkinson; convulsiones; estado epiléptico; apoplejía; tinnitus; neurodegeneración inducida por esclerosis tuberosa e infección vírica (por ejemplo, provocada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS) y encefalopatías). Las enfermedades neurodegenerativas también incluyen, pero no se limitan a, lesión neurotóxica que sigue a un ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco. Los métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa también incluyen tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por convulsiones repetidas a lo largo del tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, pero no se limitan a epilepsia generalizada, por ejemplo, epilepsia de ausencia infantil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con convulsiones gran mal del 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 (SE)

El estado epiléptico (SE) puede incluir, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, complejo epiléptico de estado parcial; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de convulsiones de estado epiléptico convulsivo y puede incluir estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario. El estado epiléptico temprano se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea y se administra una terapia de segunda línea. El estado epiléptico refractario se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea y una de segunda línea y normalmente se administra un anestésico general. El estado epiléptico súper refractario se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar de tratamiento con una primera línea de terapia, una segunda línea de terapia y un anestésico general durante 24 horas o más.

Los estados epilépticos no convulsivos pueden incluir, por ejemplo, estado epiléptico focal no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo, parcial complejo, estado epiléptico no convulsivo, parcial simple, estado epiléptico no convulsivo sutil; estado epiléptico no convulsivo generalizado, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo de ausencia tardía, estado epiléptico no convulsivo de ausencia atípica o estado epiléptico no convulsivo de ausencia típica.

Las composiciones descritas en el presente documento también pueden administrarse como un profiláctico a un sujeto que tiene un trastorno del CNS, 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 súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, complejo epiléptico de estado parcial; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas; antes de la aparición de una convulsión.

Convulsión

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

En base al tipo de comportamiento y la actividad cerebral, las convulsiones se dividen en dos extensas categorías: generalizada y parcial (también denominadas local o focal). La clasificación del tipo de convulsión ayuda a los médicos a diagnosticar si el paciente tiene o no epilepsia.

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

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

15 Las convulsiones de ausencia causan una breve pérdida de consciencia (solo unos pocos segundos) con pocos o ningún síntoma. El paciente, más a menudo un niño, habitualmente interrumpe una actividad y se queda con la mirada vacía. Estas convulsiones comienzan y finalizan de manera abrupta y pueden ocurrir varias veces al día. Los pacientes por lo general no son conscientes de que están teniendo una convulsión, salvo que pueden darse cuenta de "pérdidas de tiempo".

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

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

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

Las convulsiones atónicas consisten en una pérdida repentina y generalizada del tono muscular, particularmente en los brazos y las piernas, lo que a menudo provoca una caída.

30 Las convulsiones que se describen en el presente documento pueden incluir convulsiones epilépticas; convulsiones repetitivas agudas; convulsiones en racimo; convulsiones continuas; convulsiones incesantes; convulsiones prolongadas; convulsiones recurrentes; convulsiones de estado epiléptico, por ejemplo, convulsiones de estado epiléptico convulsivo refractario, convulsiones de estado epiléptico no convulsivo; convulsiones refractarias; convulsiones mioclónicas; convulsiones tónicas; convulsiones tónico-clónicas; convulsiones parciales sencillas; convulsiones parciales complejas; convulsiones secundarias generalizadas; convulsiones de ausencia atípica; convulsiones de ausencia; convulsiones átonas; convulsiones rolándicas benignas; convulsiones febriles; convulsiones emocionales; convulsiones focales; convulsiones gelásticas; convulsiones de inicio generalizado; espasmos infantiles; convulsiones jacksonianas; convulsiones mioclónicas bilaterales masivas; convulsiones multifocales; convulsiones de inicio neonatal; convulsiones nocturnas; convulsiones del lóbulo occipital; convulsiones posttraumáticas; convulsiones sutiles; convulsiones de Sylvan; convulsiones reflejas visuales; o convulsiones por abstinencia.

Ejemplos

45 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 memoria descriptiva se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

50 **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 donde se dan condiciones de proceso habituales o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante optimización de la rutina.

60 Adicionalmente, 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. Se conocen bien en la técnica la elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección. Por ejemplo, numerosos grupos protectores y su introducción y su eliminación, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991 y las referencias citadas en ese documento.

65

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden aislarse y purificarse por procedimientos habituales conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero no se limitan a) recristalización, cromatografía en columna, HPLC o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los esquemas siguientes se presentan con detalles como la preparación de pirazoles representativos que se han enumerado en el presente documento. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede preparar los compuestos proporcionados en el presente documento a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles en el mercado. Las columnas quirales ejemplares disponibles para su uso en la separación/purificación de los enantiómeros/diastereómeros proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

Las RMN ^1H 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, el RMN ^1H indicado puede excluir la región entre δ (ppm) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 ppm. Las copias del espectro RMN ^1H completo de los ejemplos representativos se proporcionan en las figuras.

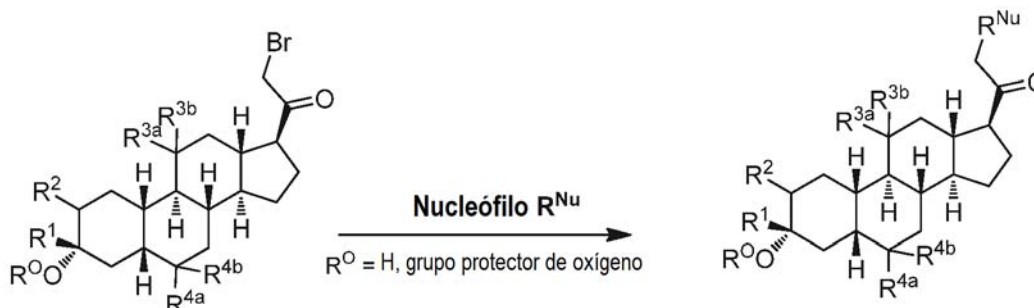
Método general ejemplar para HPLC preparativa: Columna: Waters RBridge prep 10 μm C18, 19*250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH_4HCO_3) (30 l agua, 24 g NH_4HCO_3 , 30 ml $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$). Caudal: 25 ml/min

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

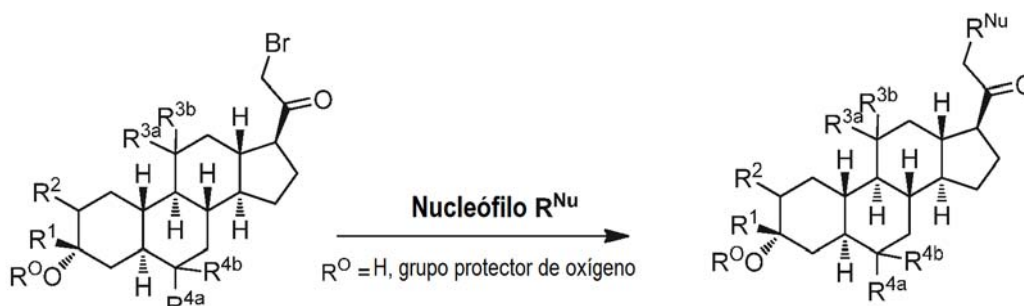
Procedimientos sintéticos

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la técnica (Upasani *et al.*, J. Med. Chem. 1997, 40: 73-84; y Hogenkamp *et al.*, J. Med. Chem. 1997, 40: 61-72) y usando los reactivos, materiales de partida y métodos de purificación apropiados conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse usando los métodos mostrados en los esquemas generales 1 a 4, que comprenden una sustitución nucleofílica del bromuro de 19-nor pregnano con un nucleófilo. En determinadas realizaciones, el nucleófilo reacciona con el bromuro de 19-nor pregnano en presencia de K_2CO_3 en THF.

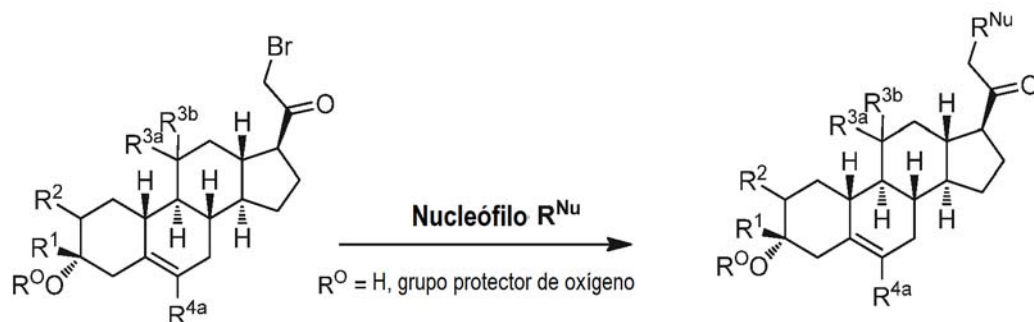
Esquema 1



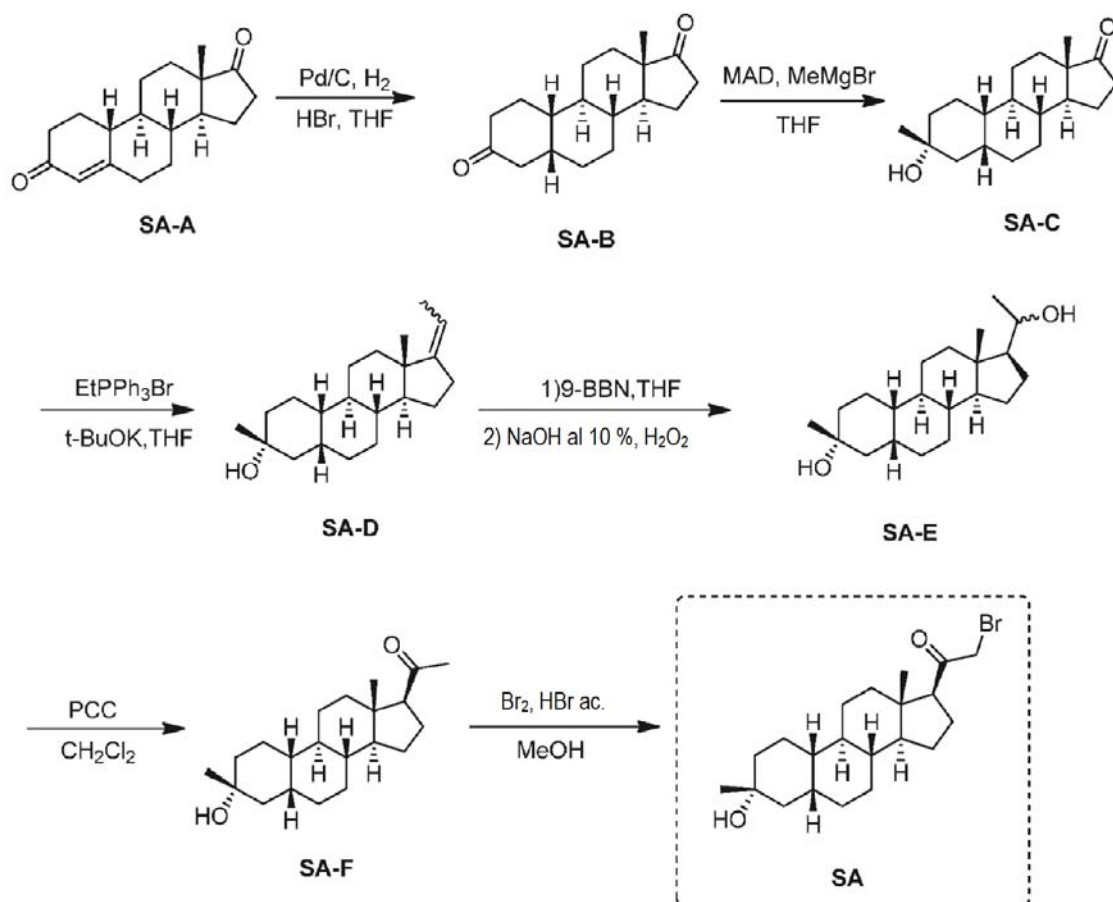
Esquema 2



Esquema 3



5 Ejemplo 1. Síntesis de SA e intermedios de SA



10 Síntesis del compuesto SA-B. El compuesto SA (50 g, 184 mmol) y negro de paladio (2,5 g) en tetrahidrofurano (300 ml) y ácido bromhídrico concentrado (1,0 ml) se hidrogenaron con 10 atm (1013,25 kPa) de hidrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto en bruto. La recrystalización con acetona dio el compuesto SA-B (42,0 g, rendimiento: 83,4 %) en forma de un polvo de color blanco.

15 RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 2,45-2,41 (m, 1H), 2,11-3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 7H), 1,53-1,37 (m, 7H), 1,29-1,13 (m, 3H), 1,13-0,90 (m, 2H), 0,89 (s, 3H).

20 Síntesis del compuesto SA-C. Se añadió gota a gota una solución de SA-B (42,0 g, 153,06 mmol) en 600 ml de tolueno anhidro a la solución de bis(2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenóxido) de metil aluminio (MAD) (459,19 mmol, 3,0 equiv., recién preparada) en atmósfera de N_2 a -78°C . Después de que se completase la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C . Después se añadió lentamente gota a gota MeMgBr 3,0 M (153,06 ml, 459,19 mmol) a la mezcla anterior en atmósfera de N_2 a -78°C . Después, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a esta temperatura. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) mostró que la reacción se había completado. Después se añadió lentamente

gota a gota NH_4Cl acuoso saturado a la mezcla anterior a -78°C . Después de completarse la adición, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con EtOAc , la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo 20:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto SA-C (40,2 g, rendimiento: 90,4 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 2,47-2,41 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 3H), 1,45-1,37 (m, 4H), 1,35-1,23 (m, 8H), 1,22-1,10 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,87 (s, 3H).

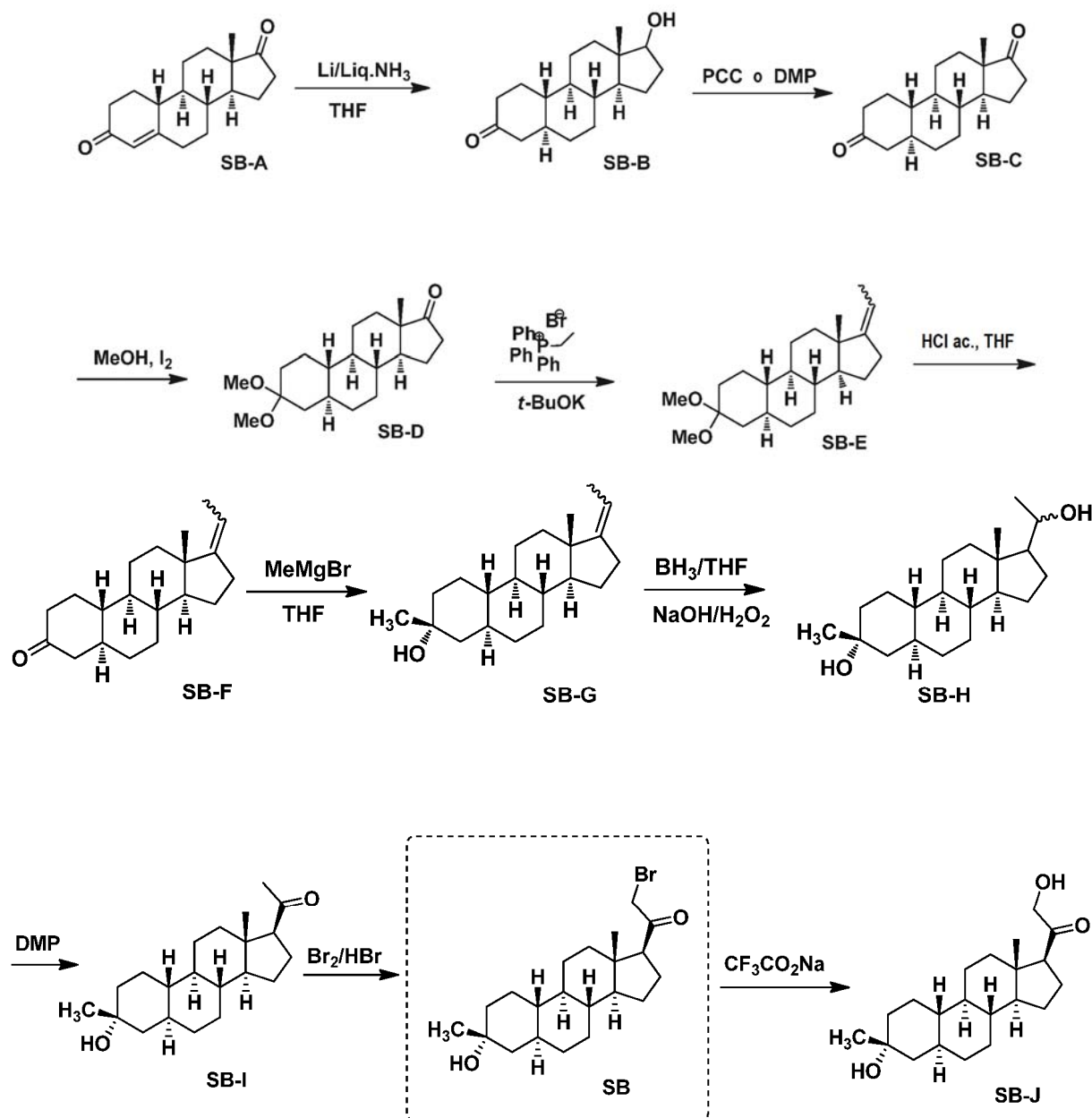
Síntesis del compuesto SA-D. A una solución de PPh_3EtBr (204,52 g, 550,89 mmol) en THF (500 ml) se le añadió una solución de t-BuOK (61,82 g, 550,89 mmol) en THF (300 ml) a 0°C . Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60°C , después se añadió gota a gota SA-C (40,0 g, 137,72 mmol) disuelto en THF (300 ml) a 60°C . La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH_4Cl sat., se extrajo con EtOAc (3*500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por a cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo 50:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto SA-D (38,4 g, rendimiento: 92 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 5,17-5,06 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,76-1,61 (m, 6H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,42-1,34 (m, 3H), 1,33-1,26 (m, 6H), 1,22-1,05 (m, 5H), 0,87 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA-E. A una solución de SA-D (38,0 g, 125,62 mmol) en THF seco (800 ml) se le añadió gota a gota una solución de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (126 ml, 1,26 mol) en un baño de hielo. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente ($14-20^\circ\text{C}$). La TLC (éter de petróleo/ acetato de etilo 3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió solución acuosa 3,0 M de NaOH (400 ml) seguido de H_2O_2 acuoso al 30 % (30 %, 300 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente ($14-20^\circ\text{C}$) y después se filtró, se extrajo con EtOAc (3*500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto (43 g, en bruto) en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SA-F. A una solución de SA-E (43,0 g, 134,16 mmol) en diclorometano (800 ml) a 0°C y se añadió en porciones PCC (53,8 g, 268,32 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente ($16-22^\circ\text{C}$) durante 3 h. La TLC (éter de petróleo/ acetato de etilo 3:1) mostró que la reacción se había completado, después la mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM. La fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por una cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo 50:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto SA-F (25,0 g, rendimiento: 62,5 %, en dos etapas) en forma de un polvo de color blanco. RMN ^1H (SA-F): (400 MHz, CDCl_3) δ 2,57-2,50 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,76-1,58 (m, 5H), 1,47-1,42 (m, 3H), 1,35-1,19 (m, 10H), 1,13-1,04 (m, 3H), 0,88-0,84 (m, 1H), 0,61 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA. A una solución de SA-F (10 g, 31,4 mmol) y HBr ac. (5 gotas, 48 % en agua) en 200 ml de MeOH se le añadió gota a gota bromo (5,52 g, 34,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 17°C durante 1,5 h. La solución resultante se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado a 0°C y se extrajo con EtOAc (150 ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (PE: EA= 15:1 a 6:1) para proporcionar el compuesto SA (9,5 g, rendimiento: 76,14 %) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: tr 5,4 min; m/z 379,0, 381,1, 396,1.

Ejemplo 2. Síntesis de SB e intermedios de SB



5 Síntesis de los compuestos SB-B y SB-C. Se añadieron pequeñas piezas de litio (7,63 g, 1,1 mol) a 2,7 l de amoniaco condensado en un matraz de tres bocas a -70°C . Tan pronto como se disolvió todo el litio, la solución de color azul se calentó a -50°C . Se añadió gota a gota una solución de 19-norandrost-4-eno-3,17-diona SB-A (1,30 g, 110 mmol) y *tert*-BuOH (8,14 g, 110 mmol) en 800 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agitó durante 90 mm hasta que la mezcla de reacción se volvió de color amarillo claro. Se añadió cloruro de amonio (70 g) y se dejó que se evaporase el exceso de amoniaco. El residuo se extrajo con HCl 0,5 N (500 ml) y diclorometano (500 ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar una mezcla de SB-B y SB-C (21 g, 70 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió una solución de SB-B y SB-C (21 g, 76 mmol) en 50 ml de diclorometano anhidro a una suspensión de clorocromato de piridinio (PCC) (32,8 g, 152 mmol) en 450 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió solución 2 N de NaOH (500 ml) a la mezcla de reacción de color pardo oscuro y se agitó durante otros 10 min. La solución resultante se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 N, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título SB-C (16,8 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H de SB-B (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 3,65 (t, 1H, 1H), 0,77 (s, 3H). RMN ^1H de SB-C (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 0,88 (s, 3H).

20 Síntesis del compuesto SB-D. A una solución del compuesto SB-C (16,8 g, 61,3 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió yodo (1,54 g, 6,1 mmol). Después de agitar a 60°C durante 12 h, el disolvente se eliminó al vacío. El producto

en bruto se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (150 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina básica (éter de petróleo/ acetato de etilo = 100:1) para dar el compuesto SB-D (14 g, 43,8 mmol, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3,18 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

5 Síntesis del compuesto SB-E. A una suspensión de t-BuOK (7,36 g, 65,7 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de etiltrifenilfosfonio (26 g, 70 mmol) lentamente. Después de agitar a 60 °C durante 3 h, se añadió el compuesto SB-D (7 g, 21,9 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante otras 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 500 ml). Las
10 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto en bruto SB-E (7,36 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Síntesis del compuesto SB-F. Una solución del compuesto en bruto SB-E (7,36 g, 21,9 mmol) en THF (50 ml) se acidificó a pH = 3 con HCl acuoso 1 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (250 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 30:1 a 20:1) para proporcionar el compuesto SB-F (4,8 g, 16,7 mmol, 76 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5,12-5,10 (m, 1H), 0,77 (s, 3H).

20 Síntesis del compuesto SB-G. A una solución de MeMgBr (28 mmol, 1 M en THF) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió una solución del compuesto SB-F (4,8 g, 16,8 mmol) en THF seco (10 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 min. Después de agitar a 0 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (150 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron
25 y se concentraron. El residuo de color blanco se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para dar el compuesto SB-G (2,5 g, 8,28 mmol, 49 %; R_f = 0,35, éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5,05-5,03 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

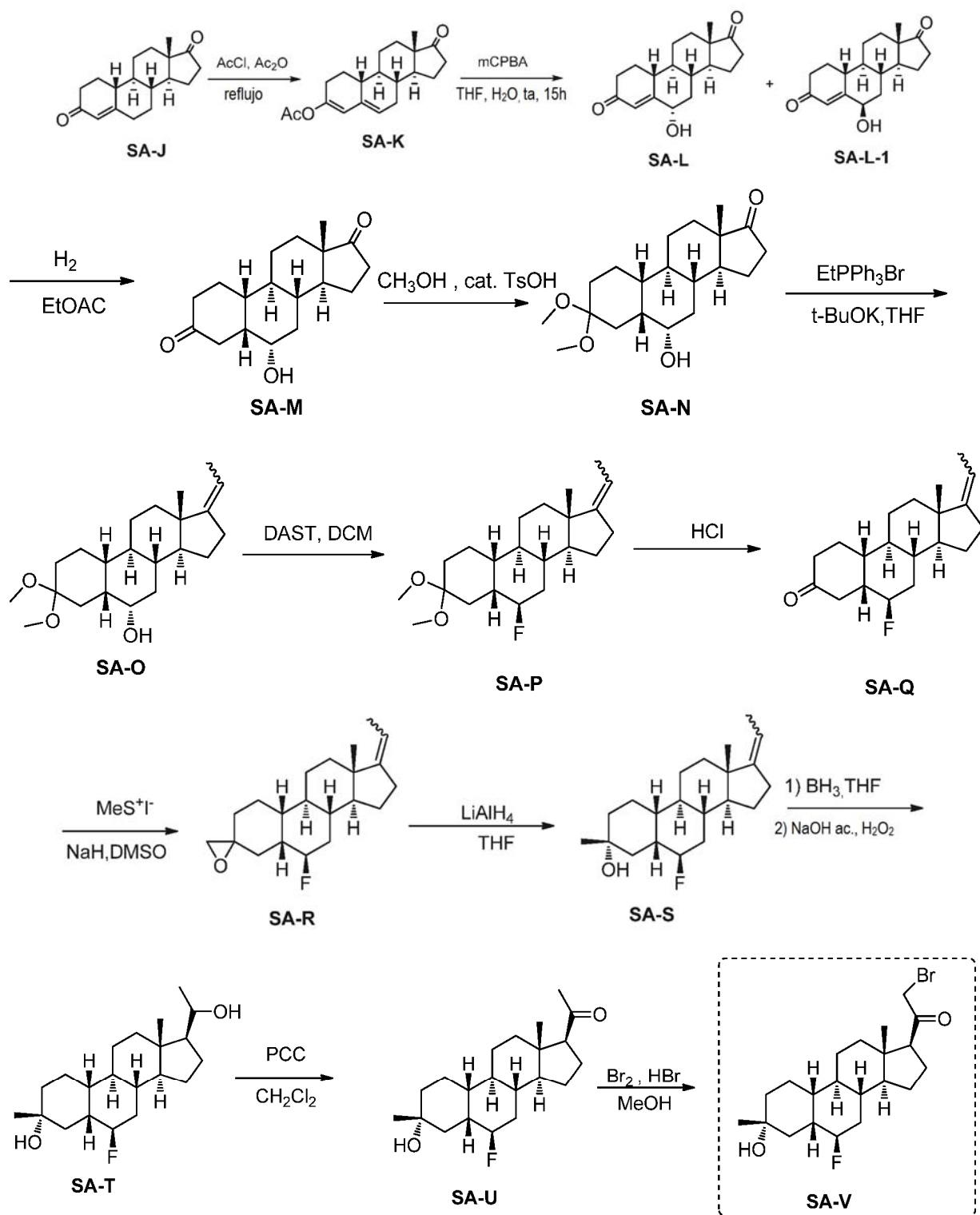
30 Síntesis del compuesto SB-H. A una solución del compuesto SB-G (2 g, 6,62 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (20 ml; solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (10 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H₂O₂ (12 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para
35 proporcionar el compuesto SB-H en bruto (2 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Síntesis del compuesto SB-I. A una solución del compuesto SB-H en bruto (2 g, 6,62 mmol) en 60 ml de diclorometano húmedo (el diclorometano se había agitado con varios milímetros de H₂O y después se separó de la capa acuosa) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (5,5 g, 13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto SB-I (1 g, 3,14 mmol, 47 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2,56 (t, 1H), 2,11 (s y m, 4H), 2,0 (dt, 1H), 1,8 (dm, 2H), 1,54 (m, 6 H), 1,43 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 1,20 (m, 12H), 0,7 (m, 2H), 0,62 (s, 3H).

50 Síntesis del compuesto SB. A una solución del compuesto SB-I (600 mg, 1,89 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadieron 5 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (302 mg, 1,89 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto SB en bruto (600 mg).

55 Síntesis del compuesto SB-J. Una solución del compuesto SB (600 mg, 1,5 mmol) en 10 ml de acetona se trató con CF₃COOH (6,8 ml) y Et₃N (9,5 ml). Después de calentar a reflujo durante 30 min, se añadió sal de CF₃COONa (4,49 g, 33 mmol) en partes durante un periodo de 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para proporcionar SB-J (300 mg, rendimiento: 50 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4,23-4,13 (m, 2H),
60 2,48-2,44 (m), 0,64 (s, 3H).

Ejemplo 3. Síntesis del compuesto SA-V



5 Síntesis del compuesto SA-K. Se añadió el compuesto SA-J (10 g, 36,7 mmol) a 50 ml de cloruro de acetilo y 50 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 5 h, se evaporó al vacío para proporcionar SA-K en forma de un sólido de color blanco (10 g, 87 % de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5,78 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 2,4 (2H, dd), 2,13 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

10 Síntesis del compuesto SA-L. A una solución del reactivo SA-K (10 g, 31,8 mmol) en 200 ml de THF y 20 ml de H_2O , se le añadió mCPBA (11 g, 63,6 mmol) a 0 °C, se agitó a ta durante 15 h, la mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de Na_2SO_3 saturado, 100 ml de NaHCO_3 saturado y 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío, después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1)

para proporcionar SA-L-1 en forma de un sólido de color blanco (2,2 g, 24 % de rendimiento) (primer eluido) y SA-L en forma de un sólido de color blanco (1,1 g, 12 % de rendimiento) (segundo eluido). SA-L-1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5,92 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 0,95 (s, 3H). SA-L: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 6,25 (s, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 0,93 (s, 3H).

5 Síntesis del compuesto SA-M. A una solución de SA-L (2 g, 6,94 mmol) en 50 ml de EtOAc, se le añadió 200 mg de Pd/C. La mezcla de reacción se hidrogenó en 1 atm (101,325 kPa) de H₂ durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, después se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2) para proporcionar SA-M en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 75 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3,97 (td, 1H), 0,88 (s, 3H).

10 Síntesis del compuesto SA-N. A una solución de SA-M (1 g, 3,4 mmol) en 100 ml de MeOH, se le añadió 50 mg de TsOH, se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de NaHCO₃ sat., 100 ml de solución de salmuera y se evaporó al vacío para proporcionar SA-N en forma de un sólido de color blanco (1 g, 91 % de rendimiento).

15 Síntesis del compuesto SA-O. A una solución de bromuro de etiltripenilfosfonio (10,67 g, 28,84 mmol) en 30 ml de THF, se le añadió KOt-Bu (3,23 g, 28,80 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadió SA-N (3,23 g, 9,6 mmol) a la mezcla, se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con soluciones de salmuera y se evaporó al vacío, después se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar SA-O en forma de un sólido de color blanco (2 g, 62 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, MeOD), δ (ppm) 5,15-5,12 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 0,95 (s, 3H).

20 Síntesis del compuesto SA-P. A una solución de SA-O (0,5 g, 1,43 mmol) en 10 ml de DCM, se le añadió 0,5 ml de DAST a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, después se inactivó con 5 ml de NaHCO₃ sat., se extrajo con 50 ml de DCM, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío, se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 30:1) para proporcionar SA-P en forma de un sólido de color blanco 175 mg, 35 % de rendimiento.

25 Síntesis del compuesto SA-Q. A una solución de SA-P (350 mg, 1 mmol) en 20 ml de THF, se le añadió 2 ml de HCl 2 M, se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H₂O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, después se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para proporcionar SA-Q en forma de un sólido de color blanco (210 mg, 60 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 5,17-5,14 (m, 1H), 4,80-4,66 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 1,79 (d, 3H), 0,93 (s, 3H).

30 Síntesis del compuesto SA-R. A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (3,2 g, 16 mmol) en 10 ml de DMSO se le añadió NaH (60 %; 400 mg, 16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión de SA-Q (486 mg, 1,6 mmol) en 5 ml de DMSO. Después de 15 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con 300 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de solución de salmuera y se evaporó al vacío, después se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para proporcionar SA-R y su isómero en forma de un sólido de color blanco (290 mg, 58 % de rendimiento).

35 Síntesis del compuesto SA-S. A una solución de SA-R y su isómero (300 mg, 0,94 mmol) en 10 ml de THF, se le añadió LiAlH₄ (100 mg, 2,7 mmol), se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H₂O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, después se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar SA-S en forma de un sólido de color blanco (140 mg, 48 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 5,15-5,12 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 1,70 (aparente d dentro de m), 1,27 (aparente s dentro de m), 0,92 (s, 3H).

40 Síntesis del compuesto SA-T. A una solución de SA-S (100 mg, 0,3 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (1 ml; solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H₂O₂ (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar SA-T en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 91 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

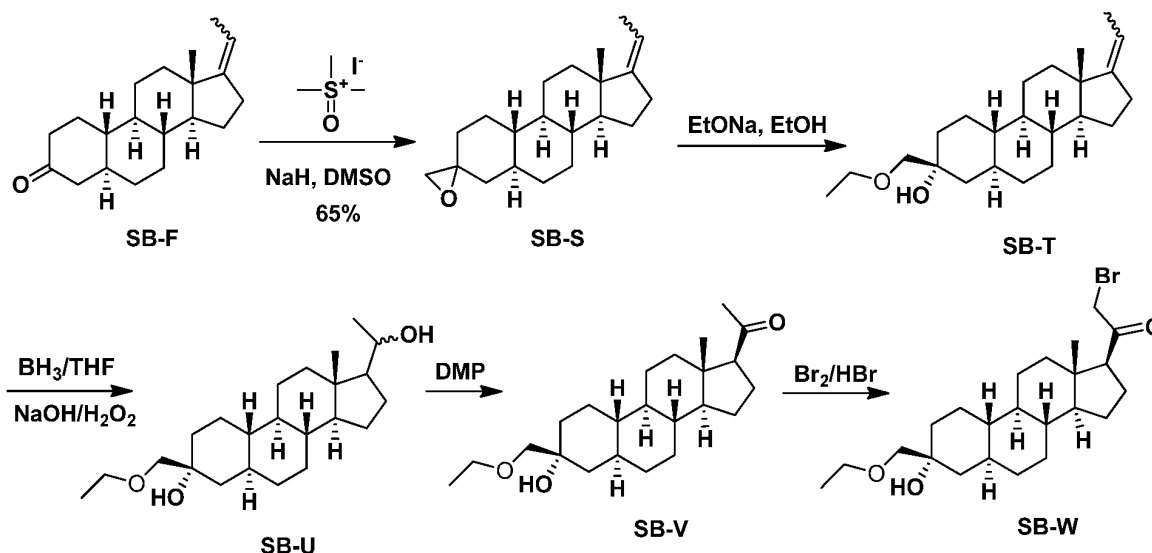
45 Síntesis del compuesto SA-U. A una solución de SA-T (100 mg, 0,29 mmol) en 20 ml de DCM, se le añadió PCC (190 mg, 0,87 mmol), se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H₂O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, después se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar SA-U en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 53 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 4,71-4,57 (m, 1H), 2,54 (1H, t), 1,28 (aparente s dentro de m), 0,58 (s, 3H).

50 Síntesis del compuesto SA-V A una solución de SA-U (40 mg, 0,11 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (150 mg, 0,33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla

de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y después se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto SA-V en bruto en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 80 % de rendimiento). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

Ejemplo 4. Síntesis del compuesto SB-W



10 A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (8,1 g, 36,9 mmol) en 100 ml de DMSO se le añadió NaH (60 %; 1,26 g, 31,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión del compuesto SB-F (2,2 g, 7,2 mmol) en DMSO (20 ml). La mezcla se agitó durante otras 2,5 h, después se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con éter (100 ml × 3). Las capas de éter combinadas se lavaron después con salmuera (100 ml × 3), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto SB-S (2,2 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Síntesis del compuesto SB-T. El compuesto SB-S (2,2 g, 7,3 mmol) se disolvió en etanol seco (250 ml) y se añadió Na (672 mg, 29,2 mmol). La solución se agitó a reflujo durante 6 h. Se evaporó el etanol y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H₂O (3 × 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto diano en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) y se concentró para dar SB-T (1,8 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5,03-5,01 (m, 1H), 3,43 (c, 2H), 3,13 (s, 2H), 0,80 (s, 3H).

25 Síntesis del compuesto SB-U. A una solución del compuesto SB-T (1,8 g, 5,2 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (20 ml de solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (10 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H₂O₂ (12 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto SB-U en bruto (1,8 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

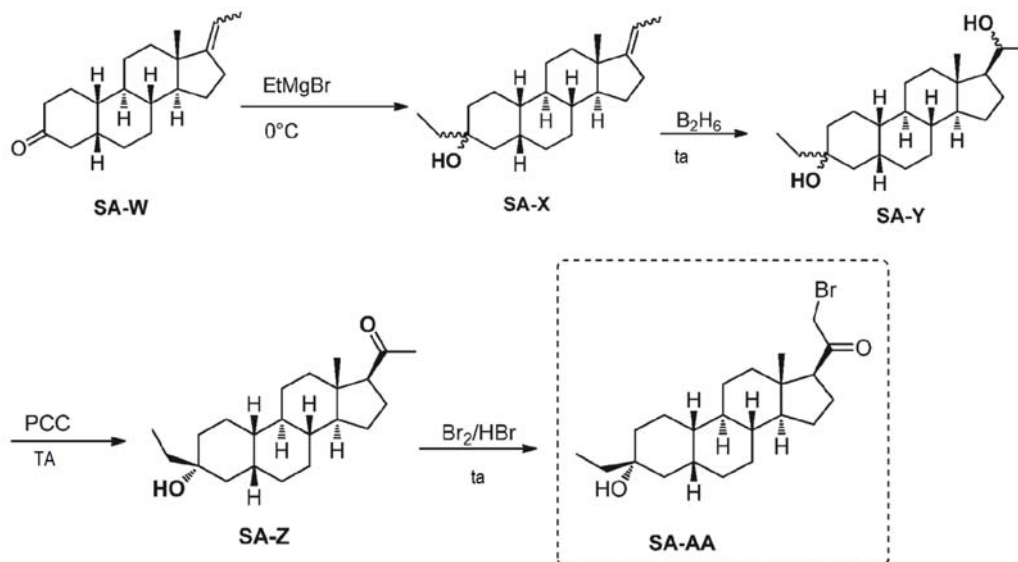
35 Síntesis del compuesto SB-V. A una solución del compuesto SB-U en bruto (1,8 g, 5,2 mmol), que se disolvió en 60 ml de diclorometano saturado en H₂O (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de H₂O y después se había separado de la capa acuosa), se le añadió peryodinato de Dess-Martin (4,4 g, 10,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para proporcionar SB-V (1 g, 2,8 mmol, 56 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3,52 (c, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,20 (t, 3H), 0,61 (s, 3H). LCMS: Tr = 7,25 min. m/z = 345,1 [M-17]⁺.

45 Síntesis del compuesto SB-W. A una solución del compuesto SB-V (600 mg, 1,65 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadieron 5 gotas de HBr (48 %) seguidas de bromo (264 mg, 1,65 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se

concentraron para dar el compuesto SB-W en bruto (600 mg, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Tr = 7,25 min. m/z = 463,1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 5. Síntesis del compuesto SA-AA

5



10 Síntesis del compuesto SA-X. A una solución de EtMgBr (5 mmol, 1 M en THF) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución del compuesto SA-W (858 mg, 3 mmol) en THF seco (5 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 min. Después de agitar a 0 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (15 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo de color blanco se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para dar el compuesto SA-X (900 mg).

15

20 Síntesis del compuesto SA-Y. A una solución del compuesto SA-X (200 mg, 0,66 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (2 ml de solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H₂O₂ (1,2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto SA-Y (260 mg, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

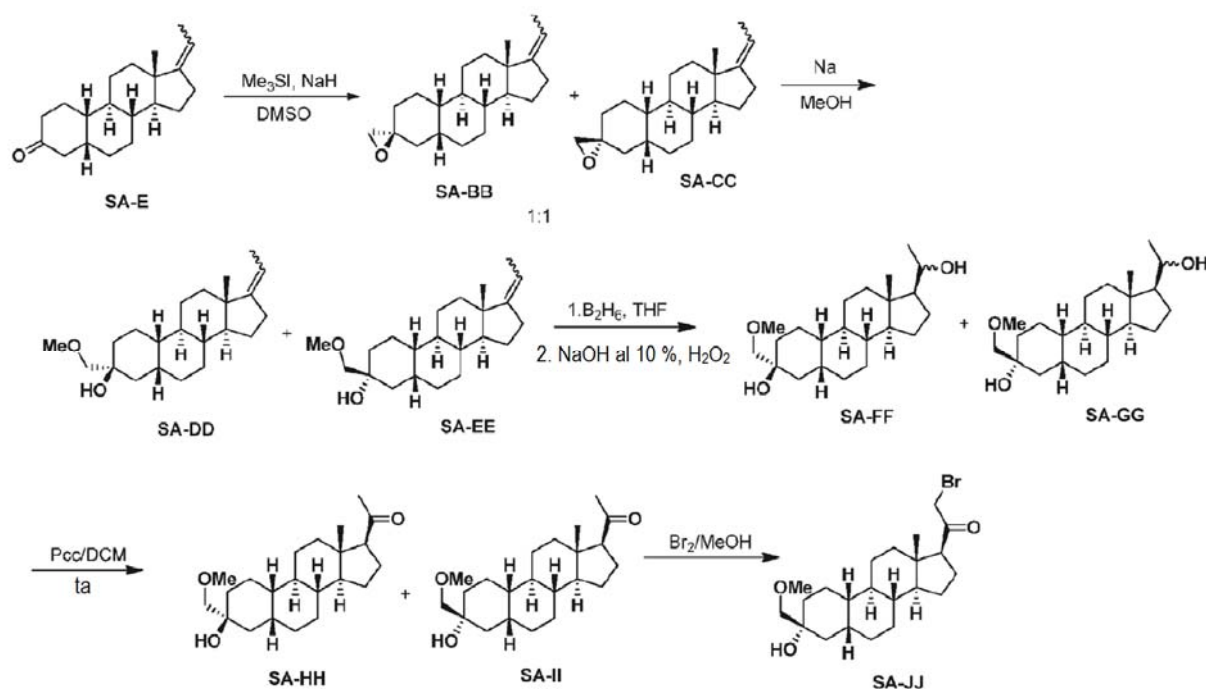
25 Síntesis del compuesto SA-Z. A una solución del compuesto SA-Y (260 mg, en bruto), que se disolvió en 10 ml de diclorometano, se le añadió PCC (449 mg,). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1 a 2:1) para proporcionar el SA-Z del título (15 mg, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2,49 (1H, t), 0,84 (t, 3H), 0,59 (s, 3H).

30

35 Síntesis del compuesto SA-AA. A una solución del compuesto SA-Z (30 mg, 0,09 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (100 mg, 0,62 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo, después se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 3), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto SA-AA (36 mg en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Ejemplo 6. Síntesis del compuesto SA-JJ



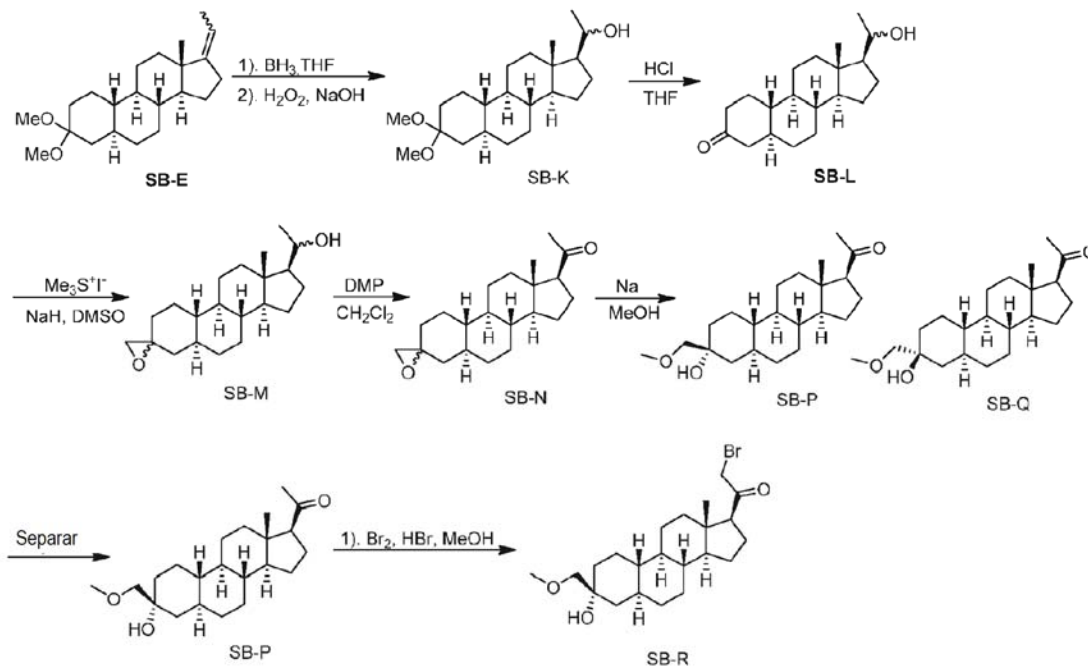
- 5 Síntesis del compuesto SA-DD y SA-EE. La mezcla de los compuestos SA-BB y SA-CC (5,0 g, 16,7 mmol) se disolvió en metanol seco (250 ml) y se añadió metal Na (1,2 g, 50,0 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 16 h. Después se evaporó el metanol y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H_2O (3×50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El compuesto diana en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) y se concentró para dar la mezcla de productos SA-DD a SA-EE (4,6 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10

- Síntesis del compuesto SA-FF y SA-GG. A una solución de la mezcla de reactivos SA-DD y SA-EE (4,6 g, 13,9 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,0 M, 27,7 ml, 27,7 mmol), la solución se agitó a 25°C durante una noche, después la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución 2 M de NaOH (30 ml) seguida de H_2O_2 al 30 % (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2×100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mezcla del producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15

- 20 Síntesis del compuesto SA-HH y SA-II. A una solución de la mezcla de reactivos SA-FF y SA-GG en bruto (4,9 g, 13,9 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (PCC) en porciones (6,0 g, 27,8 mmol). La solución se agitó a 25°C durante una noche, después la mezcla se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con diclorometano (3×50 ml). Todos los filtrados se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo=15:1) para proporcionar el producto SA-HH (2,1 g, 6,03 mmol, rendimiento=43 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco y el producto SA-II (2,2 g, 6,32 mmol, rendimiento=45 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SA-HH: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,40 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 0,62 (s, 3H). Compuesto SA-II: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,42 (AB, 1H), 3,38 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,54 (t, 1H), 2,16-2,14 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 0,61 (s, 3H).
- 25
- 30

- Síntesis del compuesto SA-JJ. A una solución del reactivo SA-II (100 mg, 0,301 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0,903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0,077 ml, 1,51 mmol). La solución se calentó a 25°C durante 1,5 horas, después la mezcla se vertió en agua fría (50 ml) y el sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2×50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto SA-JJ se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 35

Ejemplo 8. Síntesis del compuesto SB-R



- 5 Síntesis del compuesto SB-K. A una solución del compuesto SB-E (5 g, 15 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (30 ml de solución 1,0 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió lentamente NaOH acuoso al 10 % (56 ml). La mezcla se enfrió en hielo y se añadió lentamente solución acuosa al 30 % de H₂O₂ (67 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄. La filtración y eliminación del disolvente dio el producto en bruto, 3,2 g para la siguiente etapa de la reacción.

- 15 Síntesis del compuesto SB-L. A una solución del compuesto SB-K (3,2 g, 9 mmol) en THF (40 ml) se le añadió HCl 2 M (3 ml). La solución de reacción se agitó a TA durante 12 h, después se eliminó el disolvente a presión reducida. El compuesto diana en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para dar 2,2 g del producto en forma de un sólido de color blanco, rendimiento: 81,40 %.

- 20 Síntesis del compuesto SB-M. A una solución en agitación de yoduro de trimetilsulfonio (6,43 g, 31,5 mmol) en 100 ml de DMSO se le añadió NaH al 60 % en peso (1,26 g, 31,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente (15 °C) durante 1 h, se añadió gota a gota una solución del compuesto SB-L (2,2 g, 7,2 mmol) en 20 ml de DMSO. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con éter (100 ml × 3). Después las capas combinadas de éter se lavaron con salmuera (100 ml × 3), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, 1,6 g para la siguiente etapa de la reacción.

- 25 Síntesis del compuesto SB-N. El compuesto SB-M (1,6 g, 5 mmol) se disolvió en 60 ml de CH₂Cl₂ saturado con H₂O. (Usando un embudo de decantación, el CH₂Cl₂ se agitó con varios mililitros de H₂O y después se había separado de la capa acuosa). Se añadió DMP (4,2 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente durante 24 h. La solución de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 3,79 mmol, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2,63 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

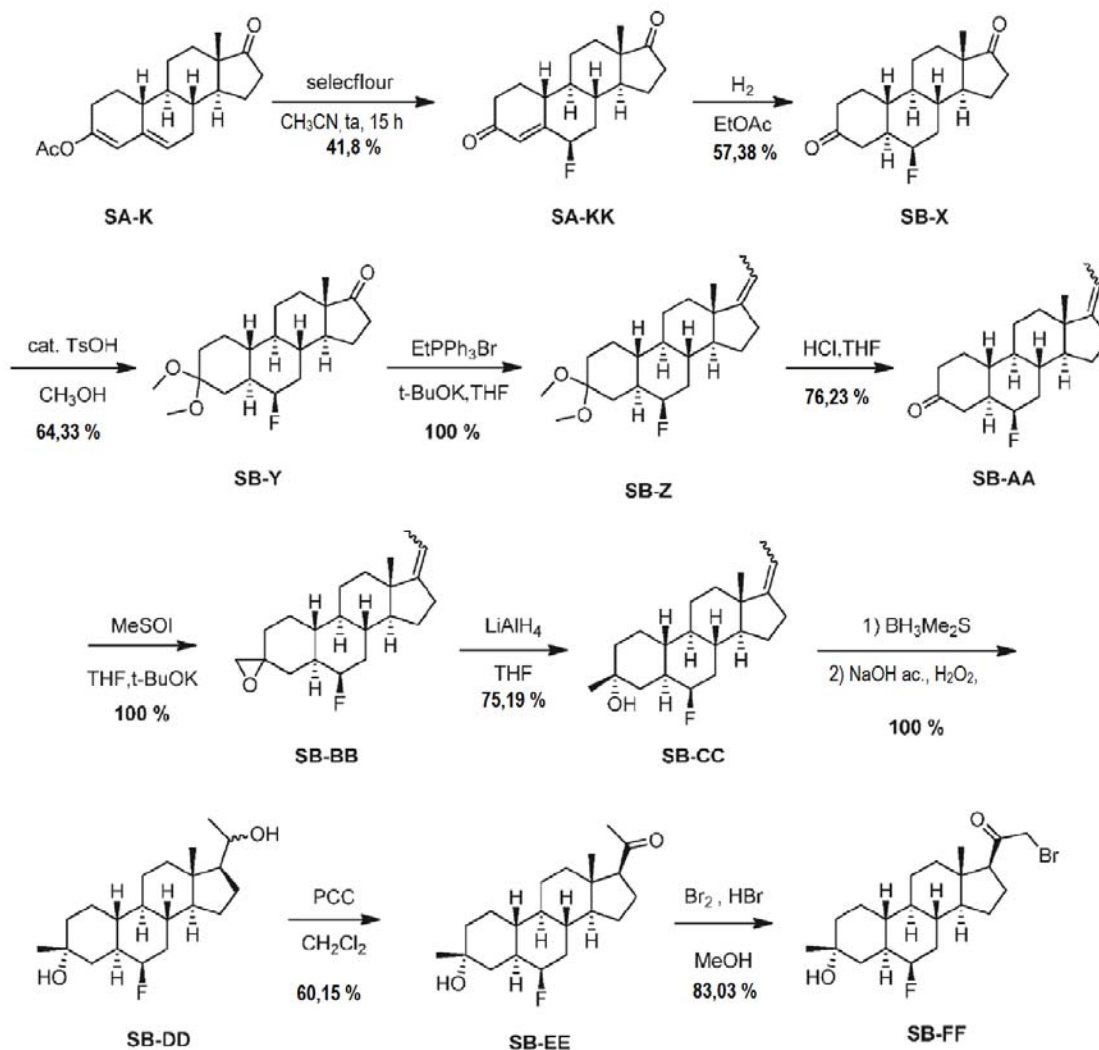
- 35 Síntesis de SB-P y SB-Q. El compuesto SB-N (1,2 g, 3,8 mmol) se disolvió en metanol seco (250 ml) y se añadió Na (262 mg, 11,4 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 16 h. Se evaporó el metanol y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H₂O (3 × 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto diana en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para dar SB-P (300 mg, 25 %, SB-Q (300 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. SB-P: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,54 (t, 1H), 0,61 (s, 3H). SB-Q: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,39 (s, 5H), 3,37 (s, 2H), 2,52 (t, 1H), 0,62 (s, 3H).

- 40

Síntesis del compuesto SB-R. A una solución del reactivo SB-P (190 mg, 0,545 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (275 mg, 1,635 mmol) seguido de bromo (435 mg, 0,139 ml, 2,725 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5

Ejemplo 9. Síntesis del compuesto SB-FF



10

Síntesis del compuesto SB-KK. A una solución de SA-K (68 g, 216,27 mmol) en 600 ml de CH₃CN, se le añadió selectfluor (90,22 g, 324,4 mmol) en porciones a -4 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -4 °C durante 3 h. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla se filtró después y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/ acetato de etilo 20:1-15:1-10:1-8:1-6:1-5:1) para proporcionar SB-KK (26,3 g, 41,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (SB-KK) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 6,02-5,94 (m, 1H), 5,20-5,01 (m, 1H), 2,55-2,26 (m, 6H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,48-1,22 (m, 5H), 0,98-0,78 (m, 6H).

15

Síntesis del compuesto SB-X. A una solución de SB-KK (27 g, 92,98 mmol) en EtOAc (350 ml) a 20 °C, después se añadió Pd/C (2,7 g, 5 %) en la mezcla. La solución se agitó a 20 °C, 1 atm (101,325 kPa) durante 10 h en atmósfera de hidrógeno. Después la LCMS mostró que la reacción se había completado y entonces la mezcla se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/ acetato de etilo 40:1-35:1-30:1-25:1-20:1-15:1-10:1-6:1) para dar SB-X (15,6 g, 56,38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (SB-X) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 4,68-4,56 (m, 1H), 2,64-2,51 (m, 1H), 2,53-2,03 (m, 8H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,49-1,20 (m, 6H), 0,96-0,92 (m, 2H), 0,88-0,78 (m, 1H).

25

Síntesis del compuesto SB-Y. A una solución de SB-X (47 g, 160,75 mmol) en MeOH (600 ml) a 23 °C, después se añadieron 2,35 g de TsOH en la mezcla. La solución se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Después la TLC mostró que la reacción se había completado y entonces la mezcla se filtró y se concentró para dar SB-Y (35 g, 64,33 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (SB-Y) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 4,74-4,57 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,06-1,82 (m, 6H), 1,77-1,15 (m, 11H), 1,05-0,96 (m, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,83-0,77 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-Z. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (115,17 g, 310,23 mmol) en 150 ml de THF, se le añadió KOt-Bu (34,81 g, 310,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h y se añadió SB-Y (35 g, 103,41 mmol) a la mezcla que se agitó a 60 °C durante otras 15 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con 1500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar SB-Z en forma de un sólido de color blanco (120 g, en bruto). RMN ¹H (SB-Z) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 5,13-5,07 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,42-2,15 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,67-1,61 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,45-1,15 (m, 10H), 1,01-0,94 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,90-0,84 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-AA. A una solución de SB-Z (120 g, en bruto) en 600 ml de THF, se le añadió HCl acuoso 2 M, 90 ml. La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 1 h. Después la TLC mostró que la reacción se había completado, entonces la reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. La reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 150:1-125:1-100:1-80:1-60:1-50:1) para proporcionar SB-AA en forma del sólido de color blanco (24 g, 76,23 % de rendimiento). RMN ¹H (SB-AA) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 5,13 (m, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 2,62-2,42 (m, 1H), 2,44-2,07 (m, 8H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 8H), 1,36-1,08 (m, 6H), 0,92 (s, 3H), 0,83-0,73 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-BB. A una solución de Me₃SOI (78,07 g, 354,75 mmol) en 50 ml de THF, se le añadió una solución de t-BuOK (39,81 g, 354,75 mmol) en 50 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Después se añadió una solución de SB-AA (24 g, 78,83 mmol) en THF (300 ml) en la reacción. La reacción se agitó durante 2,5 h a 23 °C. Después la TLC mostró que la reacción se había completado, entonces la reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo. La reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío para proporcionar SB-BB en forma de producto en bruto (50 g). RMN ¹H (SB-BB) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 5,20-5,11 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 1H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,48-1,81 (m, 9H), 1,72-1,64 (m, 4H), 1,55-1,06 (m, 10H), 0,97-0,89 (m, 3H), 0,85-0,77 (m, 1H).

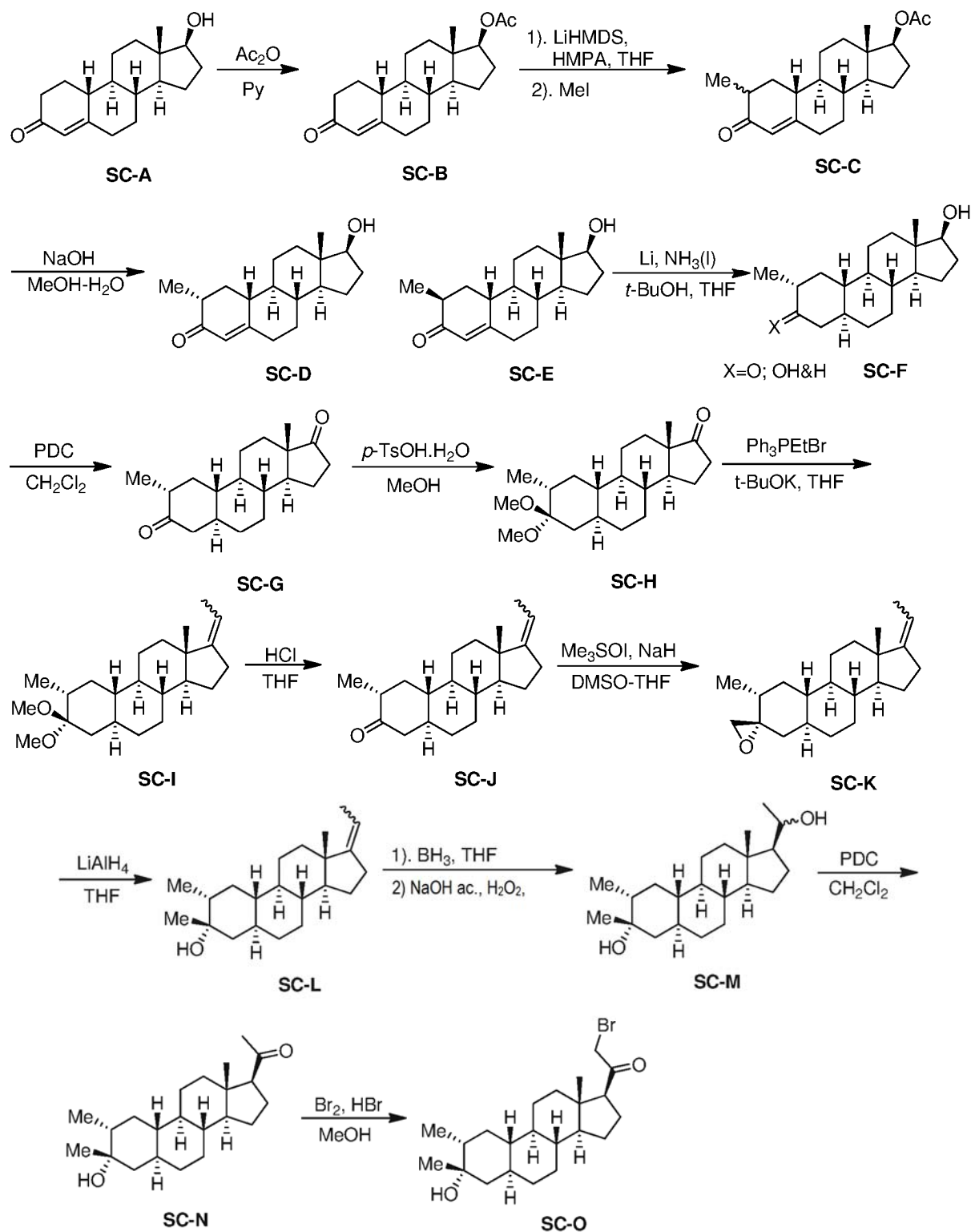
Síntesis del compuesto SB-CC. A una solución de SB-BB (50 g, en bruto) en 300 ml de THF, se le añadió LiAlH₄ (8,99 g, 236,49 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h. Después la TLC mostró que la reacción se había completado, entonces la reacción se interrumpió con agua. La reacción se extrajo con 1000 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 100:1-80:1-60:1-50:1-40:1-30:1) para proporcionar SB-CC en forma del sólido de color blanco (19 g, 75,19 % de rendimiento). RMN ¹H (SB-CC) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 5,17-5,07 (m, 1H), 4,66-4,48 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, III), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 3H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 9H), 0,89 (s, 3H), 0,81-0,72 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-DD. A una solución de SB-CC (19 g, 59,29 mmol) en THF seco (500 ml) se le añadió C₂H₅BS (59,29 ml; solución 10 M en THF) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con NaOH acuoso 3 M (160 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H₂O₂ (100 ml). Después de agitar a 20 °C durante 1,5 h, la mezcla se filtró y se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se trataron con Na₂S₂O₃ ac., se extrajeron, se secaron y se concentraron para proporcionar SB-DD en forma del producto en bruto (21 g, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SB-EE. A una solución de SB-DD (21 g, 59,29 mmol) en 200 ml de CH₂Cl₂, se le añadió PCC (25,56 g, 118,58 mmol) a 0 °C, se agitó a 22 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con 20 ml de CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ ac., Na₂S₂O₃ ac., salmuera y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1-10:1-6:1) para proporcionar SB-EE en forma del sólido blanco (12 g, 60,15 % de rendimiento). RMN ¹H (SB-EE) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 4,65-4,46 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 32H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 5H), 1,48-1,30 (m, 3H), 1,28-1,05 (m, 11H), 0,83-0,72 (m, 1H), 0,63 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SB-FF. A una solución de SB-EE (12 g, 35,66 mmol) en 1500 ml de MeOH, se le añadió HBr (5 gotas) y Br₂ (2,01 ml, 39,23 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 16 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. y se concentró. Después, la mezcla se extrajo con 1000 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo = 12:1-10:1-8:1-6:1-3:1) para proporcionar SB-FF como el sólido de color blanco (12,3 g, 83,03 % de rendimiento). RMN ¹H (SB-FF) (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 4,64-4,47 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,07-1,64 (m, 8H), 1,46-1,06 (m, 14H), 0,83-0,74 (m, 1H), 0,67 (s, 3H).

Ejemplo 12. Síntesis del compuesto SC-O



5

Síntesis del compuesto SC-B. A una solución del reactivo SC-A (10,0 g, 36,44 mmol) en piridina (30 ml) se le añadió anhídrido acético (5,0 ml, 52,89 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Después, la solución se vertió en agua enfriada en hielo (200 ml). El precipitado de color blanco se filtró y se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución resultante se lavó con solución sat. de $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2×200 ml) para eliminar la piridina restante. La capa orgánica se volvió a lavar con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo = 4:1) para proporcionar el producto SC-B

10

(11,125 g, 35,16 mmol, rendimiento = 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5,83 (1H, s), 4,62 (1H, dd), 2,05 (3H, s), 0,86 (3H, s).

5 Síntesis del compuesto SC-C. A una solución del reactivo SC-B (4,68 g, 14,79 mmol) en THF (150 ml) se le añadió LiHMDS (1,0 M en solución de THF, 17,74 ml, 17,74 mmol) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Después se añadió HMPA (3,09 ml, 17,74 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante otros 30 minutos. Después se añadió yodometano (2,76 ml, 44,37 mmol). La solución se volvió a agitar a -78 °C durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La mayoría del disolvente THF se eliminó al vacío. Después se diluyó el residuo con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó el producto SC-C en bruto (4,50 g, 13,62 mmol, rendimiento = 92 %) en forma de un aceite espeso. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5,75 (1H, s), 4,62 (1H, t), 2,05 (3H, s), 1,10 (3H, d), 0,86 (3H, s).

15 Síntesis del compuesto SC-D y SC-E. A una solución del reactivo SC-C en bruto (11,62 g, 35,16 mmol, cantidad teórica) en metanol (100 ml) y agua (20 ml) se le añadió hidróxido sódico (2,81 g, 70,32 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después la mayoría del disolvente metanol se eliminó al vacío. La solución restante se acidificó con HCl 2 M a pH 5-6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo=5:1) para proporcionar el producto SC-D puro (2,354 g, 8,162 mmol, rendimiento = 23 %) y el producto SC-E puro (5,306 g, 18,40 mmol, rendimiento = 50 %) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SC-D: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5,81 (1H, s), 3,67 (1H, t), 1,11 (3H, d), 0,81 (3H, s).

25 Compuesto SC-E: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5,74 (1H, s), 3,67 (1H, t, J=8,5 Hz), 1,11 (3H, d), 0,81 (3H, s).

30 Síntesis del compuesto SC-F. A amoníaco líquido (200 ml) se le añadió litio (1,80 g, 260 mmol) a -78 °C. Después el líquido se volvió de color azul oscuro. Después se añadió una solución del reactivo SC-D (3,0 g, 10,40 mmol) en t-BuOH (1,0 ml, 10,40 mmol) y THF (100 ml) a la solución de amoníaco y Li. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas. Después se añadió NH₄Cl sólido (20 g) para inactivar la reacción. La mezcla cambió del color azul oscuro al blanco. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y el amoníaco se evaporó en un extractor durante una noche. Al residuo se le añadió agua (300 ml). La mezcla se acidificó con HCl conc. a pH 6-7. Después se añadió acetato de etilo (300 ml). La capa acuosa separada se extrajo otra vez con acetato de etilo (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto SC-F se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

40 Síntesis del compuesto SC-G. A una solución del reactivo SC-F en bruto (1,749 g, 6,022 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) (3,398 g, 9,033 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se filtró a través de un pequeño lecho de celite. El celite se lavó con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). La solución combinada de CH₂Cl₂ se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo=5:1) para proporcionar el producto SC-G (1,298 g, 4,50 mmol, rendimiento = 75 %) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SC-G: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1,02 (3H, d), 0,91 (3H, s).

45 Síntesis del compuesto SC-H. A una solución del reactivo SC-G (1,948 g, 6,754 mmol) en metanol anhidro (50 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (128 mg, 0,6754 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución sat. de Na₂CO₃ (10 ml). Se eliminó al vacío la mayoría del metanol. Después el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con solución sat. de Na₂CO₃ (2 × 100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo= 10:1, se añadió NEt₃ al 0,1 %) para proporcionar el producto SC-H (652 mg, 1,949 mmol, rendimiento = 29 %) en forma de un sólido de color blanco. Asimismo, también se recuperó el material de partida (1,338 g). Así que el rendimiento base del material de partida recuperado es del 92 %. NNM ¹H (500 MHz, d₆-acetona) δ(ppm): 3,079 (3H, s), 3,075 (3H, s), 2,38 (1H, dd), 1,98 (1H, dd), 0,91 (3H, d), 0,85 (3H, s).

55 Síntesis del compuesto SC-I. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (8,795 g, 23,69 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió t-BuOK (2,658 g, 23,69 mmol). Después la solución se volvió de color rojizo y se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después se añadió el reactivo SC-H (1,642 g, 4,909 mmol) en una porción. La solución se calentó a 70 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto SC-I se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65 Síntesis del compuesto SC-J. Al producto en bruto SC-I (1,702 g, 4,909 mmol, cantidad teórica) en THF (30 ml) se le añadió HCl 2 M (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con solución sat. de Na₂CO₃ (2 × 100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera

(100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo =100:3) para proporcionar el producto SC-J en bruto (1,746 g) en forma de un sólido de color blanco que estaba contaminado con algo de PPh₃ inseparable. Juzgado por la integración del espectro de la RMN ¹H, la proporción del producto deseado a PPh₃ es 3:1, así que la cantidad del producto SC-J deseado es 1,354 g (4,506 mmol), el rendimiento es del 92 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,13 (1H, ct), 1,66 (3H, dt), 1,02 (3H, d), 0,91 (3H, s).

Síntesis del compuesto SC-K. A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (5,213 g, 23,69 mmol) en DMSO anhidro (30 ml) se le añadió hidruro sódico (60 % en peso, 948 mg, 23,69 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después se añadió una solución del reactivo en bruto (1,746 g, contaminado con algo de PPh₃ restante, cantidad teórica, 1,354 g, 4,506 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con agua (2 × 100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto SC-K en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

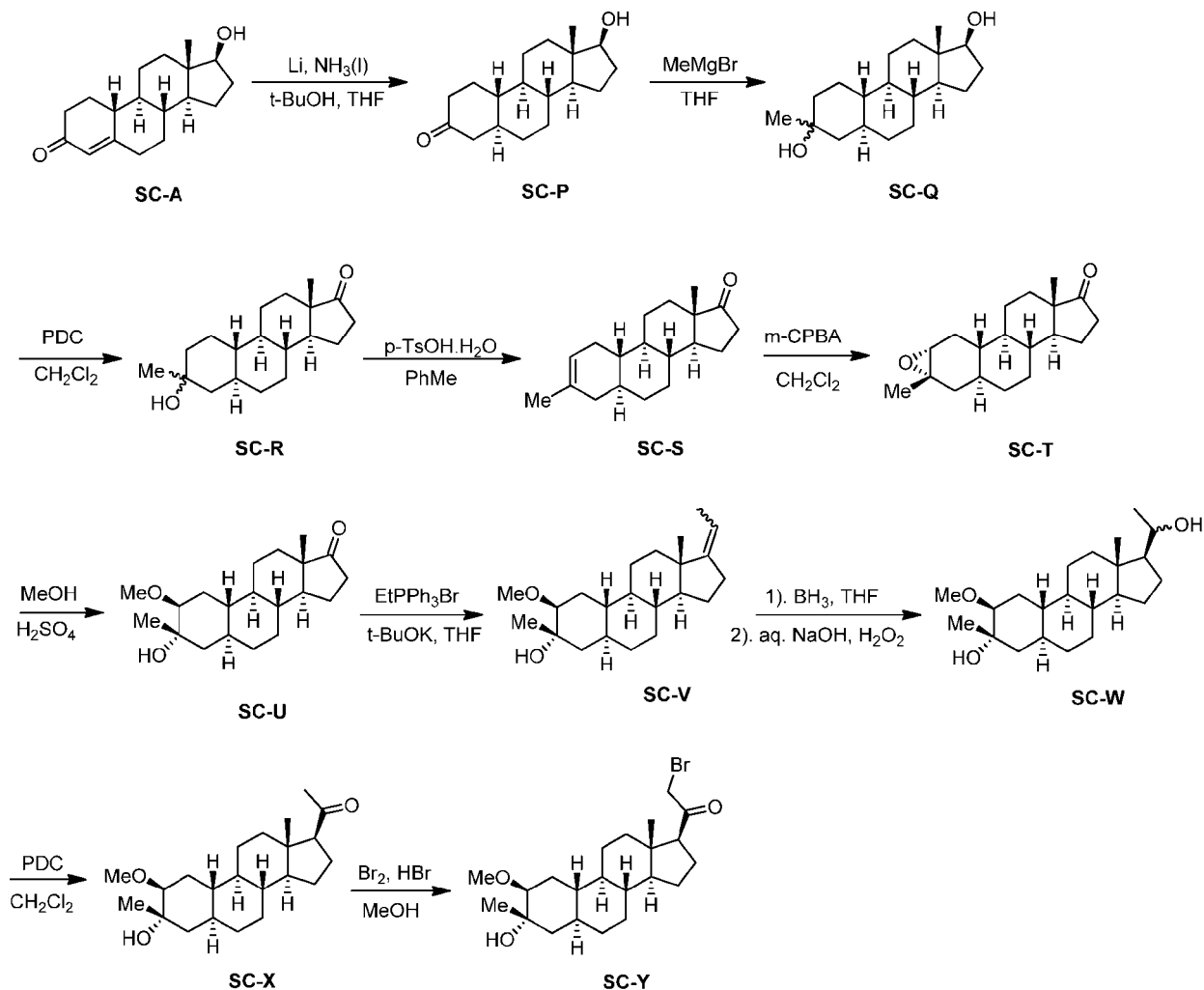
Síntesis del compuesto SC-L. A una solución del reactivo SC-K en bruto (cantidad teórica, 1,417 g, 4,506 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (342 mg, 9,012 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de acetato de etilo (5 ml) seguido de agua (5 ml). Se filtró un sólido de color blanco y se lavó exhaustivamente con acetato de etilo (5 × 100 ml). El filtrado combinado se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo=20:1) para proporcionar el producto SC-L (458 mg, 1,447 mmol, 2 etapas, rendimiento total = 32 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto SC-M. A una solución del reactivo SC-L (458 mg, 1,447 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió BH₃.THF (1,0 M, 7,23 ml, 7,23 mmol), La solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución 2 M de NaOH (10 ml) seguida de H₂O₂ al 30 % (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SC-N. A una solución del reactivo SC-M en bruto (484 mg, 1,447 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) en porciones (1633 mg, 4,341 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la mezcla se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con diclorometano (3 × 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo=8:1) para proporcionar el producto SC-N (305 mg, 0,917 mmol, rendimiento = 63 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,54 (1H, t), 2,12-2,19 (1H, m), 2,12 (3H, s), 0,92 (3H, d), 0,61 (3H, s). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 209,75, 71,09, 63,96, 55,89, 47,96, 47,80, 47,00, 44,35, 41,19, 40,22, 39,05, 37,95, 34,49, 33,14, 31,54, 30,92, 28,46, 25,82, 24,22, 22,76, 15,14, 13,45.

Síntesis del compuesto SC-O. A una solución del reactivo SC-N (100 mg, 0,301 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0,903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0,077 ml, 1,505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto SC-O se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 13. Síntesis del compuesto SC-Y



5 Síntesis del compuesto SC-P. Al NH_3 (líquido, 2,0 l) se le añadió litio (7,0 g, 1 mol) a -78°C . Después el líquido se volvió de color azul oscuro, se añadió gota a gota una solución del compuesto SC-A (27,0 g, 100 mmol) en t-BuOH (7,4 g, 100 mmol) y THF (20 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 4 horas. Después se añadió NH_4Cl sólido (50 g) para inactivar la reacción. La mezcla cambió del color azul oscuro al blanco. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y el amoníaco se evaporó durante una noche. El residuo se disolvió en HCl acuoso 0,5 N (50 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para obtener el producto SC-P (18,98 g, 68,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,66 (1H, t), 2,29-2,27 (2H, m), 2,12-2,07 (2H, m), 1,83-1,81 (2H, m), 1,50 (1H, s), 0,77 (3H, s).

10

15 Síntesis del compuesto SC-Q. Una muestra de 19,0 g del compuesto SC-P (68,84 mmol) se disolvió en 50 ml de THF a 0°C . Después se añadieron gota a gota 70 ml de MeMgBr en THF (3 M) durante 30 min. La reacción se mantuvo a 0°C durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc (200 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo de color blanco se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1) para dar el producto SC-Q (19,0 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5,78 (1H, a), 5,36 (1H, t), 3,67 (1H, t), 1,73 (3H, s), 0,77 (3H, s).

20

25 Síntesis del compuesto SC-R. A una solución del compuesto SC-Q (19,0 g, 65,07 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) (48,9 g, 130,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se filtró a través de un pequeño lecho de celite. El celite se lavó con CH_2Cl_2 (3 \times 100 ml). La solución combinada de CH_2Cl_2 se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el producto SC-R (10,0 g, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,44 (1H, dd), 2,07 (1H, m), 1,21 (3H, s), 0,87 (3H, s).

30

Síntesis del compuesto SC-S. A una solución del compuesto SC-R (5,0 g, 17,2 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) se le añadió al ácido p-toluenosulfónico sobre gel de sílice (80 g), la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora. Los subproductos insolubles se eliminaron del gel de sílice mediante elución con éter de petróleo/acetato de etilo (10 / 1). El producto SC-S en bruto (3,20 g, 11,75 mmol) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Síntesis del compuesto SC-T. A una solución del compuesto SC-S (3,20 g, 11,75 mmol) en 10 ml de diclorometano anhidro se le añadió mCPBA (4,04 g, 23,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, la capa orgánica combinada se lavó dos veces con NaHCO₃ (100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto SC-T en bruto se usó en la siguiente
10 etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SC-U. A una solución del compuesto SC-T (11,75 mmol) en metanol se le añadió H₂SO₄ (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después la solución de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml × 3), la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ (100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el
15 compuesto SC-U (3,30 g, 10,30 mmol, rendimiento = 87 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

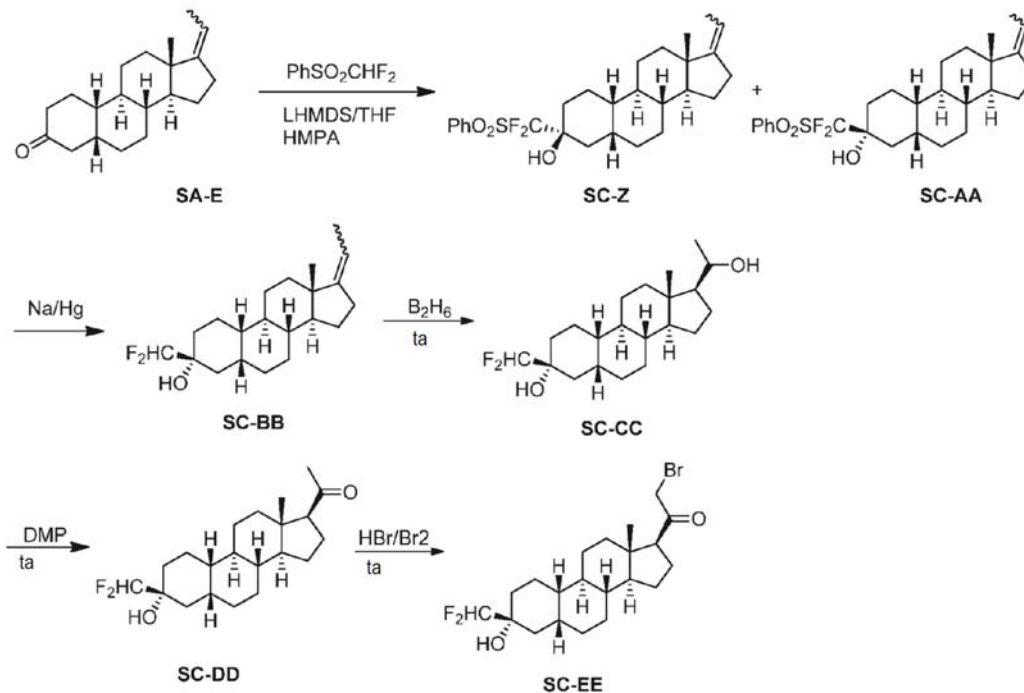
Síntesis del compuesto SC-V. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (11,52 g, 31,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió t-BuOK (3,48 g, 31,0 mmol). La solución se volvió de color rojizo y se calentó a 70 °C durante 3 horas. Después se añadió el compuesto SC-U (3,30 g, 10,30 mmol) en una porción. La solución de reacción se calentó a 70 °C durante una noche, después se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto SC-V en bruto (1,90 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Síntesis del compuesto SC-W. A una solución del compuesto SC-V (1,90 g, 5,72 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió BH₃-THF (18 ml de solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (12 ml) seguido de H₂O₂ al 30 % (20 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, después se extrajo con EA (100 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (50 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto SC-W en bruto (1,86 g, 5,31 mmol). El producto en
30 bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SC-X. A una solución del compuesto SC-W en bruto (1,86 g, 5,31 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) en porciones (3,98 g, 10,62 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la mezcla se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con diclorometano (3 × 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el producto SC-X (1,20 g, 3,45 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3,33 (3H, s), 3,04 (1H, s), 2,53 (1H, t), 2,12 (3H, s dentro de m), 1,26 (3H, s dentro de m), 0,62 (3H, s)

40 Síntesis del compuesto SC-Y. A una solución del reactivo SC-X (100 mg, 0,287 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HBr al 48 % (152 mg, 0,903 mmol) seguido de bromo (0,08 ml, 1,505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto SC-Y se usó directamente sin purificación adicional en la
45 siguiente etapa.

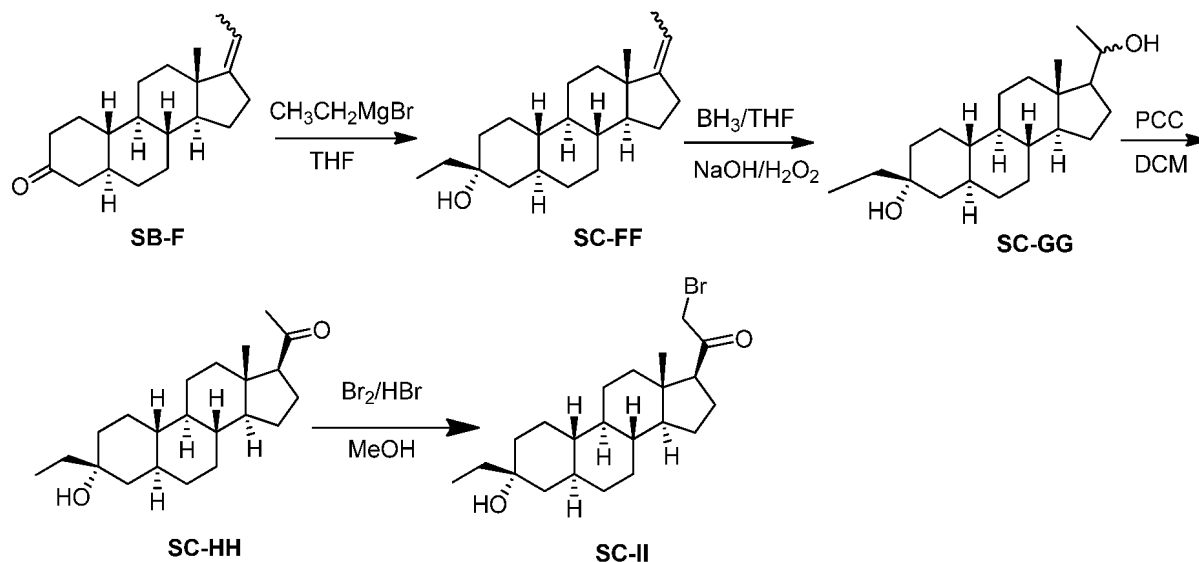
Ejemplo 14. Síntesis del compuesto SC-EE



- 5 Síntesis del compuesto SC-Z y SC-AA. A una solución del compuesto SA-E (800 mg, 2,79 mmol) y $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ (540 mg, 2,79 mmol) en THF (25 ml) y HMPA (0,5 ml) a -78°C en atmósfera de N_2 se le añadió LHMDs (4 ml, 1 M en THF) gota a gota. Después de agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente, después se extrajo con Et_2O (20 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 10/ 1) para dar la mezcla del compuesto SC-Z y SC-AA (700 mg). La mezcla se volvió a purificar por HPLC quiral para proporcionar el compuesto SC-Z (200 mg, $t = 4,31$ min). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,99-7,97 (d, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 5,14-5,08 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); compuesto SC-AA (260 mg, $t = 5,66$ min). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 8,00-7,98 (d, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 5,14-5,09 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).
- 15 Síntesis del compuesto SC-BB. A una solución del compuesto SC-AA (100 mg, 0,209 mmol) y Na_2HPO_4 anhidro (100 mg) en metanol anhidro (5 ml) a -20°C en atmósfera de N_2 se le añadió amalgama Na/Hg (500 mg). Después de agitar a de -20°C a 0°C durante 1 h, la solución de metanol se decantó y el residuo sólido se lavó con Et_2O (5 \times 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 10/ 1) para dar el compuesto SC-BB (36 mg, 0,106 mmol, 51 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6,02-5,88 (t, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).
- 20 Síntesis del compuesto SC-CC. A una solución del compuesto SC-BB (150 mg, 0,443 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (1,34 ml de solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (1,2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 \times 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto SC-CC en bruto (210 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 25 Síntesis del compuesto SC-DD. A una solución del compuesto SC-CC en bruto (210 mg) que se disolvió en 10 ml de diclorometano saturado en H_2O (el diclorometano se había agitado con varios milímetros de H_2O y después se había separado de la capa acuosa) se le añadió peroyodinato de Dess-Martin (380 mg, 0,896 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 \times 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 5: 1) para proporcionar el compuesto SC-DD (90 mg, 0,254 mmol, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 6,01-5,73 (t, 1H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).
- 40

5 Síntesis del compuesto SC-EE. A una solución del compuesto SC-DD (80 mg, 0,226 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguidas de bromo (100 mg, 0,63 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo, después se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 3), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto SC-EE en bruto (95 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 15. Síntesis del compuesto SC-II



10

15

20

25

30

35

40

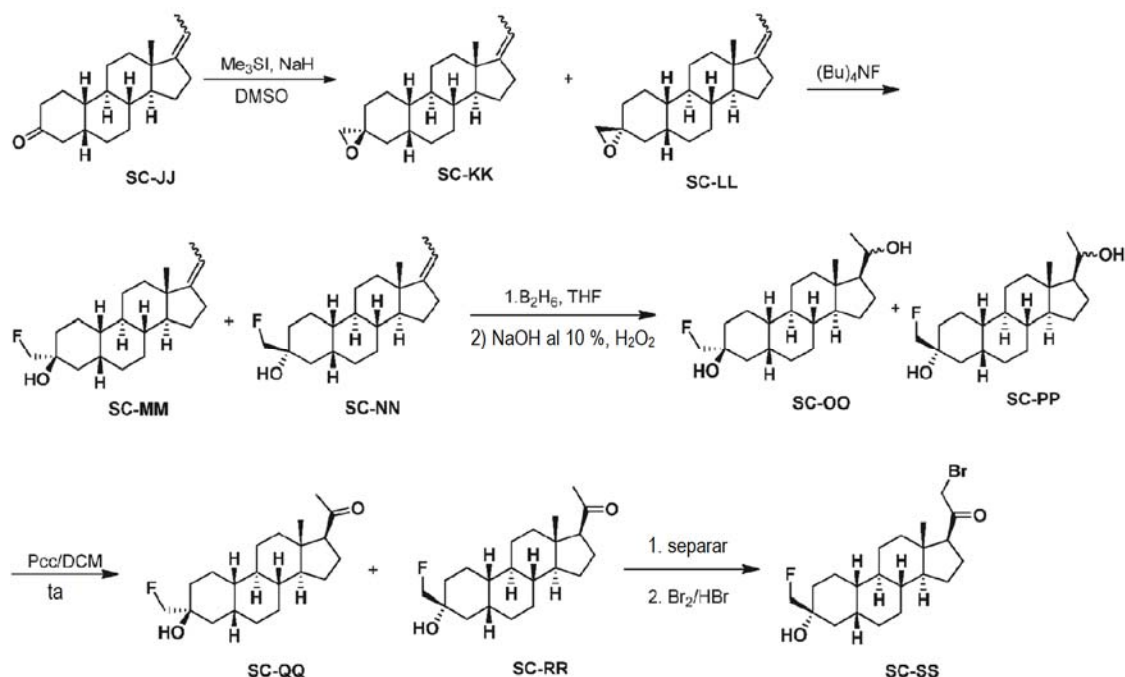
Síntesis del compuesto SC-FF. A una solución del reactivo SB-F (4,4 g, 15,38 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (3 M en THF, 51,28 ml) gota a gota a 0 °C. Después se calentó lentamente la solución y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió solución sat. de NH₄Cl (20 ml) para inactivar la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1) para proporcionar el producto SC-FF (3,15 g, 10,00 mmol, 64,8%) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto SC-GG. A una solución del reactivo SC-FF (500 mg, 1,58 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió BH₃.THF (1,0 M, 7,23 ml, 7,23 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución 2 M de NaOH (10 ml) seguida de H₂O₂ al 30 % (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto SC-GG en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SC-HH. A una solución del reactivo SC-GG (6,53 g, 19,67 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo se le añadió clorocromato de piridinio (8,48 g, 39,34 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después la solución se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el producto SC-HH (2,5 g, 7,53 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2,54 (1H, t), 2,11 (3H, s), 1,42-1,45 (2H, c), 0,91 (3H, t), 0,62 (3H, s).

Síntesis del compuesto SC-II. A una solución del reactivo SC-HH (80 mg, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (148 mg, 0,884 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0,077 ml, 1,505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1,5 horas, después la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto SC-II en bruto se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 16. Síntesis del compuesto SC-SS



5 Síntesis del compuesto SC-MM y SC-NN. A una mezcla de la mezcla de reactivo mixture SA-KK y SA-LL (3,0 g, 10,0 mmol, 1:1) se le añadió $(\text{Bu})_4\text{NF}$ seco, después la mezcla se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla residual se vertió en 50 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo=20:1) para proporcionar la mezcla de producto SC-MM y SC-NN (2,1 g, 6,5 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

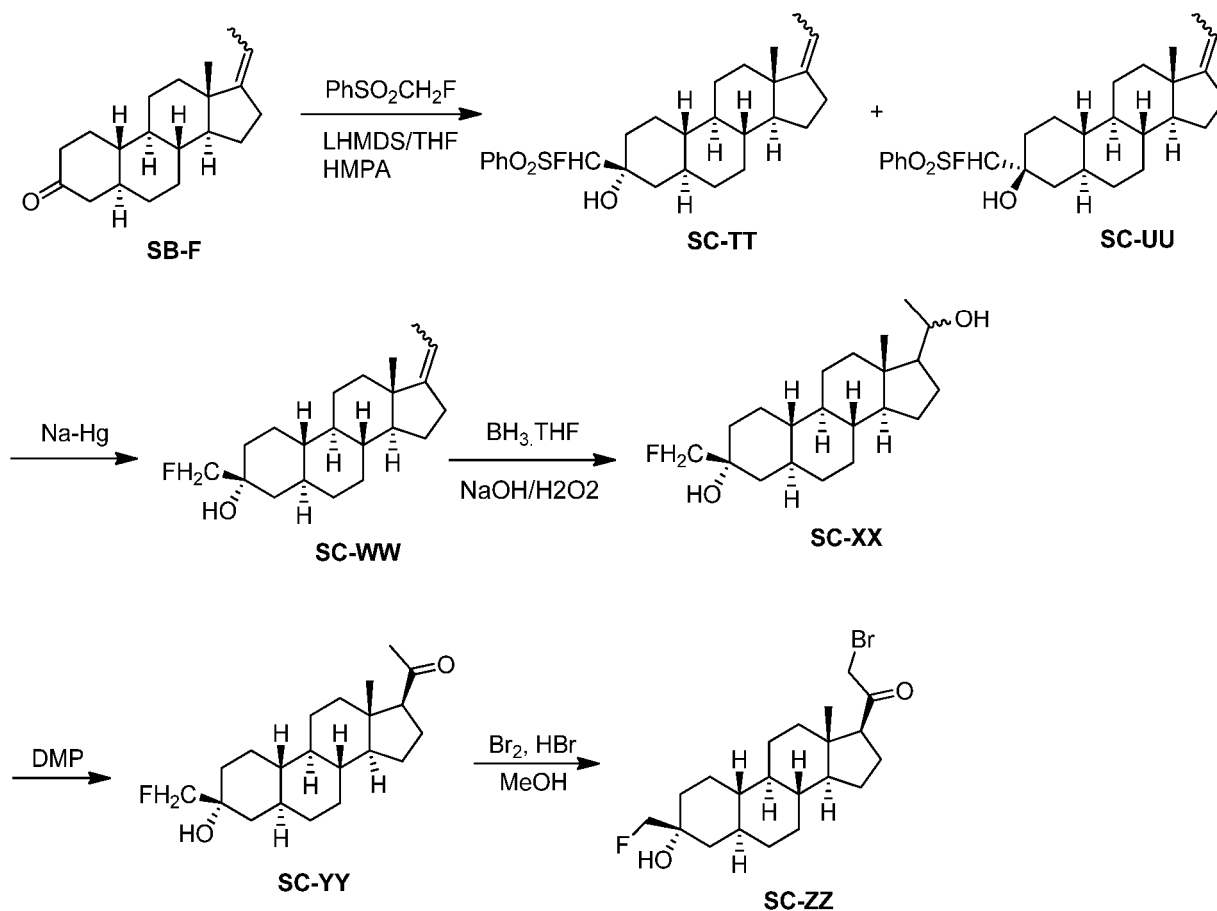
10 Síntesis del compuesto SC-OO y SC-PP. A una solución de la mezcla de reactivo SC-MM y SC-NN (2,1 g, 6,5 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1,0 M, 13,0 ml, 13,0 mmol), la solución se agitó a 25°C durante una noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución 2 M de NaOH (20 ml) seguida de H_2O_2 al 30 % (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2×100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mezcla del producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Síntesis del compuesto SC-QQ y SC-RR. A una solución de la mezcla de reactivo SC-OO y SC-PP (2,2 g, 6,5 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (Pcc) en porciones (2,8 g, 13,0 mmol). La solución se agitó a 25°C durante una noche. Después, la mezcla se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con diclorometano (3×50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/ acetato de etilo=15:1) para proporcionar el producto SC-QQ (910 mg, 2,7 mmol, rendimiento = 41 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco y el producto SC-RR (850 mg, 2,5 mmol, rendimiento = 39 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SC-QQ: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,17 (d, 2H), 2,53 (t, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). Compuesto SC-RR: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,45 (AB×d, 1H), 4,39 (AB×d, 1H), 2,54 (t, 1H), 0,62 (s, 3H).

30 Síntesis del compuesto SC-SS. A una solución del reactivo SC-RR (100 mg, 0,301 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0,903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0,077 ml, 1,505 mmol). La solución se calentó a 25°C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2×50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto SC-SS en bruto se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

35

Ejemplo 17. Síntesis del compuesto SA-ZZ



5 Síntesis del compuesto SC-TT y SC-UU. A una solución del compuesto SB-F (1,3 g, 4,5 mmol) y $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$ (790 mg, 4,5 mmol) en THF (25 ml.) y HMPA (0,5 ml) a -78°C en atmósfera de N_2 se le añadió LHMDS (5,5 ml, 1 M en THF) gota a gota. Después de agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente, después se extrajo con Et_2O (20 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo =10/ 1) para dar la mezcla del compuesto SC-TT y SC-UU (1,53 g). La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC quiral para proporcionar el compuesto SC-TT-1 (220 mg, $t = 3,41$ min). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,86-4,78 (d, 1H), 0,88 (s, 3H); SC-TT-2 (200 mg, $t = 3,66$ mm); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,87-4,77 (d, 1H), 0,88 (s, 3H); SC-UU-1 (235 mg, $t = 4,9$ mm). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 5,29-5,20 (d, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); SC-UU-2 (220 mg, $t = 5,2$ mm). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 5,30-5,20 (d, 1H), 5,09-5,08 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).

20 Síntesis del compuesto SC-WW. A una solución del compuesto SC-TT-1 (200 mg, 0,434 mmol) y Na_2HPO_4 anhidro (100 mg) en metanol anhidro (15 ml) a -20°C en atmósfera de N_2 se le añadió amalgama Na/Hg (400 mg). Después de agitar a de -20°C a 0°C durante 1 h, la solución de metanol se decantó y el residuo sólido se lavó con Et_2O (5 \times 3 ml). El disolvente de la fase orgánica combinada se eliminó al vacío y se añadieron 20 ml de salmuera, seguido de extracción con Et_2O . La fase de éter combinada se secó con MgSO_4 y el éter se eliminó para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =10/1) para dar el producto, 99 mg, 69 %. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,21-24,11 (d, 2H), 0,88 (s, 3H).

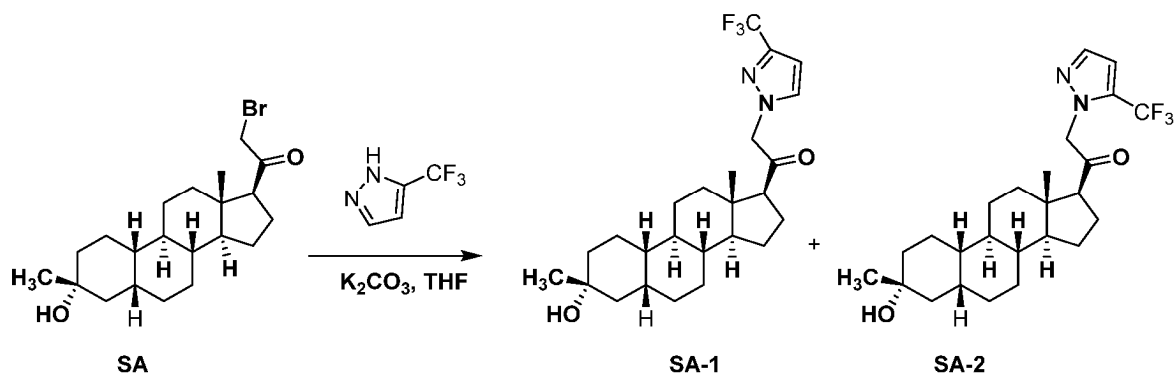
30 Síntesis del compuesto SC-XX. A una solución del compuesto SC-WW (95 mg, 0,296 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (1 ml de solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (1,2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 \times 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se

concentraron para proporcionar el compuesto SC-XX (120 mg en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Síntesis del compuesto SC-YY. A una solución del compuesto SC-XX (120 mg en bruto) se disolvió en 10 ml de diclorometano húmedo (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de H₂O y después se había separado de la capa acuosa) se le añadió peroyodinato de Dess-Martin (300 mg, 707 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 1: 5) para proporcionar el compuesto SC-YY (70 mg, 70 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4,21-4,11 (d, 2H), 2,19 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

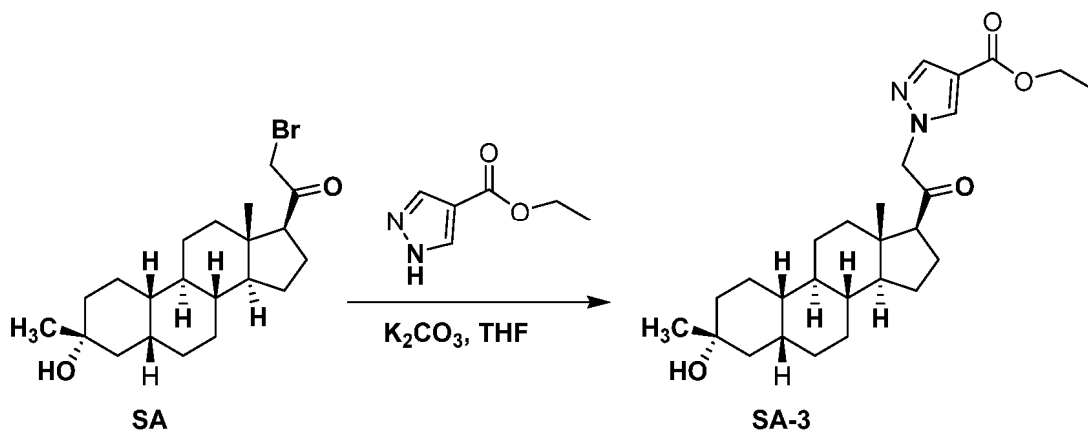
15 Síntesis del compuesto SC-ZZ. A una solución del reactivo (200 mg, 0,594 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (300 mg, 1,782 mmol) seguido de bromo (475 mg, 0,152 ml, 2,97 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 Ejemplo 18. Síntesis de los compuestos SA-1 y SA-2



25 A una suspensión de K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 5-(trifluorometil)-1H-pirazol (80 mg, 0,59 mmol) y SA (100 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco SA-1 (15 mg, 13,2 %). SA-2 (5 mg, 4,4 %). SA-1: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7,47 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,99 (1H, AB), 4,95 (1H, AB), 2,58 (1H, t), 1,00-2,20 (m, 24H), 0,68 (s, 3H). SA-2: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7,57 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,03 (1H, AB), 4,93 (1H, AB), 2,77 (1H, t), 1,00-2,2 (m, 24H), 0,9 (s, 3H).

30 Ejemplo 19. Síntesis del compuesto SA-3

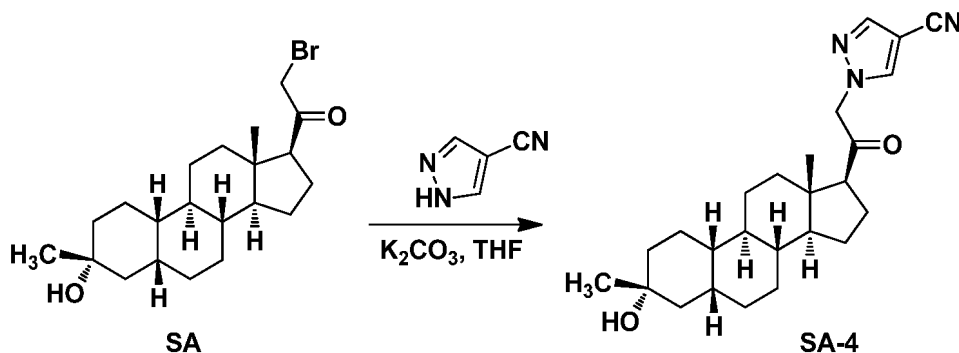


35 A una suspensión de K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,71 mmol) y SA (72 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron

sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 21,6 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,97 (1H, AB), 4,86 (1H, AB), 4,28 (c, 2H), 2,60 (1H, t), 1,34 (t, 3H), 1,00-2,25 (m, 24H), 0,67 (s, 3H).

5

Ejemplo 20. Síntesis del compuesto SA-4

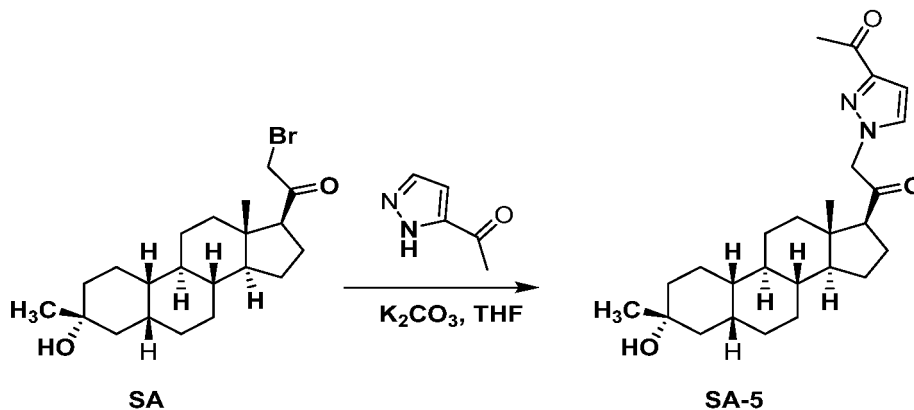


10 A una suspensión de K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo de etilo (100 mg, 0,97 mmol) y SA (50 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 17,4 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,87 (1H, s), 7,82 (1H, s), 5,02 (1H, AB), 4,92 (1H, AB), 2,61 (1H, t), 2,16-2,24 (1H, m), 2,05 (1H, d×t), 1,70-1,88 (6H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,38-1,52 (6H, m), 1,23-1,38 (5H, m), 1,28 (3H, s), 1,06-1,17 (3H, m), 0,67 (3H, s). LCMS: tr = 2,24 min, m/z = 410,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 21. Síntesis del compuesto SA-5

20

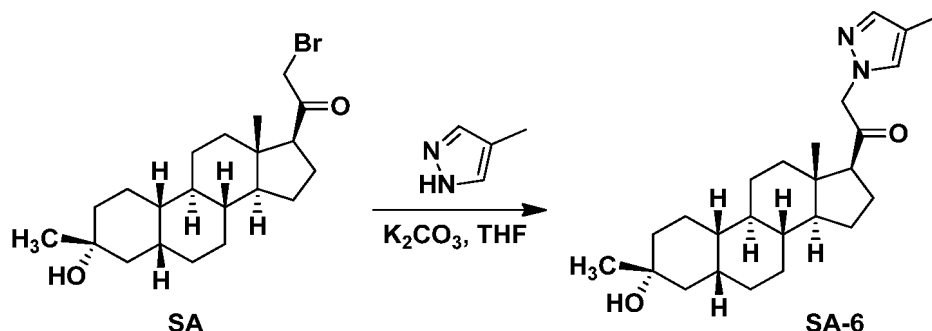


25

A una suspensión de K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1-(1H-pirazol-5-il)etanona de etilo (100 mg, 0,91 mmol) y SA (50 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC preparativa inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 65 %): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7,41 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,98 (1H, AB), 4,86 (1H, AB), 2,59 (t, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,00-2,25 (m, 24H), 0,69 (s, 3H).

30

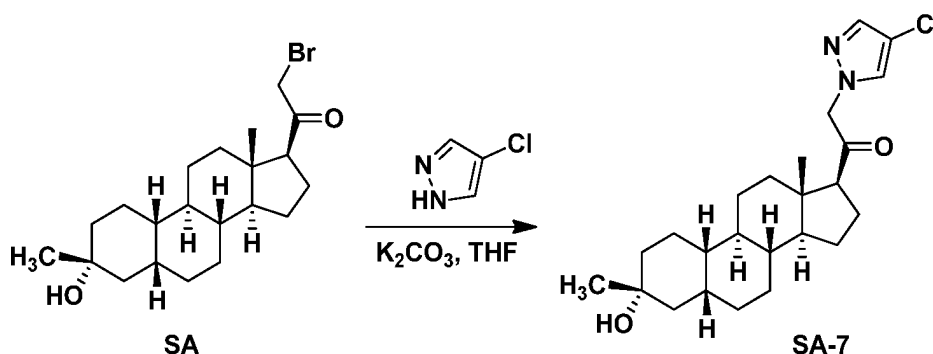
Ejemplo 22. Síntesis del compuesto SA-6



5 A una solución de SA (350 mg, 0,88 mmol) y K_2CO_3 (243,5 mg, 1,76 mmol) en 10 ml de DMF seca se le añadió 4-metil-1H-pirazol (144,6 mg, 1,76 mmol) en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (2*50 ml), las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron, se purificaron por cromatografía ultrarrápida en columna de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo 10:1 a 2:1) para proporcionar

10 SA-6 (230 mg, rendimiento: 65,5 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,92-4,79 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,76-1,61 (m, 6H), 1,49-1,22 (m, 16H), 1,13-1,05 (m, 3H), 0,68 (s, 3H). LCMS: tr = 1,29 min, m/z = 399,2 $[M+H]^+$.

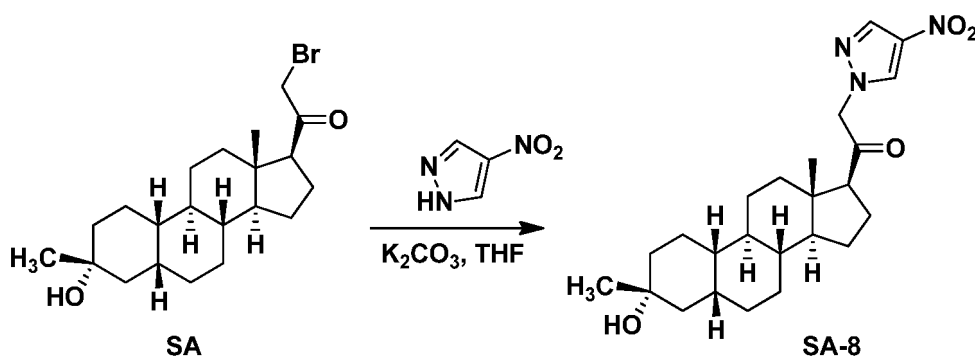
15 Ejemplo 23. Síntesis del compuesto SA-7



20 A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 4-cloro-4H-pirazol (21 mg, 0,21 mmol) y SA (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC preparativa inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 21 %): RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,45 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,90 (AB, 1H), 4,81 (AB, 1H), 2,57 (t, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,00-1,90 (m, 22H), 0,67 (s, 3H). LCMS: tr = 2,52 min, m/z = 419,1 $[M+H]^+$

25

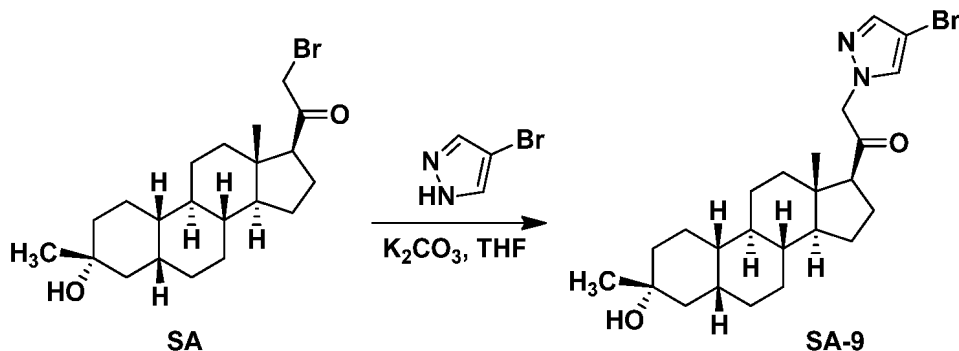
Ejemplo 24. Síntesis del compuesto SA-8



30 A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 4-nitro-4H-pirazol (20 mg, 0,18 mmol) y SA (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se

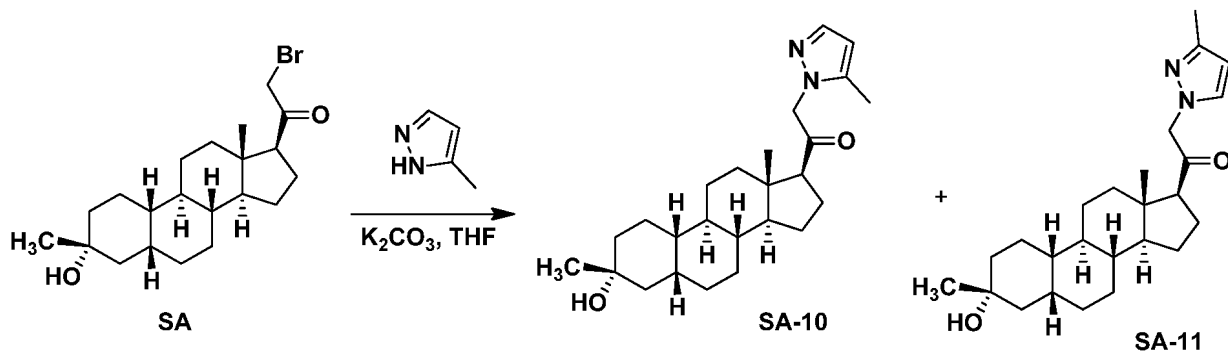
extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC preparativa inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 31 %): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,93 (AB, 1H), 4,83 (AB, 1H), 2,55 (t, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,00-1,80 (m, 22H), 0,68 (s, 3H).

Ejemplo 25. Síntesis del compuesto SA-9



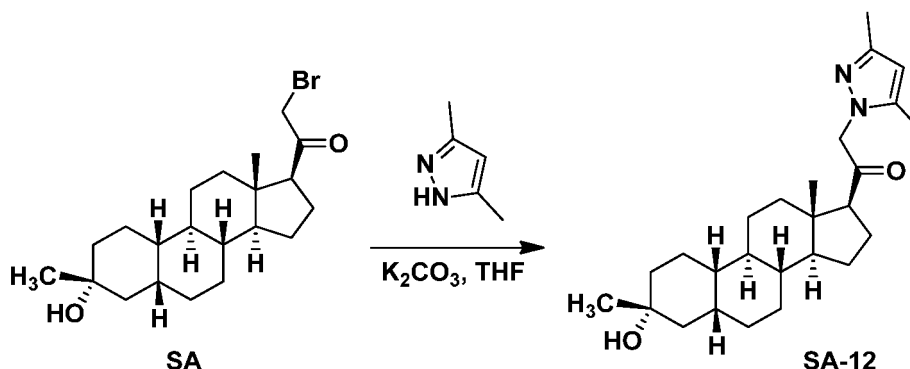
A una suspensión de K₂CO₃ (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 4-bromo-4H-pirazol (26 mg, 0,18 mmol) y SA (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el SA-9 en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 22 %): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,85 (AB, 1H), 4,77 (AB, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 0,90-1,80 (m, 22H), 0,68 (s, 3H).

Ejemplo 26. Síntesis de los compuestos SA-10 y SA-11



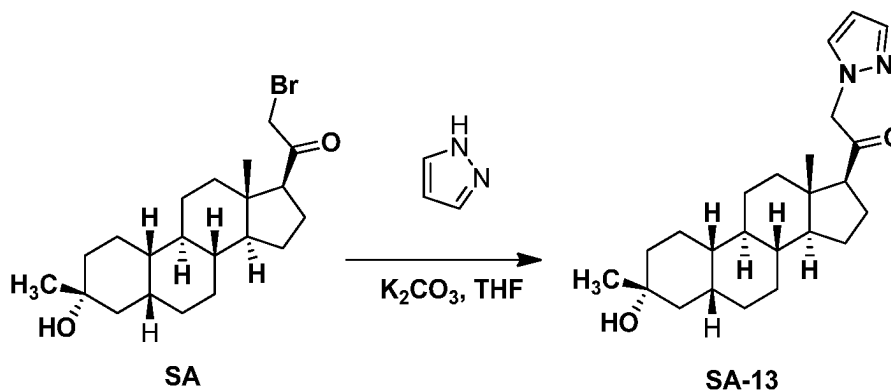
A una suspensión de K₂CO₃ (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 3-metil-4H-pirazol (33 mg, 0,4 mmol) y SA (79 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-10 en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 11 %) y SA-11 en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 14 %). Compuesto SA-10: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7,41 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,84-2,83 (m, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,00-1,90 (m, 22H), 0,69 (s, 3H). Compuesto SA-11: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7,28 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,84 (AB, 1H), 4,83 (AB, 1H), 2,56 (t, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,00-1,90 (m, 22H), 0,67 (s, 3H), 1,00-1,90 (m, 22H).

Ejemplo 27. Síntesis del compuesto SA-12



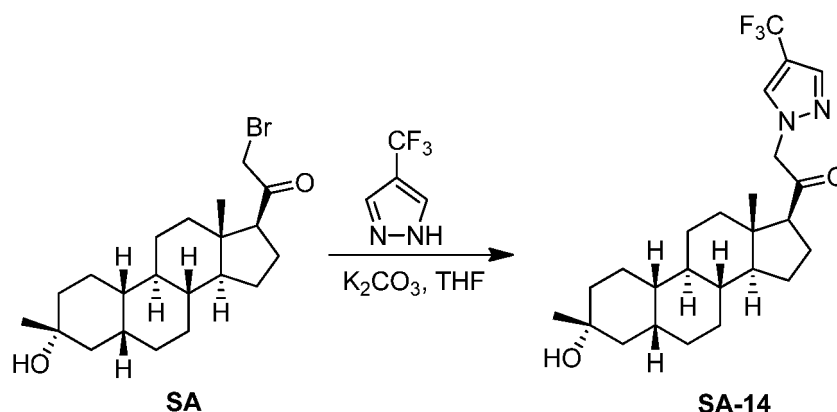
- 5 A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 3,5-dimetil-4H-pirazol (17 mg, 0,18 mmol) y SA (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC preparativa inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 30 %): RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 5,86 (s, 1H), 4,79 (AB, 1H), 4,74 (AB, 1H), 2,57 (t, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 1H), 0,90-1,80 (m, 22H), 0,68 (s, 3H).
- 10

Ejemplo comparativo 28. Síntesis del compuesto SA-13



- 15 A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (6 ml) se le añadió 3H-pirazol (16 mg, 0,23 mmol) y SA (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 31,3 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,95 (AB, 1H), 4,92 (AB, 1H), 2,60 (1H, t), 1,00-2,25 (m, 24 H), 0,68 (s, 3H).
- 20

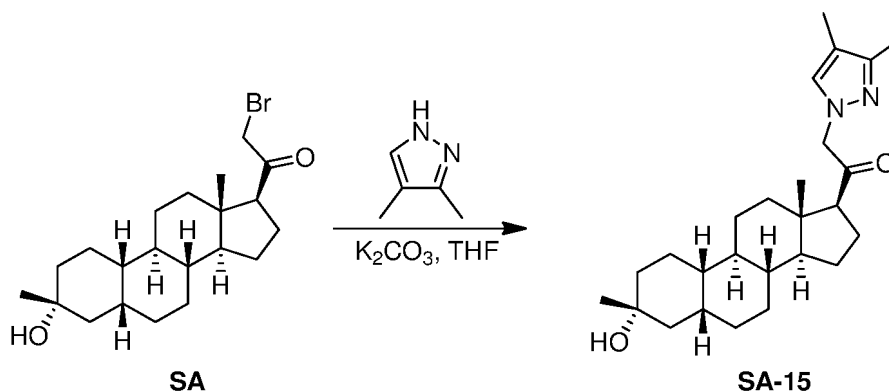
Ejemplo 29. Síntesis del compuesto SA-14



25

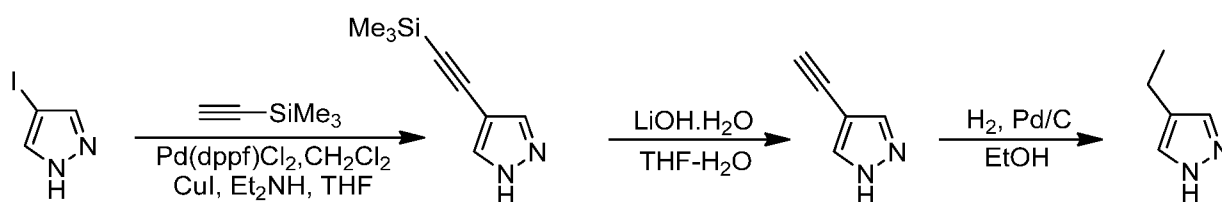
A una solución del reactivo en bruto (124,8 mg, 0,315 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (2,5 ml) se le añadió 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (85,5 mg, 0,628 mmol) seguido de carbonato potásico (86,8 mg, 0,628 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente durante una noche, después la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo =1:1) para proporcionar el producto (69 mg, 0,152 mmol, rendimiento = 48 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,72 (2H, s), 4,99 (1H, AB), 4,89 (1H, AB), 2,61 (1H, t), 2,2 (ca, 1H), 1,00-2,10 (23H, m), 0,69 (3H, s). 1,00-2,10 (24H, m). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -56,46. LCMS: tr = 2,52 min, m/z = 453,2 [M+H]⁺

Ejemplo 30. Síntesis del compuesto SA-15



A una solución del reactivo en bruto (249,5 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 3,4-dimetil-1H-pirazol (120,7 mg, 1,256 mmol) seguido de carbonato potásico (173,6 mg, 1,256 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante una noche, después la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo =1:3) para proporcionar el producto (56 mg, 0,136 mmol, rendimiento=22% (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,08 (1H, s), 4,77 (1H, AB), 4,76 (1H, AB), 2,55 (1H, t), 2,18 (3H, s), 1,00-2,20 (24H, m). 0,67 (3H, s). LCMS: tr = 2,41 min, m/z = 413,2 [M+H]⁺

Síntesis de 4-etil-1H-pirazol



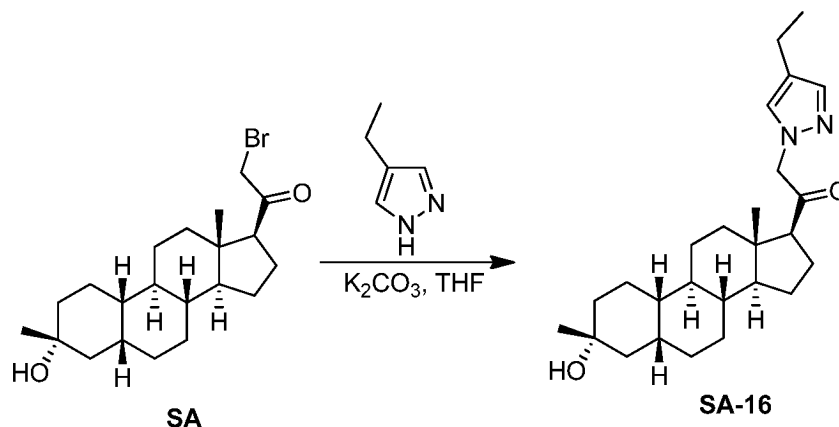
Síntesis de 4-etiniltrimetilsilan-1H-pirazol. A una solución del reactivo (3,88 g, 20 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2,45 g, 3 mmol), CuI (0,571 g, 3 mmol) en Et₂NH (30 ml) y THF (30 ml) se le añadió etiniltrimetilsilano (9,823 g, 14,1 ml, 100 mmol) en atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después la solución de color negro se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 7,5:1) para proporcionar el producto (1,90 g, 11,57 mmol, rendimiento = 58 %) en forma de un sólido de color parduzco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,12 (1H, a), 8,07 (1H, s), 7,65 (1H, s), 0,19 (9H, s).

Síntesis de 4-etinil-1H-pirazol. A una solución del reactivo (1,90 g, 11,57 mmol) en THF (20 ml) y agua (4 ml) se le añadió hidróxido de litio hidrato (970 mg, 23,14 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después la mayoría del disolvente THF se eliminó al vacío. La solución se neutralizó mediante la adición de ácido acético y la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (200 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =4:1) para proporcionar el producto (828 mg, 8,99 mol, rendimiento = 78 %) en forma de un sólido de color parduzco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13,11 (1H, a), 8,05 (1H, s), 7,65 (1H, s), 3,95 (1H, s).

Síntesis de 4-etil-1H-pirazol. A una solución del reactivo (828 mg, 8,99 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió Pd/C sobre carbono al 10 % en peso (165,6 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó con un globo de hidrógeno

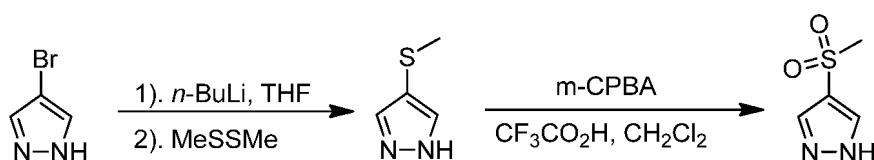
durante una noche. Se filtró una pequeña solución de muestra, se concentró al vacío y se caracterizó por RMN ^1H para determinar si la reacción se había completado. Toda la mezcla de reacción se filtró por celite y el celite se lavó con etanol (20 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de un pequeño lecho de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =3:1) para proporcionar el producto (643 mg, 6,69 mmol, rendimiento = 74 %) en forma de un líquido de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,48 (1H, s), 7,39 (2H, s), 2,43 (2H, c, J=7,6 Hz), 1,13 (3H, t, J=7,6 Hz).

Ejemplo 31. Síntesis del compuesto SA-16



A una solución del reactivo en bruto (249,5 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se añadió 4-etil-1H-pirazol (120,7 mg, 1,256 mmol) seguido de carbonato potásico (173,6 mg, 1,256 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante una noche y después la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 2:3) para proporcionar el producto (29,5 mg, 0,0714 mmol, rendimiento = 11 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,38 (1H, s), 7,18 (1H, s), 4,89 (1H, AB), 4,82 (1H, AB), 2,57 (1H, t), 2,51 (2H, c), 0,80-2,20 (24H, m), 0,68 (3H, s). LCMS: tr = 2,34 min, m/z = 413,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis de 4-metilsulfonil-1H-pirazol

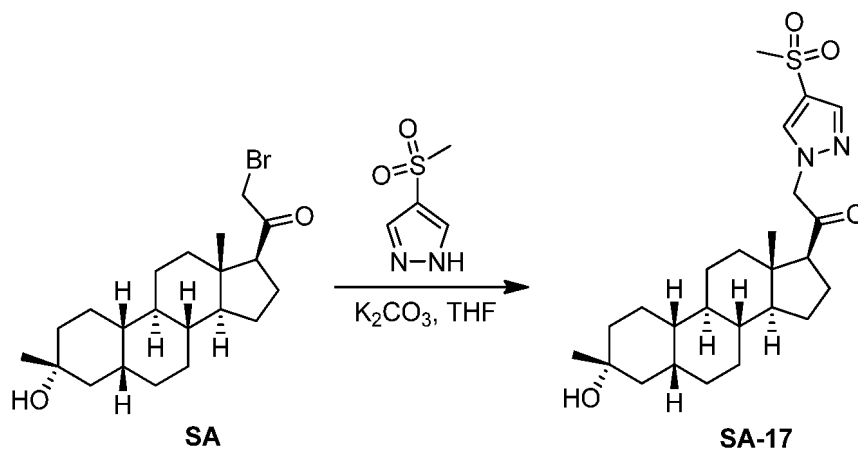


Síntesis de 4-metilthio-1H-pirazol. A una solución de 4-bromo-1H-pirazol (200 mg, 1,361 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió *n*-BuLi (2,5 M, 1,8 ml, 4,5 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El MeSSMe (128 mg, 0,12 ml, 1,361 mmol) se añadió a 0 °C y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Debido a su olor, el producto en bruto se usó en la siguiente reacción de oxidación sin purificación adicional.

Síntesis de 4-metilsulfonil-1H-pirazol. A una solución del reactivo en bruto (155,4 mg, 1,361 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (2,7 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml) a 0 °C. Después se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (*m*-CPBA, 85 % en peso, 863 mg, 4,25 mmol) en porciones y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la solución resultante se lavó con solución sat. de Na_2CO_3 (3 × 50 ml) seguido de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo a acetato de etilo: metanol =10:1) para proporcionar el producto (51 mg, 0,349 mmol, rendimiento = 26 % (2 etapas)) en forma de un aceite espeso de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,04 (2H, s), 3,14 (3H, s).

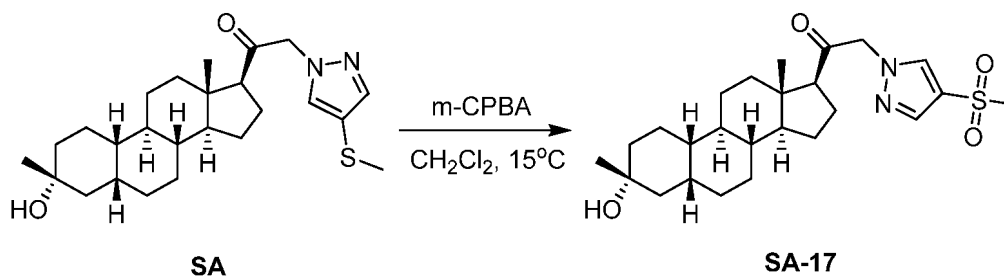
Ejemplo 32. Síntesis del compuesto SA-17

(a)



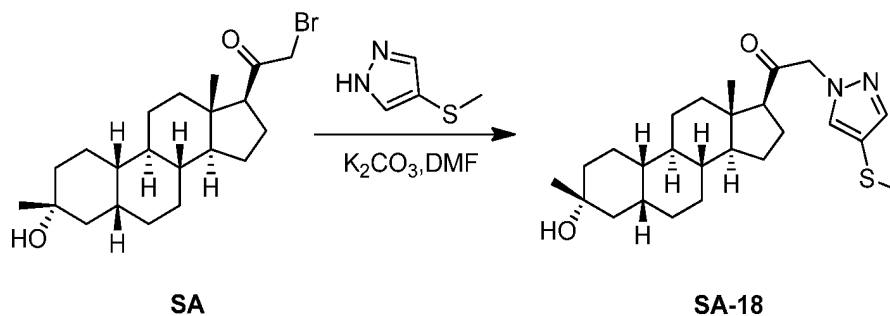
A una solución del reactivo en bruto (124,8 mg, 0,315 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (2,5 ml) se le añadió 4-(metilsulfonyl)-1H-pirazol (51 mg, 0,349 mmol) seguido de carbonato potásico (48 mg, 0,349 mmol). La solución se calentó a 40 °C durante 2 horas, después la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SA-17 (4 mg, 0,00865 mmol, rendimiento = 2,8 % (2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, s), 5,02 (1H, AB), 4,92 (1H, AB), 3,14 (3H, s), 2,63 (1H, t), 2,17-2,26 (1H, s), 2,04 (1H, dxt), 1,70-1,89 (6H, m), 1,56-1,69 (1H, m), 1,20-1,54 (12H, m), 1,27 (3H, s), 1,04-1,18 (3H, m), 0,68 (3H, s). LCMS: tr = 2,35 min, m/z = 463,1 [M+H]⁺

(b)



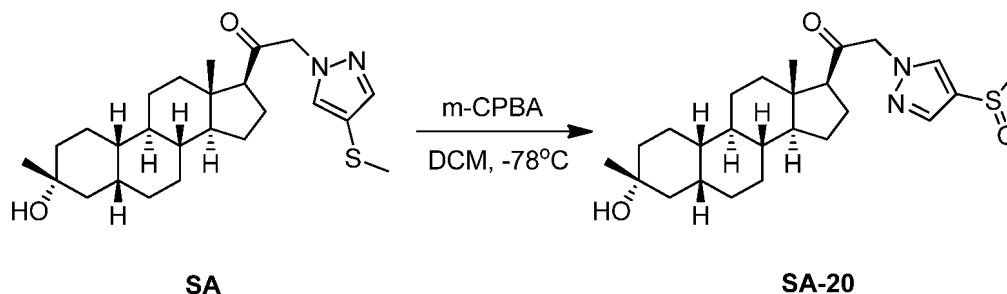
A una solución de SA (200 mg, 0,46 mmol) en 30 ml de DCM se le añadió m-CPBA (236 mg, 1,16 mmol) a temperatura ambiente (15-19 °C). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a la misma temperatura. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en Na₂S₂O₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (50 ml × 2). Las capas orgánicas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 5/1-1/2) para dar SA-17 (140,5 mg, rendimiento: 65 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 5,04-4,89 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 6H), 1,64-1,42 (m, 11H), 1,35-1,27 (m, 7H), 1,16-1,06 (m, 3H), 0,67 (s, 3H).

Ejemplo 33. Síntesis del compuesto SA-18



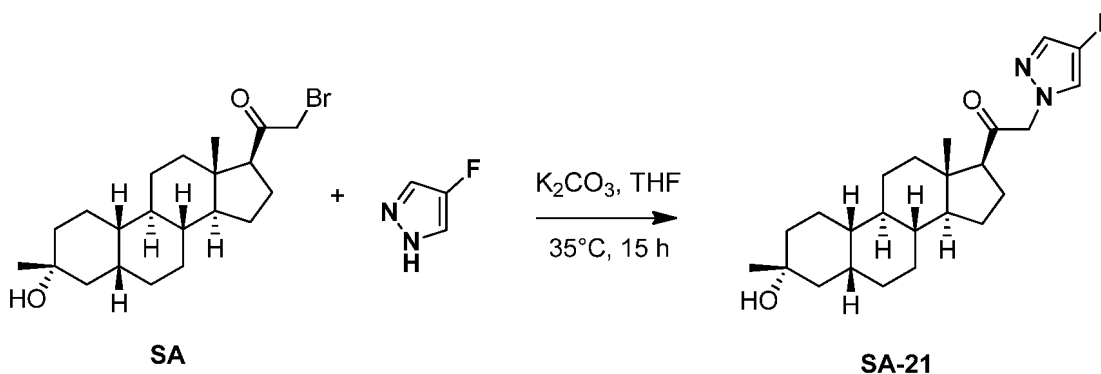
A una mezcla de SA (200 mg, 0,50 mmol) y K_2CO_3 (138,2 mg, 1,00 mmol) en 5 ml de DMF seca se le añadió 4-(metilitio)-1H-pirazol (114,2 mg, 1,00 mmol) en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente (25 °C). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml \times 2). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo 10/1 a 2/1) para dar el compuesto SA-18 (165 mg, rendimiento: 76 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN 1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,94-4,80 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,87-1,58 (m, 12H, que contenía H_2O), 1,49-1,27 (m, 14H), 1,15-1,07 (m, 2H), 0,67 (s, 3H). LCMS: tr = 1,32 min, m/z = 431,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 35. Síntesis del compuesto SA-20



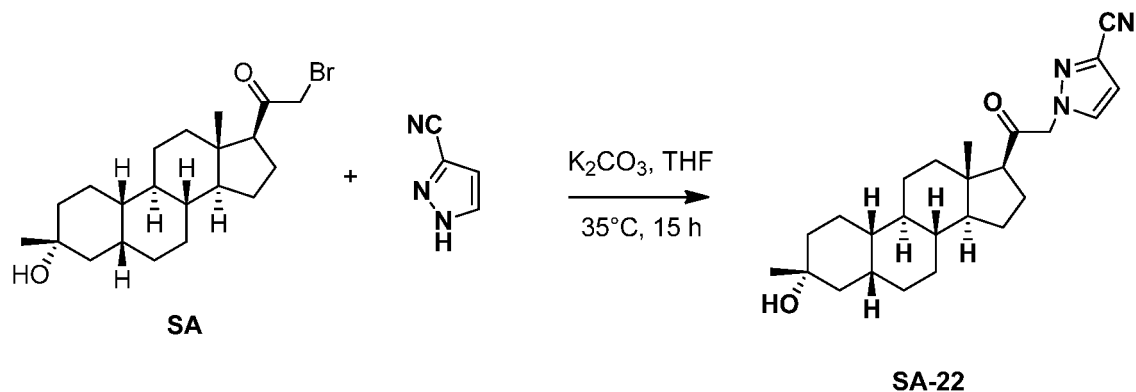
A una solución de SA (100,0 mg, 0,23 mmol) en 10 ml de DCM se le añadió m-CPBA (51,86 mg, 0,26 mmol) a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La LCMS indicó que la reacción se había completado. Después el $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado se añadió a la mezcla a -78 °C. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (16-22 °C). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml \times 2), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a EtOAc) para dar SA-20 (90 mg, rendimiento: 72,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,05-4,88 (m, 2H), 2,89 (d, 3H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 6H), 1,65-1,58 (m, 2H, que contenía H_2O), 1,48-1,40 (m, 7H), 1,33-1,28 (m, 8H), 1,15-1,07 (m, 3H), 0,68 (s, 3H). LCMS: tr = 1,14 min, m/z = 429,2 $[M-H_2O]$, 469,2 $[M+Na]$.

Ejemplo 36. Síntesis del compuesto SA-21



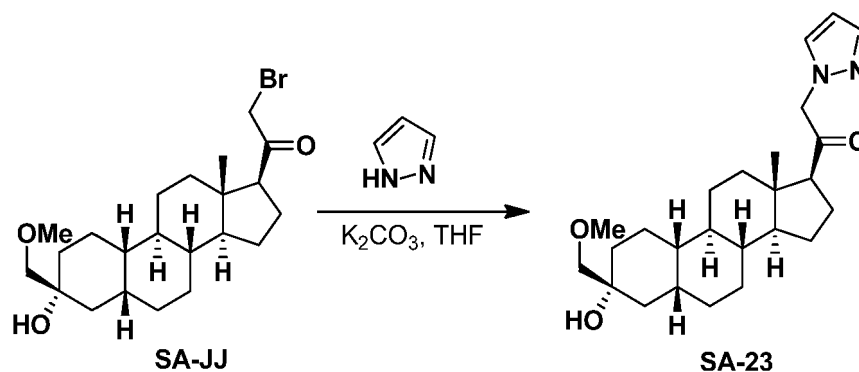
A una suspensión del compuesto SA (100 mg, 0,25 mmol) en THF (25 ml) se le añadió 4-fluoro-1H-pirazol (64,5 mg, 0,75 mmol) y K_2CO_3 (103 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo con 50 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de H_2O y 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-21 en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 0,05 mmol, 20 % de rendimiento). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 7,37 (1H, d), 7,30 (1H, d), 4,85 (1H, AB), 4,77 (1H, AB), 2,57 (t, 1H), 2,2 (ca, 1H), 2,1 (da, 1H), 1,00-1,9 (22H, m), 0,67 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,31 min, EM (IEN) m/z: 403,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37. Síntesis del compuesto SA-22



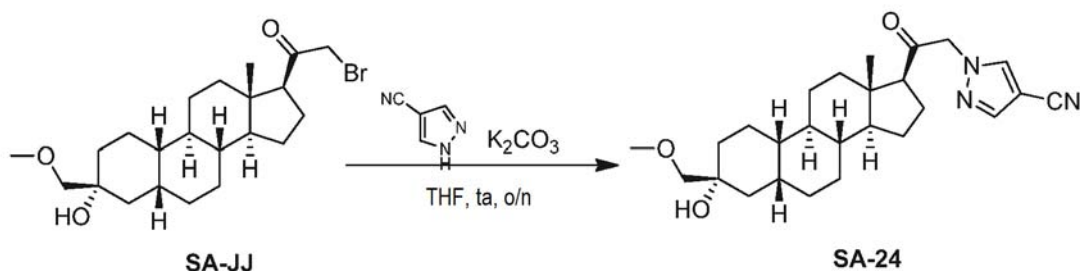
- 5 A una suspensión del compuesto SA (100 mg, 0,25 mmol) en THF (25 ml) se le añadió 1H-pirazol-3-carbonitrilo (70 mg, 0,75 mmol) y K_2CO_3 (103 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se extrajo con 50 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de H_2O y 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-22 en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 0,056 mmol, 24 % de rendimiento). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,48 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,03 (1H, AB), 4,93 (1H, AB), 2,60 (t, 1H), 1,00-2,25 (24H, m), 0,68 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,38 min, EM (IEN) m/z: 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10

Ejemplo comparativo 38. Síntesis del compuesto SA-23



- 15 A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol (28 mg, 0,4 mmol) y el compuesto SA-JJ (85 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, después la mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-23 en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 35 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,97 (AB, 1H), 4,88 (AB, 1H), 3,42-3,37 (m, 5H), 2,58 (t, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,06-2,03 (m, 1H), 1,00-1,90 (m, 22H), 0,68 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,27 min, m/z = 415,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 20

Ejemplo 39. Síntesis del compuesto SA-24

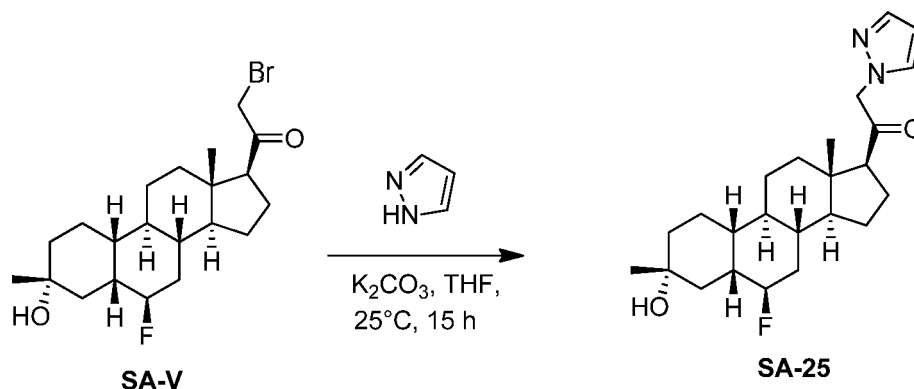


- 30 A una solución del compuesto SA-JJ (120 mg, 0,28 mmol) en THF (3 ml) se le añadió K_2CO_3 (190 mg, 1,4 mmol) y 1H-pirazol-4-carbonitrilo (130 mg, 1,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó

sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar SA-24 (30 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 7,86 (1H, s), 7,81 (1H, s), 5,0 (1H, AB), 4,88 (1H, AB), 3,39 (3H, s), 3,19 (2H, s), 2,59 (1H, t), 2,2 (m, 1H), 0,69 (3H, s), 0,60-2,1 (23H, m). LC-MS: tr = 2,25 min; m/z = 440,4 (M+H)⁺

5

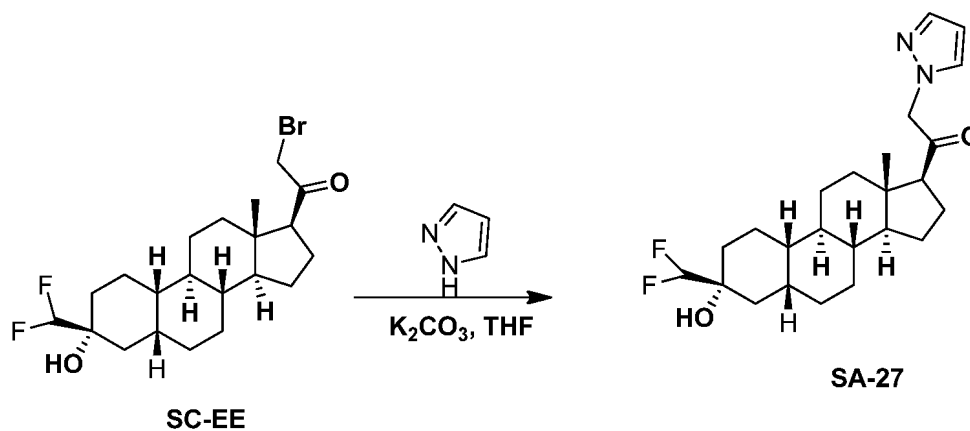
Ejemplo comparativo 40. Síntesis del compuesto SA-25



10 A una suspensión de SA-V (20 mg, 0,04 mmol) en THF (5 ml) se le añadió pirazol (30 mg, 0,45 mmol) y K₂CO₃ (60 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-25 en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 57 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,97 (1H, AB), 4,89 (1H, AB), 4,86-4,69 (m, 1H), 2,60 (1H, t), 1,00-2,20 (22H, m), 0,72 (s, 3H).

15

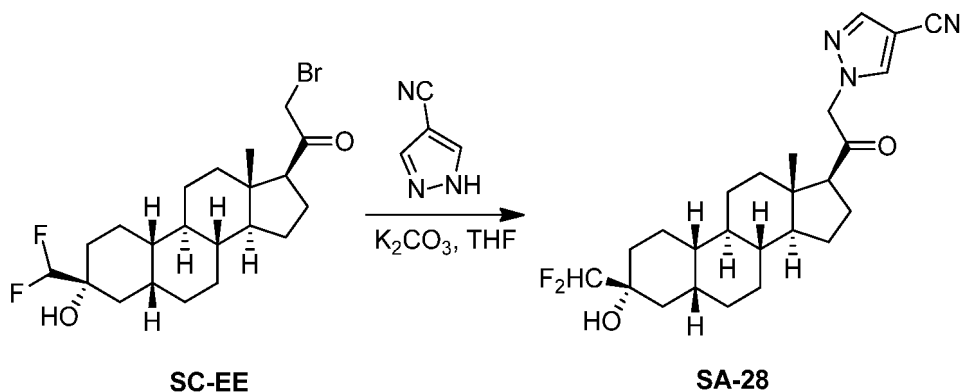
Ejemplo comparativo 42. Síntesis del compuesto SA-27



20 A una suspensión de K₂CO₃ (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 3H-pirazol (16 mg, 0,23 mmol) y SC-EE (36 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 34,3 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 7,55 (d, 1H), 7,42-7,41 (d, 1H), 6,34 (t, 1H), 5,87 (t, 1H), 4,97 (1H, AB), 4,88 (1H, AB), 2,55 (t, 1H), 0,69 (s, 3H), 1,10-2,25 (m, 24H), 0,69 (s, 3H).

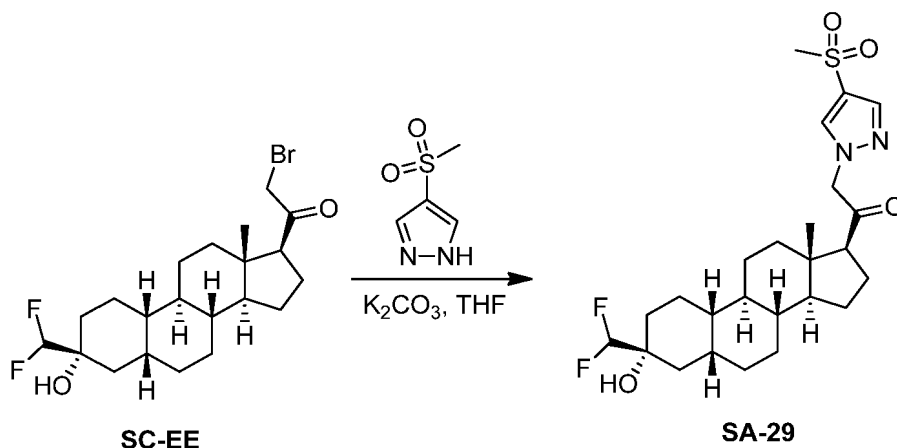
25

Ejemplo 43. Síntesis del compuesto SA-28



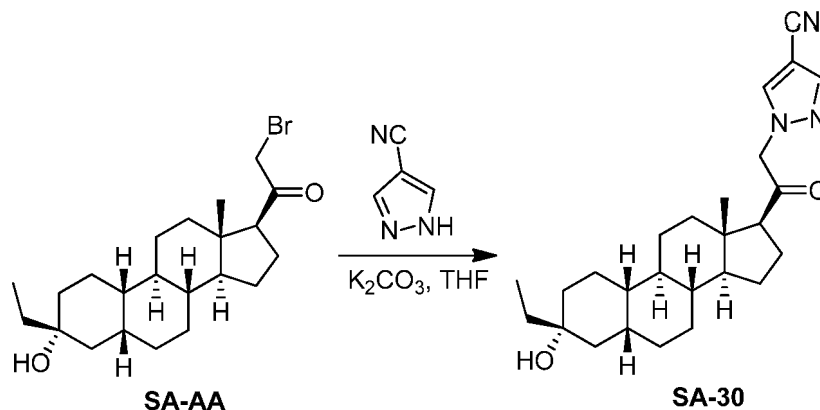
- 5 A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo (20 mg, 0,23 mmol) y SC-EE (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 61,6 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,87 (t, 1H), 5,02 (AB, 1H), 4,90 (AB, 1H), 2,61 (t, 1H), 1,00-2,25 (m, 24H), 0,68 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,30 min, m/z = 446,2 ($M^+ + 1$).
- 10

Ejemplo 44. Síntesis del compuesto SA-29



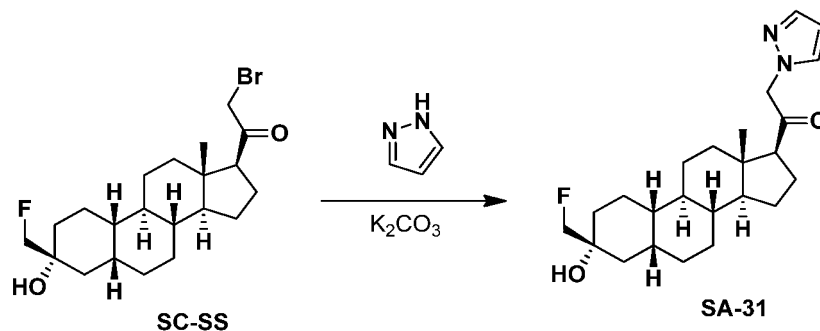
- 15 A una suspensión de K_2CO_3 (127 mg, 0,92 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 4-(metilsulfonil)-1H-pirazol (67 mg, 0,46 mmol) y el reactivo (200 mg, 0,46 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después, la mezcla se vertió en 20 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-29 en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 0,0923 mmol, rendimiento = 20 %). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,87 (t, 1H), 5,02 (AB, 1H), 4,92 (AB, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,63 (t, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,00-2,00 (m, 22H), 0,69 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,10 min, m/z = 499,3 [$M+H$] $^+$
- 20
- 25

Ejemplo 61. Síntesis del compuesto SA-30



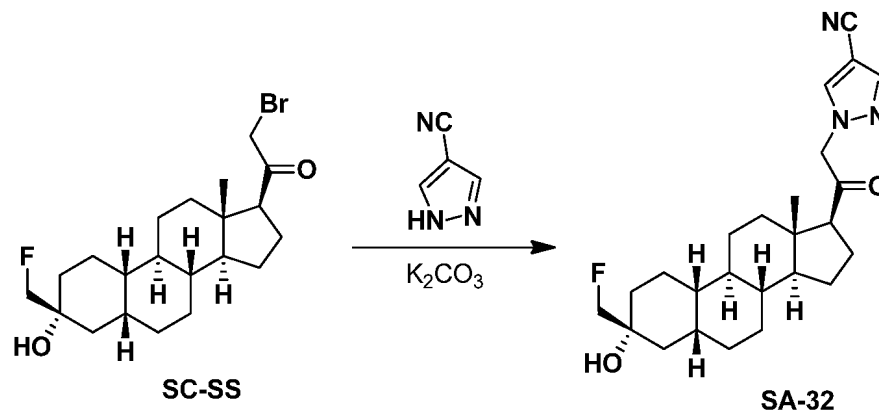
- 5 A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo (20 mg, 0,21 mmol) y SA-AA (36 mg, 0,087 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 27,0 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,99 (AB, 1H), 5,85 (AB, 1H), 2,65 (t, 1H), 1,59 (c, 2H), 0,88 (t, 3H), 1,00-2,25 (m, 24H), 0,89 (t, 3H), 0,68 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,45 min, m/z = 424,3 ($M^+ + 1$).
- 10

Ejemplo comparativo 45. Síntesis del compuesto SA-31



- 15 A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol (28 mg, 0,4 mmol) y el compuesto SC-SS (83 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, después la mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-31 en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 9 %). Compuesto SA-31: RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,97 (AB, 1H), 4,88 (AB, 1H), 4,48 (AB×d, 1H), 4,38 (AB×d, 1H), 2,59 (t, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,00-1,90 (22H, m), 0,68 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,15 min, m/z = 403,3 $[M+H]^+$
- 20
- 25

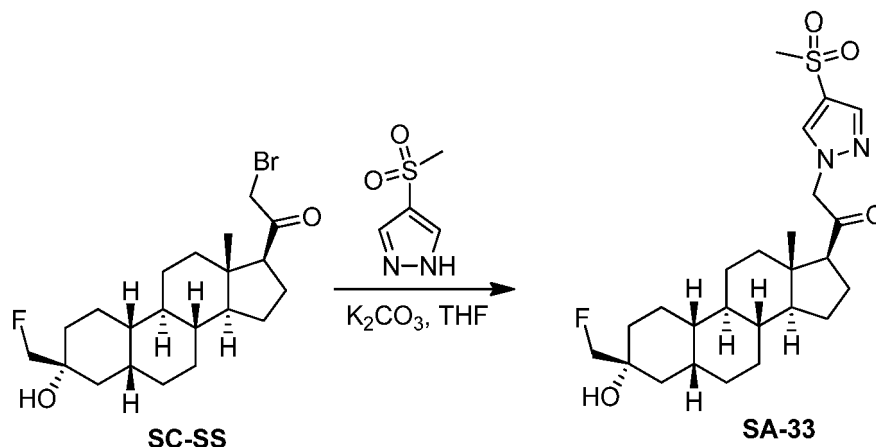
Ejemplo 46. Síntesis del compuesto SA-32



- 5 A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo (37 mg, 0,4 mmol) y el compuesto SC-SS (83 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, después la mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-32 en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 23 %). Compuesto SA-32: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,02 (AB, 1H), 4,91 (AB, 1H), 4,48 (AB×d, 1H), 4,38 (AB×d, 1H), 2,61 (t, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,00-1,90 (m, 21H), 0,67 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,22 min, m/z = 428,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 10

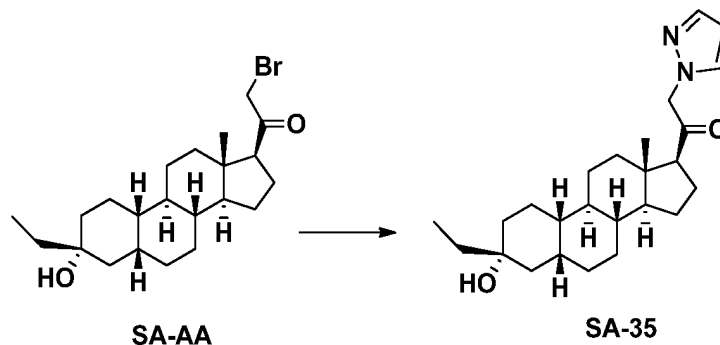
Ejemplo 47. Síntesis del compuesto SA-33

15



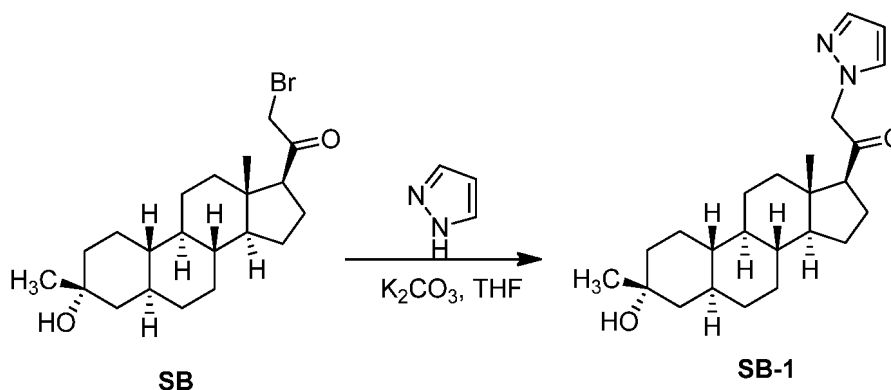
- 20 A una suspensión de K_2CO_3 (119 mg, 0,86 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 4-(metilsulfonyl)-1H-pirazol (63 mg, 0,43 mmol) y el reactivo SC-SS (180 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla residual se vertió en 20 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-33 en forma de un sólido de color blanco (53 mg, 0,110 mmol, rendimiento = 25,6 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,02 (AB, 1H), 4,92 (AB, 1H), 4,48 (AB×d, 1H), 4,39 (AB×d, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,00-1,90 (m, 24H), 0,68 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,06 min, m/z = 481,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 25

Ejemplo comparativo 49. Síntesis del compuesto SA-35



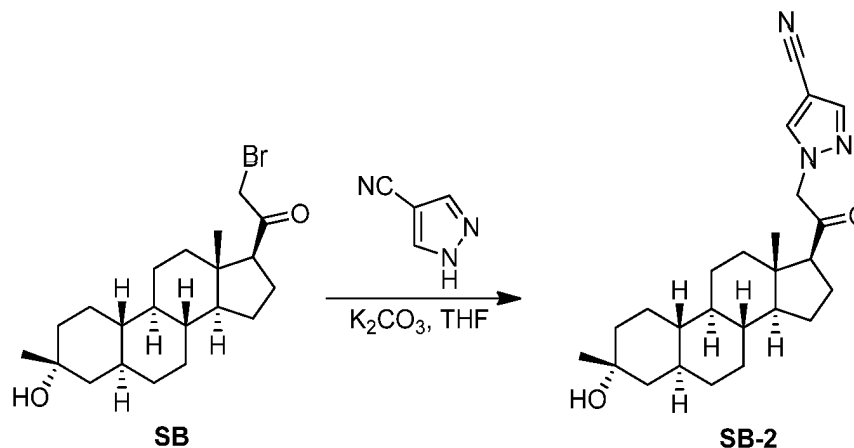
- 5 A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol (20 mg, 0,23 mmol) y SA-AA (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-35 en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 21,6 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s) 6,33 (s, 1H), 4,97 (AB, 1H), 4,88 (AB, 1H), 2,58 (1H, t), 1,00-2,25 (24H, m), 0,88 (3H, t), 0,68 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,39 min, m/z = 399,4 ($M^+ + 1$).
- 10

Ejemplo comparativo 50. Síntesis del compuesto SB-1



- 15 A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió pirazol (13 mg, 0,18 mmol) y el compuesto SB (36 mg, 0,09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. de fase inversa a 7,54 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,97 (AB, 1H), 4,87 (AB, 1H), 2,58 (t, 1H), 0,90-2,25 (m, 21 H), 0,69 (s, 3H).
- 20

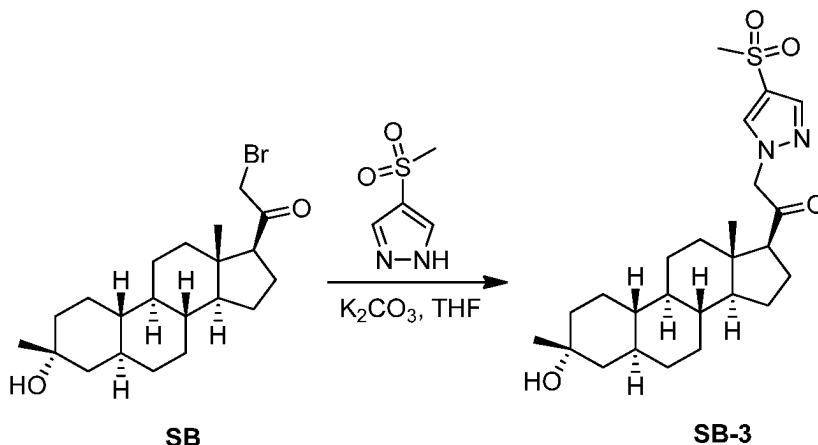
Ejemplo 51. Síntesis del compuesto SB-2



25

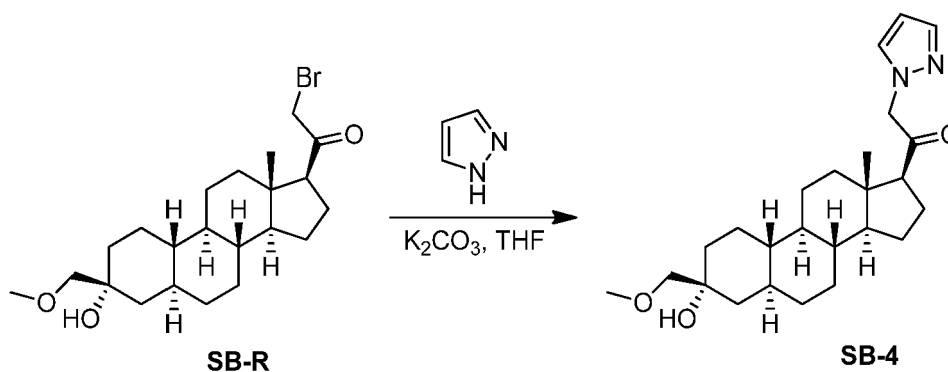
A una solución de SB en bruto (124,8 mg, 0,314 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (3 ml) se le añadió 4-cianopirazol (58,5 mg, 0,628 mmol) seguido de carbonato potásico (86,8 mg, 0,628 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto deseado (34,6 mg, 0,0845 mmol, dos etapas, rendimiento total = 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,86 (1H, s), 7,82 (1H, s), 5,01 (1H, AB), 4,91 (1H, AB), 2,61 (1H, t), 2,16-2,26 (2H, m), 2,04 (1H, m), 1,00-1,90 (21H, m), 0,68 (3H, s). LCMS: tr = 2,26 min, m/z = 410,2 [M+H]⁺

10 Ejemplo 52. Síntesis del compuesto SB-3



15 A una solución del reactivo en bruto (374,3 mg, 0,942 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (7,5 ml) se le añadió 4-metilsulfonyl-1H-pirazol (110 mg, 0,754 mmol) seguido de carbonato potásico (130 mg, 0,942 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante una noche y después la solución se diluyó con diclorometano (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo = 1:3) para proporcionar el producto en bruto que estaba contaminado con 4-metilsulfonyl-1H-pirazol. El producto en bruto se volvió a cristalizar con acetato de etilo para proporcionar el producto puro (38,4 mg, 0,083 mmol, dos etapas, rendimiento total = 8,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,92 (1H, s), 7,87 (1H, s), 5,02 (1H, AB), 4,91 (1H, AB), 3,14 (3H, s), 2,63 (1H, t), 0,9-2,25 (21H, m), 0,68 (3H, s). LCMS: tr = 2,15 min, m/z = 463,3 [M+H]⁺

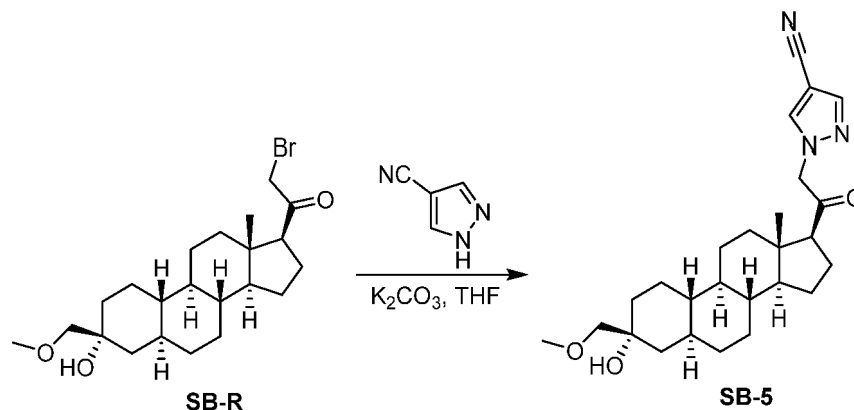
25 Ejemplo comparativo 53. Síntesis del compuesto SB-4



30 A una solución del reactivo en bruto (61,1 mg, 0,143 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazol (97 mg, 1,43 mmol) seguido de carbonato potásico (198 mg, 1,43 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-4 (7 mg, 0,0169 mmol, dos etapas, rendimiento total = 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,55 (1H, d), 7,42 (1H, d), 6,33 (1H, t), 4,97 (1H, AB), 4,88 (1H, AB), 3,39 (3H, s), 3,19 (2H, s), 2,59 (1H, t, J=8,9 Hz), 0,69 (3H, s), 0,60-2,25 (24H, m). LC-MS: tr = 2,31 min, m/z = 415,3 [M+H]⁺

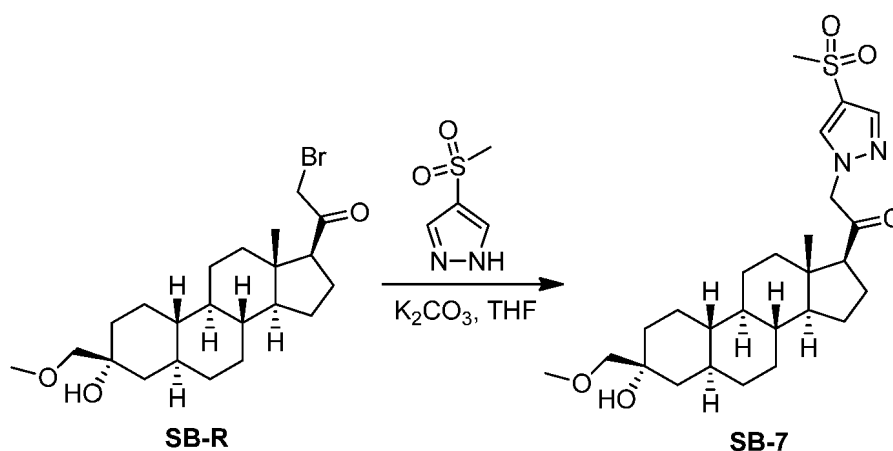
35

Ejemplo 54. Síntesis de los compuestos SB-5



5 A una solución del reactivo en bruto (122,6 mg, 0,287 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (3 ml) se le añadió 4-cianopirazol (134 mg, 1,435 mmol) seguido de carbonato potásico (198 mg, 1,435 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto deseado SB-5 (12,4 mg, 0,0282 mmol, dos etapas, rendimiento total = 9,8 %) y subproducto (4,2 mg, 0,00955 mmol, dos etapas, rendimiento total=3,3 %) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SB-5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,02 (AB, 1H), 4,90 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (AB, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,61 (t, 1H), 1,00-2,25 (m, 23H), 0,67 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,32 min, m/z = 440,2 [M+H]⁺

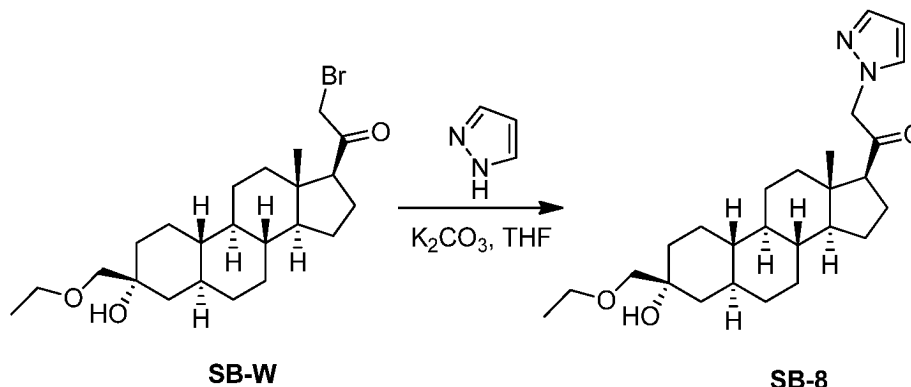
15 Ejemplo 55. Síntesis del compuesto SB-7



20 A una solución del reactivo en bruto (368 mg, 0,861 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (7,5 ml) se le añadió 4-metilsulfonyl-1H-pirazol (126 mg, 0,861 mmol) seguido de carbonato potásico (119 mg, 0,861 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante una noche, después la solución se diluyó con diclorometano (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo =1:3) para proporcionar el producto en bruto que estaba contaminado con 4-metilsulfonyl-1H-pirazol. El producto en bruto se volvió a cristalizar con acetato de etilo para proporcionar el producto puro (50 mg, 0,101 mmol, dos etapas, rendimiento total = 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,92 (1H, s), 7,87 (1H, s), 5,02 (1H, AB), 4,91 (1H, AB), 3,39 (3H, s), 3,19 (2H, s), 3,14 (3H, s), 2,63 (1H, t), 0,9-2,25 (21H, m), 0,68 (3H, s). LCMS: tr = 2,13 min, m/z = 493,0 [M+H]⁺

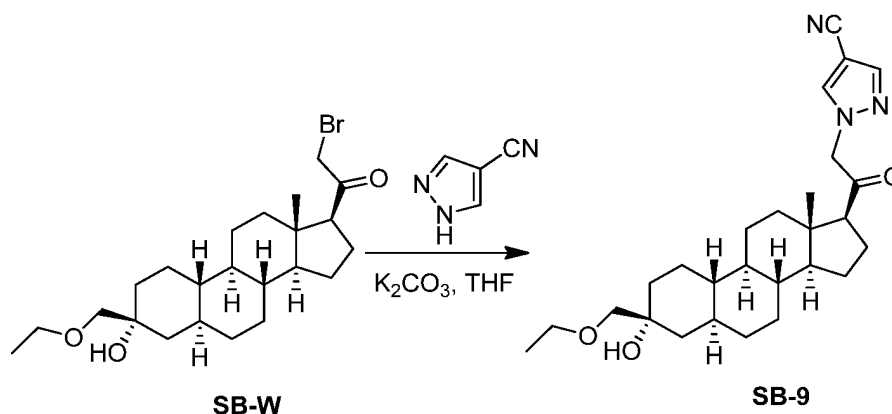
30

Ejemplo comparativo 56. Síntesis del compuesto SB-8



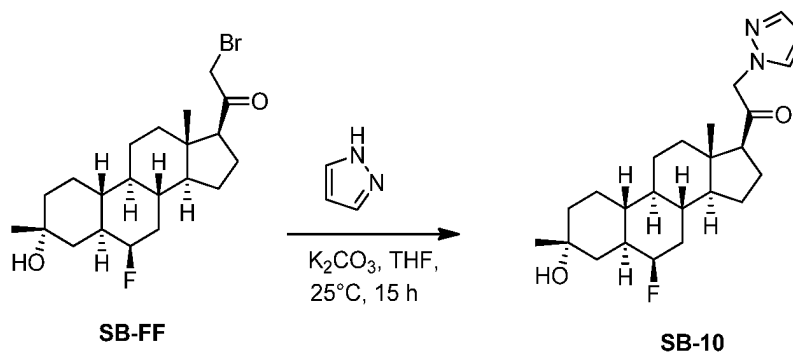
- 5 A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió pirazol (13 mg, 0,18 mmol) y el compuesto SB-W (36 mg, 0,09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15,6 mg, 0,073 mmol, 40,4 %).
- 10 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,54 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,97 (AB, 1H), 4,87 (AB, 1H), 3,52 (c, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,59 (t, 1H), 0,69 (s, 3H), 0,69-2,25 (m, 24H). LCMS: Tr = 2,35 min. m/z = 429,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57. Síntesis del compuesto SB-9



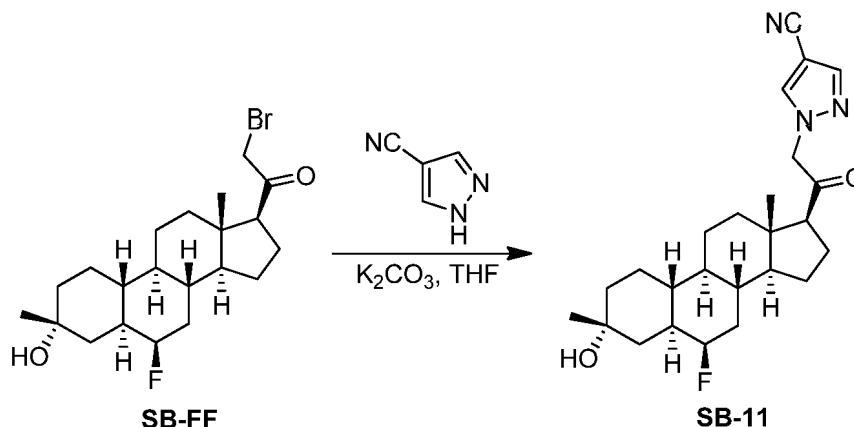
- 15 A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,46 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 4-cianopirazol (43 mg, 0,46 mmol) y el compuesto SB-W (100 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 \times 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-9 en forma de un sólido de color blanco (43,5 mg, 0,095 mmol, 41,7 %).
- 20 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,86 (1H, s), 7,82 (1H, s), 5,01 (1H, AB), 4,91 (1H, AB), 3,53 (2H, c), 3,22 (2H, s), 2,61 (1H, t), 0,67 (3H, s), 0,67-2,25 (24H, m). LCMS: Tr = 2,37 min. m/z = 454,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo comparativo 58. Síntesis del compuesto SB-10



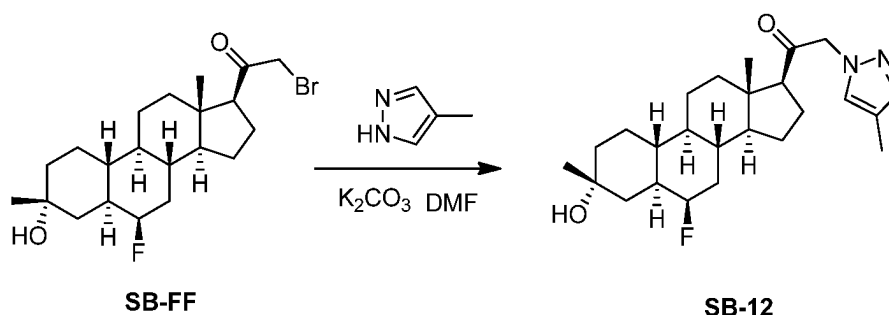
A una suspensión de SB-FF (40 mg, 0,09 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 1H-pirazol (30 mg, 0,45 mmol) y K_2CO_3 (60 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La solución después se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-10 en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 38 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,99-4,95 (AB, 1H), 4,90-4,87 (AB, 1H), 4,55 (1H, d, 1H), 2,60 (t, 1H), 0,70-2,25 (m, 22H), 0,71 (s, 3H).

Ejemplo 59. Síntesis del compuesto SB-11



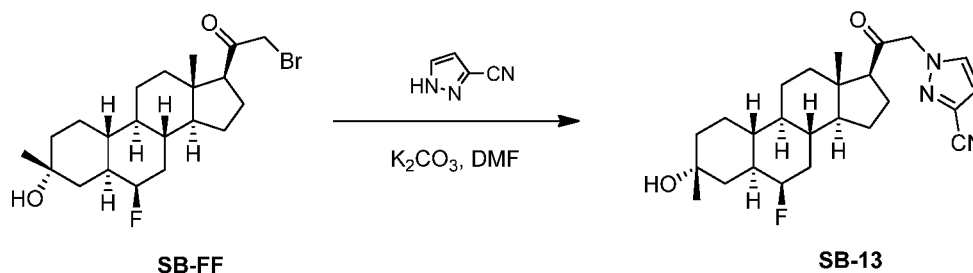
A una solución del reactivo en bruto SB-FF (50,7 mg, 0,122 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (1,5 ml) se le añadió 4-cianopirazol (22,7 mg, 0,244 mmol) seguido de carbonato potásico (33,7 mg, 0,244 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto deseado (14,2 mg, 0,0332 mmol, dos etapas, rendimiento total=27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,03-4,87 (m, 2H), 4,62-4,50 (m, 1H), 2,63-2,62 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,50-1,20 (m, 15H), 0,70 (s, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -193,13. LCMS: tr = 2,13 min, m/z = 428,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 60. Síntesis del compuesto SB-12



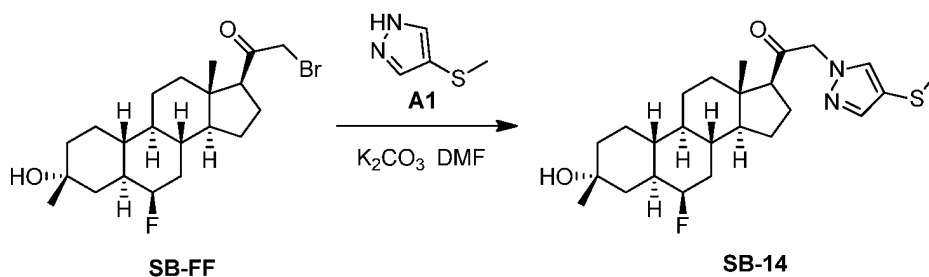
A una solución de SB-FF (85 mg, 0,20 mmol) en 2 ml de DMF se le añadió 4-metil-1H-pirazol (33,6 mg, 0,41 mmol) y K_2CO_3 (84,84 mg, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 1 h. La solución resultante se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo/acetato de etilo = 12/1 a 2/1) para dar SB-12 (23,1 mg, rendimiento: 31,6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (SB-12): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,92-4,75 (m, 2H), 4,66-4,47 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,25-1,99 (m, 6H), 1,91-1,61 (m, 6H), 1,54-1,03 (m, 15H), 0,84-0,74 (m, 1H), 0,70 (s, 3H). LCMS: tr = 1,23 min, m/z = 417,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61. Síntesis del compuesto SB-13



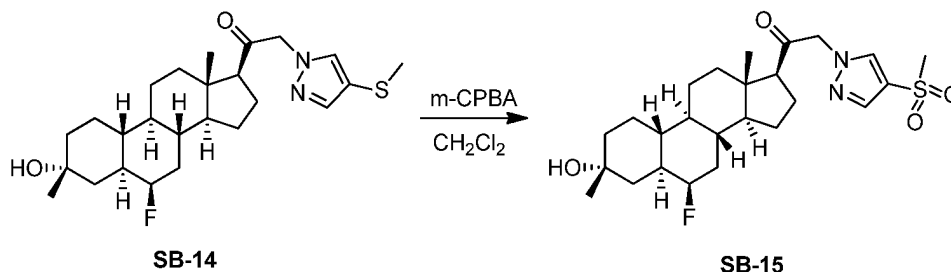
5 Una mezcla de SB-FF (100 mg, 0,241 mmol), 1H-pirazol-3-carbonitrilo (45 mg, 0,48 mmol), K_2CO_3 (66 mg, 0,48 mmol) y DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml \times 2). Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por columna de gel de sílice para dar SB-13 (30 mg, rendimiento: 28 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,79-4,97 (m, 2H), 4,47-4,65 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,50-1,20 (m, 15H), 0,85-0,75 (m, 1H), 0,70 (s, 3H). LCMS: tr = 1,23 min, m/z = 428,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62. Síntesis de SB-14



15 A una solución de SB-FF (100 mg, 0,24 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió A1 (55 mg, 0,48 mmol) y K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) a 19 °C. La reacción se agitó a 19 °C durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (3 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para dar SB-14 (80 mg, rendimiento: 74 %) en forma de un sólido de color rosa. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,79-4,97 (m, 2H), 4,47-4,65 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,26 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 1,63-1,92 (m, 5H), 1,35-1,57 (m, 5H), 1,20-1,1,32 (m, 5H), 1,07-1,18 (m, 5H), 0,75-0,91 (m, 1H), 0,71 (s, 3H). LCMS: tr = 1,25 min, m/z = 449,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

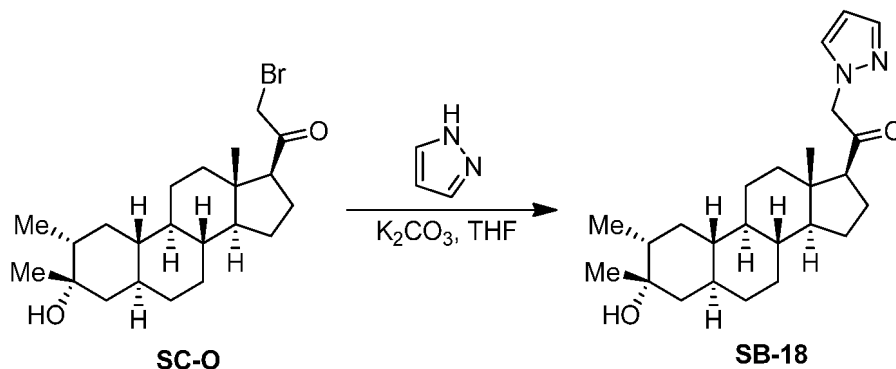
Ejemplo 63. Síntesis de SB-15



30 A una solución de SB-14 (80 mg, 0,19 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió m-CPBA (90 mg, 0,45 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de NaS_2O_3 (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 30 min y se extrajo con EtOAc (5 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2) para dar SB-15 (30 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,87-5,07 (m, 2H), 4,48-4,66 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,17-2,30 (m, 1H), 1,97-2,12 (m, 2H), 1,65-1,90 (m, 6H), 1,45-1,55 (m, 3H), 1,05-1,40 (m, 12H), 0,80-0,91 (m, 1H), 0,71 (s, 3H). LCMS: tr = 0,85 min, m/z = 481,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

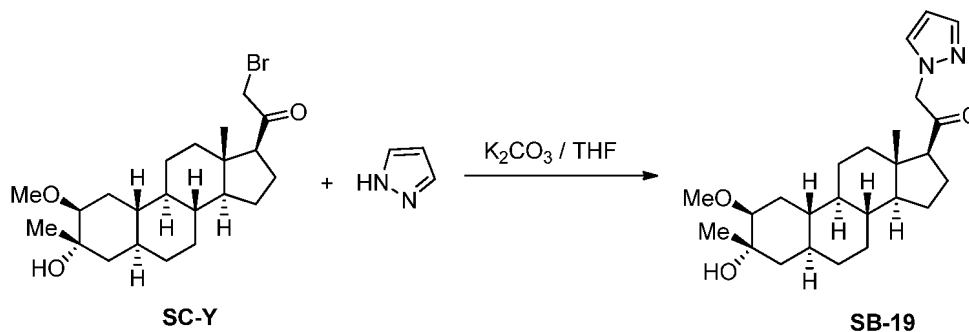
40

Ejemplo comparativo 66. Síntesis del compuesto SB-18



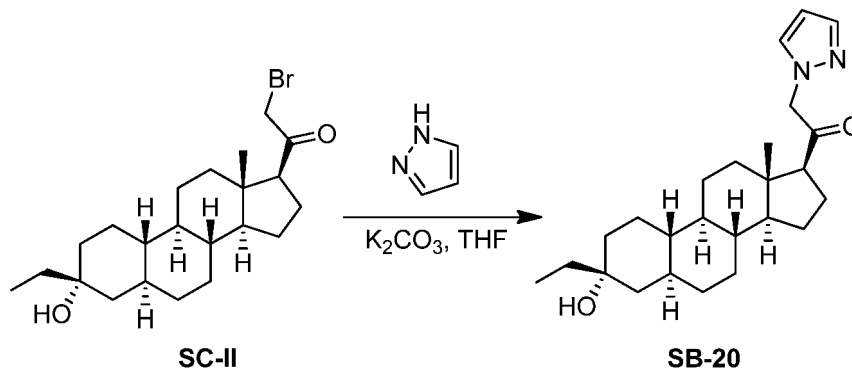
- 5 A una solución del reactivo en bruto SC-O (62 mg, 0,150 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazol (20,4 mg, 0,30 mmol) seguido de carbonato potásico (41,5 mg, 0,30 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-18 (10 mg, 0,0251 mmol, rendimiento = 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,55 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,33 (1H, s), 4,97 (1H, AB), 4,89 (1H, AB), 2,59 (1H, t), 2,20 (1H, dd), 0,60-2,05 (22H, m), 0,69 (3H, s).
- 10

Ejemplo comparativo 67. Síntesis de SB-19



- 15 A una solución del compuesto SC-Y (60 mg, en bruto) en THF seco (2 ml) se le añadió carbonato potásico (100 mg) y 1H-pirazol (60 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título SB-19 (7 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,54 (1H, d), 7,41 (1H, d), 6,33 (1H, t), 4,96 (1H, AB), 4,88 (1H, AB), 3,33 (3H, s), 3,04 (1H, s), 2,58 (1H, t), 0,60-2,20 (22H, m), 0,68 (3H, s).
- 20

Ejemplo comparativo 68. Síntesis del compuesto SB-20

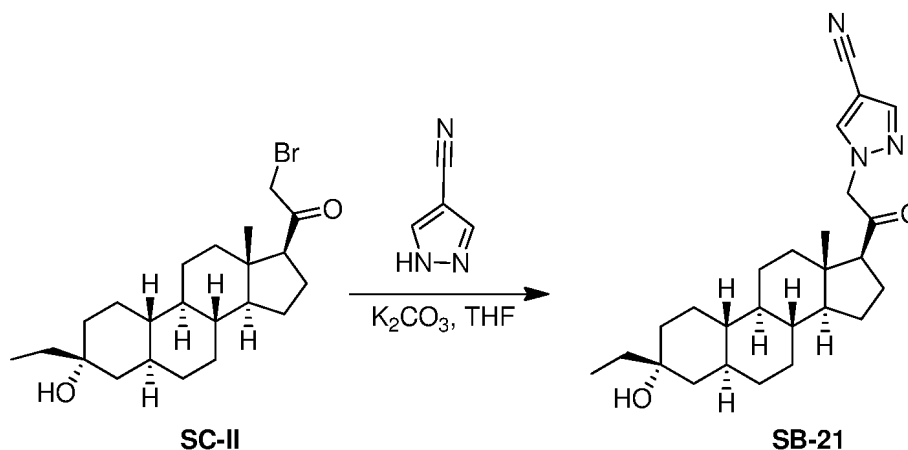


- 30 A una solución del reactivo en bruto SC-II(100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 3H-pirazol (82 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 mg, 1,2 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml),

se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-20 (24 mg, 0,06 mmol, rendimiento = 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,55 (1H, d), 7,41 (1H, d), 6,33 (1H, t), 4,95 (1H, AB), 4,89 (1H, AB), 2,59 (1H, t), 0,69 (3H, s), 0,69-2,25 (24H, m). LCMS: tr = 2,46 min, m/z = 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

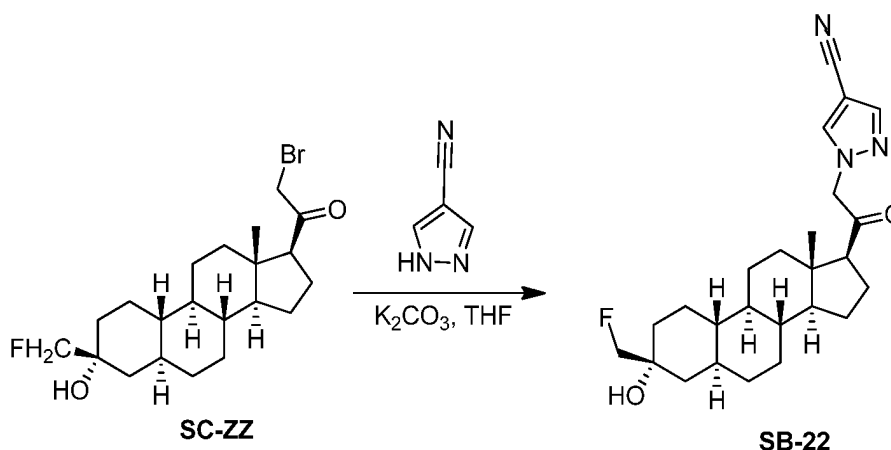
Ejemplo 69. Síntesis del compuesto SB-21



10 A una solución del reactivo en bruto SC-II (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo (112 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 mg, 1,2 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-21 (46 mg, 0,109 mmol, rendimiento = 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,86 (1H, s), 7,81 (1H, s), 5,00 (1H, AB), 4,92 (1H, AB), 2,61 (1H, t), 0,67 (3H, s), 0,67-2,25 (24H, m). LCMS: tr = 2,47 min, m/z = 424,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

Ejemplo 70. Síntesis del compuesto SB-22

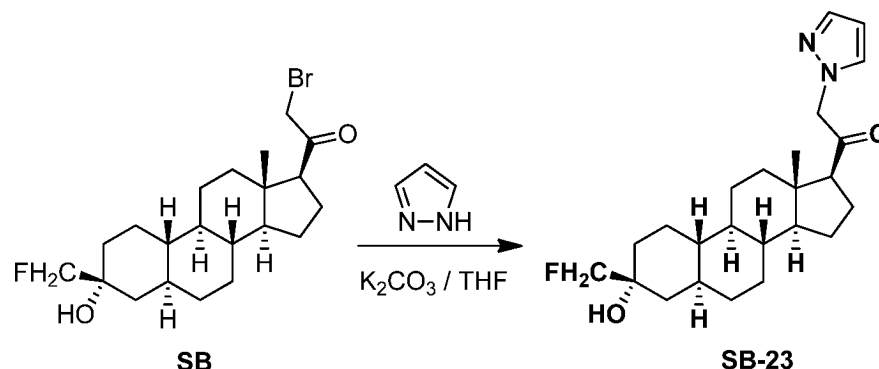


20

25 A una solución del reactivo en bruto SC-ZZ (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazol-4-carbonitrilo (112 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 g, 1,2 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h y después la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-22 (38 mg, 0,09 mmol, rendimiento = 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,86 (1H, s), 7,81 (1H, s), 5,87 (2H, d), 5,02 (1H, AB), 4,90 (1H, AB), 4,17 (2H, d), 2,61 (1H, t), 0,70-2,25 (22H, m), 0,68 (3H, s). LCMS: tr = 2,24 min, m/z = 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

Ejemplo comparativo 71. Síntesis de SB-23



- 5 A una suspensión de K_2CO_3 (19 mg, 0,14 mmol) en THF (5 ml) se le añadió pirazol (10 mg, 0,14 mmol) y el compuesto SB (30 mg, 0,07 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2×10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-23 en forma de un sólido de color blanco (19,3 mg, 66 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,97 (AB, 1H), 4,88 (AB, 1H), 4,17 (d, 2H), 2,59 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 0,69 (s, 3H), 0,60-2,20 (m, 24H). LCMS: Tr = 2,27 min. m/z = 403,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Métodos de ensayo

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

Inhibición de esteroide de la unión de TBPS

- 20 Se han descrito ensayos de unión de ^{35}S -t-butilbifosforotionato (TBPS) usando membranas corticales de cerebro de rata en presencia de $5 \mu\text{M}$ de GABA (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).

- 25 En resumen, las cortezas se retiran 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 enhiada en hielo usando un homogeneizador de vidrio/teflón y se centrifugan a $1500 \times g$ durante 10 min a 4°C . Los sobrenadantes resultantes se centrifugan a $10.000 \times g$ durante 20 min a 4°C para obtener los gránulos de P2. Los gránulos de P2 se vuelven a suspender en NaCl 200 mM/Na-K 50 mM con tampón fosfato, pH 7,4 y se centrifugan a $10.000 \times g$ durante 10 min a 4°C . Este procedimiento de lavado se repite dos veces y los gránulos se vuelven a suspender en 10 volúmenes de tampón. Se incuban alícuotas (100 μl) de las suspensiones de las membranas con ^{35}S -TBPS 3 nM y 5 μl de alícuotas de fármaco de ensayo disueltas en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (final 0,5 %) en presencia de $5 \mu\text{M}$ de GABA. La incubación se lleva a un volumen final de 1,0 ml con tampón. Se determina la unión no específica en presencia de TBPS $2 \mu\text{M}$ sin marcar y varía de 15 a 25 %. Después de una incubación de 90 min a temperatura ambiente, los ensayos se terminan por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell n.º32) usando un recolector de células (Brandel) y aclarando tres veces con tampón enhiado con hielo. La radiactividad del filtro se mide por espectrometría de centelleo líquido. El ajuste de la curva no lineal de los datos totales para cada medicamento promediado para cada concentración se realiza utilizando Prism (GraphPad). Los datos se ajustan a un modelo de inhibición parcial en vez de a un modelo de inhibición total si la suma de los cuadrados es significativamente menor según en ensayo F. De manera similar, los datos se ajustan a un modelo de inhibición de dos componentes en vez de a un modelo de inhibición de un componente si la suma de los cuadrados es significativamente menor según en ensayo F. La concentración del compuesto de ensayo que produce el 50 % de inhibición (CI_{50}) de la unión específica y el grado máximo de inhibición ($I_{\text{máx}}$) se determinan para los experimentos individuales con el mismo modelo usado para los datos totales y después se calculan las medias + SEM 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.

- 45 Diversos compuestos son o pueden ser analizados para determinar su potencial como moduladores de la unión a ^{35}S -TBPS *in vitro*. Estos ensayos se realizan o pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos anteriormente analizados.

- 50 *La electrofisiología de pinzamiento de parche de los receptores recombinantes $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y $\alpha_4\beta_3\delta$ de GABA_A*

La electrofisiología celular se usa para medir las propiedades farmacológicas de nuestros moduladores del receptor de GABA_A en sistemas celulares heterólogos. Cada compuesto se ensaya para determinar su capacidad para afectar a las corrientes mediadas por GABA a una dosis agonista submáxima (CE_{20} de GABA = $2 \mu\text{M}$). Se transfectan células

LTK de forma estable con las subunidades del receptor de GABA $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y las células CHO se transfectan de forma transitoria con las subunidades $\alpha_4\beta_3\delta$ mediante el método con lipofectamina. Las células se transfirieron a una confluencia de aproximadamente el 50 al 80 % y se sembraron sobre placas de cultivo estériles de 35 mm que contenían 2 ml de medio de cultivo completo 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 celdas distantes no están adecuadamente ajustadas al voltaje y debido a incertidumbres acerca del alcance del acoplamiento (Verdoorn *et al.*, Neuron 1990, 4, 919-928.), las células se cultivaron a una densidad que hace posible el registro de células individuales (sin conexiones visibles con otras células).

Todas las corrientes de células 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, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, D-Glucosa 10 mM, pH (NaOH) 7,4. En algunos casos también se añadió un 0,005 % de cremofor. La solución intracelular (pipeta) contenía: KCl 130 mM, MgCl₂ 1 mM, Mg-ATP 5 mM, HEPES 10 mM, EGTA 5 mM, pH 7,2. Durante los experimentos, las células y las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente (19 °C - 30 °C). Para los registros de pinza de parche manual, las placas de cultivo celular se colocaron en el soporte de placa del microscopio y se perfundieron de forma continua con solución de baño (1 ml/min). Después de la formación de un sello Gigaohm entre los electrodos del parche y la célula (intervalo de resistencia de la pipeta: de 2,5 M Ω a 6,0 M Ω ; intervalo de resistencia del sello: >1 G Ω) la membrana celular a través de la punta de la pipeta se rompió para asegurar el acceso eléctrico al interior de la célula (configuración de parche de célula completa). Para los experimentos que usan el sistema QPatch, las células se transfectaron en forma de suspensión al sistema QPatch en la solución de baño y se realizaron registros automáticos de células enteras.

Las células se pinzaron por voltaje a un potencial de mantenimiento de -80 mV. Para el análisis de los artículos de ensayo, los receptores de GABA se estimularon con GABA 2 μ M después de la incubación previa secuencial de concentraciones crecientes del artículo de ensayo. La duración de la incubación previa fue de 30 s y la duración del estímulo de GABA fue de 2 s. Los artículos de ensayo se disolvieron en DMSO para formar soluciones madre (10 mM). Los artículos de ensayo se diluyeron a 0,01, 0,1, 1 y 10 μ M en solución de baño. Todas las concentraciones de los artículos de ensayo se ensayaron en cada célula. El porcentaje relativo de potenciación se definió como la amplitud máxima en respuesta al CE₂₀ de GABA en presencia del artículo de ensayo dividido por la amplitud máxima en respuesta a la CE₂₀ de GABA solo, multiplicada por 100.

Pérdida del reflejo de enderezamiento en ratas

Se obtuvieron farmacocinéticas plasmáticas y una valoración cualitativa de la sedación en machos de ratas Sprague Dawley de acuerdo con el procedimiento siguiente. Las ratas se dosificaron mediante una dosis en bolo intravenoso (60 segundos) a través de la vena dorsal del pie a dosis que varían de 5 a 15 mg/kg en un vehículo apropiado. Para evaluar la sedación, las ratas se sujetaron suavemente manualmente en posición lateral para la administración de la dosis. Si se observaba disminución del tono muscular durante la administración de la dosis, la sujeción se reducía gradualmente. Si el animal era incapaz de volver a una posición erguida, el tiempo se registraba como el inicio de la pérdida del reflejo de enderezamiento (LRR). En el caso de que no ocurra el LRR durante la dosificación, los animales se evaluaron a intervalos de 5 minutos colocándolos después en posición reclinada dorsal. El enderezamiento lento o incompleto dos veces consecutivas en un intervalo de 30 segundos se califica como una pérdida del reflejo de enderezamiento. Después del inicio del LRR, los animales se evaluaron cada 5 minutos del mismo modo. La recuperación del reflejo de enderezamiento se define como la capacidad de una rata de enderezarse completamente por sí misma dentro de los 20 segundos posteriores a haber sido colocada en posición reclinada dorsal. La duración del LRR se define como el intervalo de tiempo entre el LRR y la recuperación del reflejo de enderezamiento.

Método PTZ agudo

El efecto anticonvulsivo de los compuestos ensayados se evaluó con el ensayo de convulsiones inducidas por pentilentetrazol en ratones, similar a los métodos descritos en Giardina y Gasior (2009) Curr Protoc Pharmacol., capítulo 5. Se alojaron ratones CD-1 macho en grupos de cinco en condiciones controladas (temperatura de 22 \pm 2 °C y ciclos de luz y oscuridad 12:12, las luces se encienden a las 8:00 am) y el agua y la comida estaban disponibles a voluntad. Los ratones se alojaron durante 1 semana antes del ensayo de comportamiento, en cuyo momento pesaban entre 25 y 35 g. Se disolvió pentilentetrazol (PTZ, Sigma) en solución salina estéril al 0,9 % a una concentración de 12 mg/ml para administración subcutánea. Los compuestos ensayados se formularon y administraron por vía oral forzada o inyección intraperitoneal en un punto temporal predeterminado (habitualmente 30 o 60 minutos) antes de la inyección del PTZ. Todas las soluciones estaban recién preparadas y se administraron a un volumen de 10 ml/kg de peso corporal.

Los ratones se aclimataron a la sala de ensayo durante al menos 30 min antes de la administración del compuesto. Los ratones se distribuyeron de manera aleatoria en al menos cuatro grupos de ensayo (vehículo y al menos tres dosis del compuesto de ensayo) con 10 ratones por grupo. Después de la administración del compuesto, se observaron los ratones para valoración cualitativa de la sedación en un punto temporal predeterminado (30 o 60 minutos). Después del tiempo de pretratamiento del fármaco, se inyectó a los ratones por vía s.c. con PTZ (120 mg/kg). Inmediatamente después de la inyección de PTZ, los ratones se colocaron de manera individual en cámaras de observación (25 \times 15

5 × 15 cm) y se inició un temporizador de tres canales. Cada ratón se observó de forma continua durante 30 min y los comportamientos siguientes se registraron por observadores a ciegas de los tratamientos: 1) latencia a convulsiones clónicas que persisten durante 3 segundos y seguidas de una ausencia de reflejo de enderezamiento 2) latencia a convulsiones tónicas, caracterizadas por la extensión rígida de las cuatro patas y que exceden un ángulo de 90 grados con el cuerpo 3) latencia hasta la muerte 4) número de convulsiones clónicas y tónicas. Los datos se presentan como media ± S.E.M y se utilizó un análisis de varianza de una vía con el ensayo *post-hoc* de Dunnett's o Bonferroni para detectar diferencias significativas en la latencia y el número entre el grupo de vehículo y el de dosis. Los valores p <0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

10

Tabla 1. Unión a TBPS de los compuestos ejemplares.

Nombre	TBPS Cl ₅₀ (nM)*
SA-1	A
SA-2	C
SA-3	A
SA-4	A
SA-5	A
SA-6	B
SA-7	B
SA-8	B
SA-9	B
SA-10	C
SA-11	B
SA-12	B
SA-13	B
SA-23	D
SA-24	B
SA-25	E
SA-27	D
SA-29	E
SA-31	D
SA-32	B
SA-33	E
SA-35	D
SB-1	D
SB-3	E
SB-4	D
SB-5	B
SB-7	E
SB-8	E
SB-10	D
SB-18	D
SB-19	D
SB-20	E
SB-22	D
SB-23	D

Para la tabla 1: TBPS: "A" indica un Cl₅₀ <10 nM, "B" indica un Cl₅₀ de 10 a <50 nM, "C" indica un Cl₅₀ de 50 nM a <100 nM, "D" indica un Cl₅₀ de 100 nM a <500 nM y "E" indica un Cl₅₀ mayor o igual a 500 nM.

15

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

Nombre	CE ₅₀ (nM)**	Emáx (%)
SA-1	D	B
SA-2	E	B
SA-4	B	A

Nombre	CE ₅₀ (nM)**	Emáx (%)
SA-5	E	D
SA-6	B	A
SA-7	D	A
SA-8	D	A
SA-9	B	A
SA-10	E	A
SA-11	D	B
SA-13	C	A

Para la tabla 2, CE₅₀: "A" indica un CE₅₀ <100 nM, "B" indica un CE₅₀ de 100 a menor o igual a 500 nM, "C" indica un CE₅₀ de >500 nM a 1000 nM, "D" indica un CE₅₀ de >1000 nM a 2000 nM y "E" indica un CE₅₀ >2000 nM. Emáx: "A" indica un Emáx de 0 a 500, "B" indica un Emáx de >500 a 1000, "C" indica un Emáx de >1000.

5

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

Nombre	GABA (α1β2γ2) Qpatch en Ltk, % de eficacia a 10 μM	GABA (α4β3δ) parche manual en CHO, % de eficacia a 10 μM
SB-1	B	B
SA-13	B	c
SB-10	B	B
SA-6	B	c
SA-7	c	C
SA-8	B	D
SA-9	B	c
SA-10	B	D
SA-11	c	D
SA-12	B	D
SA-1	c	D
SA-2	c	D
SA-3	C	D
SA-4	B	B
SA-5	C	D
SB-18	B	D
SA-27	B	D
SB-19	C	D
SA-23	C	D
SB-4	C	D
SB-23	B	D
SA-35	B	D
SA-31	B	D
SB-5	C	B
SA-32	C	C
SB-22	C	D
SA-30	B	D
SA-28	C	D
SB-2	B	B
SA-21	C	D
SA-24	C	C
SA-22	C	B
SB-21	B	D
SB-9	B	D
SA-17	B	B
SB-11	B	C

Nombre	GABA ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) Qpatch en Ltk, % de eficacia a 10 μ M	GABA ($\alpha 4\beta 3\delta$) parche manual en CHO, % de eficacia a 10 μ M
SA-14	B	D
SA-18	C	D
SB-12	B	D
SA-20	B	D
SB-14	B	D
SB-15	B	C
SA-15	B	D
SB-13	B	D
SA-16	C	D

Para la tabla 3. % de eficacia de los receptores de GABAA $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 4\beta 3\delta$: "A" 10-100, "B" >100-500, "C" >500; D indica que los datos no están disponibles o no han sido determinados.

5

Tabla 4. Pérdida del reflejo de enderezamiento (Rat IV, 5 mpk)

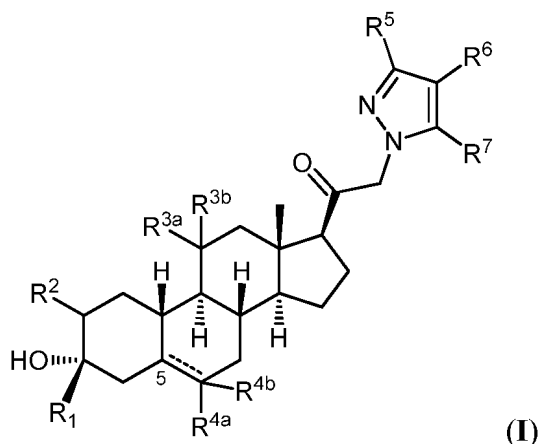
Compuesto	Duración del Rat de LRR
SA-6	A
SA-4	C
SA-22	B
A <15 min; B de 15 a 60 min; C > 60 min LRR: Pérdida del reflejo de enderezamiento	

Tabla 5. Dosis anticonvulsiva mínima eficaz se define como la dosis más pequeña que reduce de forma significativa la latencia a las convulsiones tónicas en los ratones tratados con PTZ

Compuesto	Dosis de efecto anticonvulsivo
SA-13	B (IP)
SA-4	A (PO)
SA-22	A (PO)
SA-17	A (PO)
A < 3 mpk; B \geq 3 mpk	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
donde:

----- representa un enlace simple o doble;

R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi o uno o dos grupos halo (por ejemplo, flúor);

R es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir u -OR^{A2}, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir;

R^{3a} es hidrógeno u -OR^{A3}, en donde R^{A3} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O);

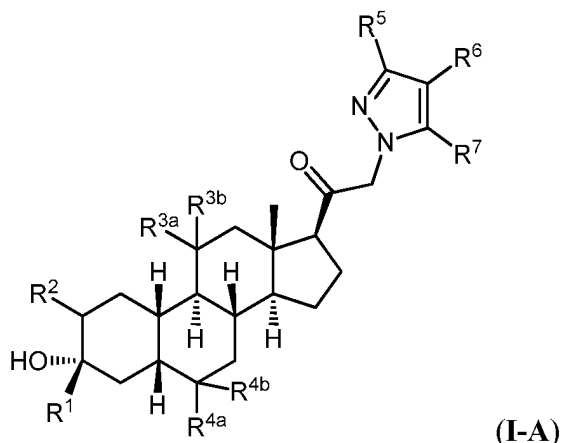
cada vez que aparecen R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir o halógeno, siempre que el ----- entre C5 y C6 sea un enlace sencillo, entonces cada uno de los hidrógenos en C5 y R^{4a} se proporciona independientemente en la configuración *alfa* o *beta* y R^{4b} está ausente;

cada vez que aparecen R⁵, R⁶ y R⁷ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -OC(=O)R^{GA}, -OC(=O)OR^{GA}, -C(=O)N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})C(=O)R^{GA}, -OC(=O)N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}, -N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})₂, -SR^{GA}, -S(=O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, -N(R^{GA})S(=O)₂R^{GA}, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir o heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir;

y al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br), -NO₂, -CN, -OR^{GA}, -N(R^{GA})₂, -C(=O)R^{GA}, -C(=O)OR^{GA}, -SR^{GA}, -S(O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA}, -OS(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂N(R^{GA})₂, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CH₃, -CH₂CH₃, haloalquilo, por ejemplo, -CF₃), en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir; y

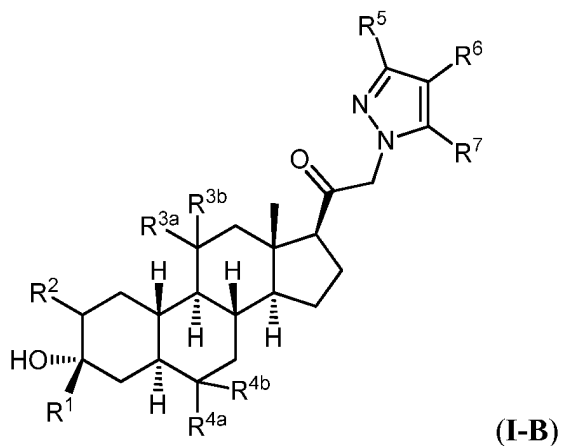
cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, un grupo protector de oxígeno cuando se une a oxígeno, grupo protector de nitrógeno cuando se une a nitrógeno, o se toman juntos dos grupos R^{GA} con los átomos intervinientes para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir.

2. El compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona entre un compuesto de fórmula (I-A):



o
 donde el compuesto se selecciona entre un compuesto de fórmula (I-B):

5



10

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es alquilo C₁₋₆ sin sustituir; un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi; un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos halo (por ejemplo, flúor); -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂OCH₂CH₃ o -CH₂OCH₃.

15

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R² es -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor, cloro o hidrógeno.

20

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde ----- representa un enlace sencillo y

25

- a) ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;
- b) ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor;
- c) R^{4a} es hidrógeno, flúor, -CH₃ o -CF₃; o
- d) R^{4a} es alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir o halógeno y R^{4b} es hidrógeno; por ejemplo en donde R^{4a} es flúor.

30

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde

35

- a) al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno;
- b) al menos dos de R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno;
- c) todos de R⁵, R⁶ y R⁷ son hidrógeno;
- d) al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, -CF₃), -CO₂R^{GA}, -C(=O)R^{GA}, -CN, -NO₂, halógeno, -SR^{GA}, -S(=O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA} o -S(=O)₂N(R^{GA})₂, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir; por ejemplo donde al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -CN; o donde al menos uno de R⁵, R⁶, y R⁷ es -SR^{GA}, -S(=O)R^{GA}, -S(=O)₂R^{GA}, -S(=O)₂OR^{GA} o -S(=O)₂N(R^{GA})₂, en donde R^{GA} es alquilo C₁₋₂ sustituido o sin sustituir; por ejemplo donde al menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ es -S(=O)₂R^{GA}, y/o por ejemplo en donde R^{GA} es -CH₃; o
- e) R⁵ y R⁷ son hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^6 es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br), $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir (por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, haloalquilo, por ejemplo, $-CF_3$), en donde R^{GA} es alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir.

5

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde

a) R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno;

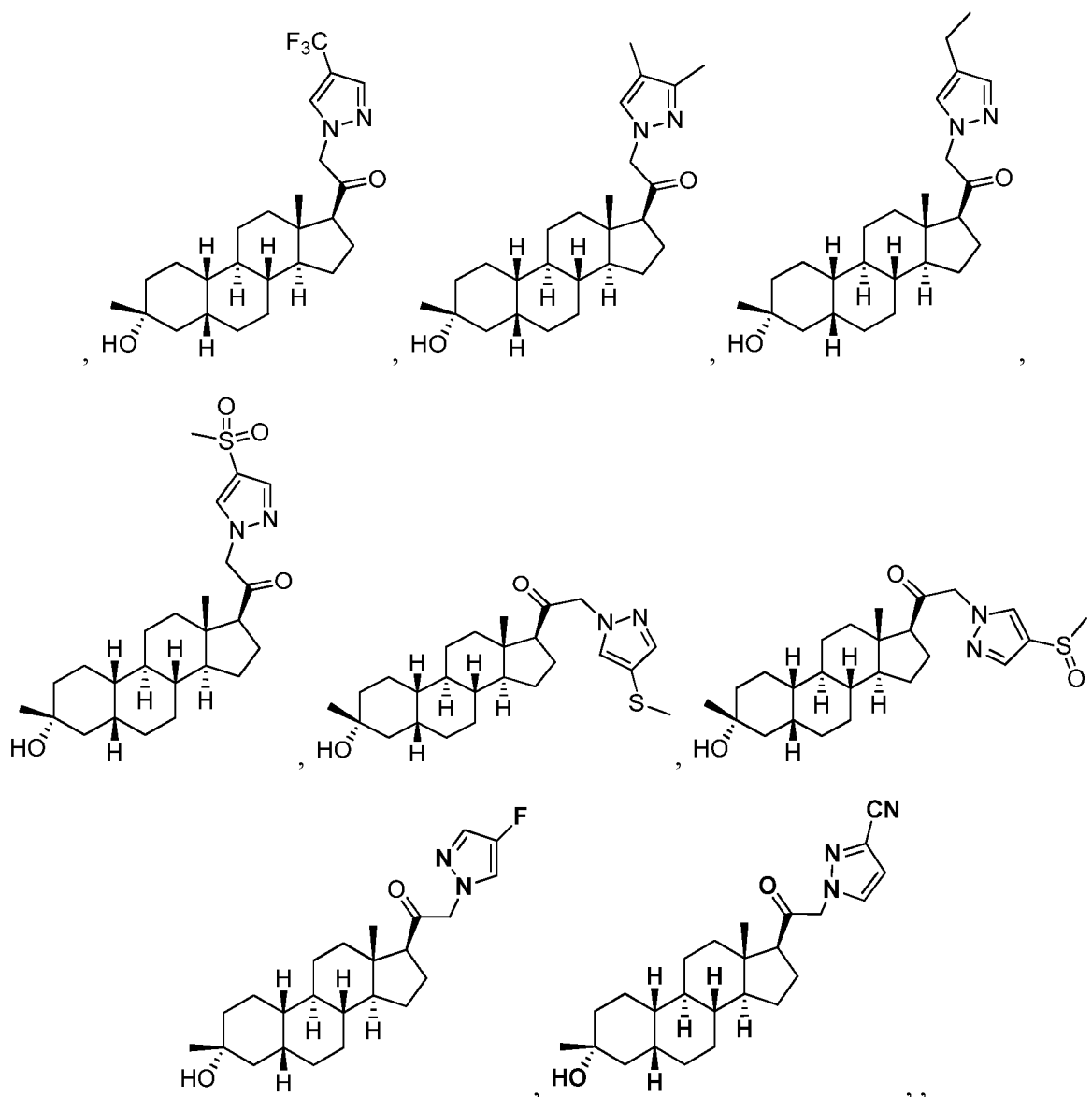
b) al menos tres de R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno;

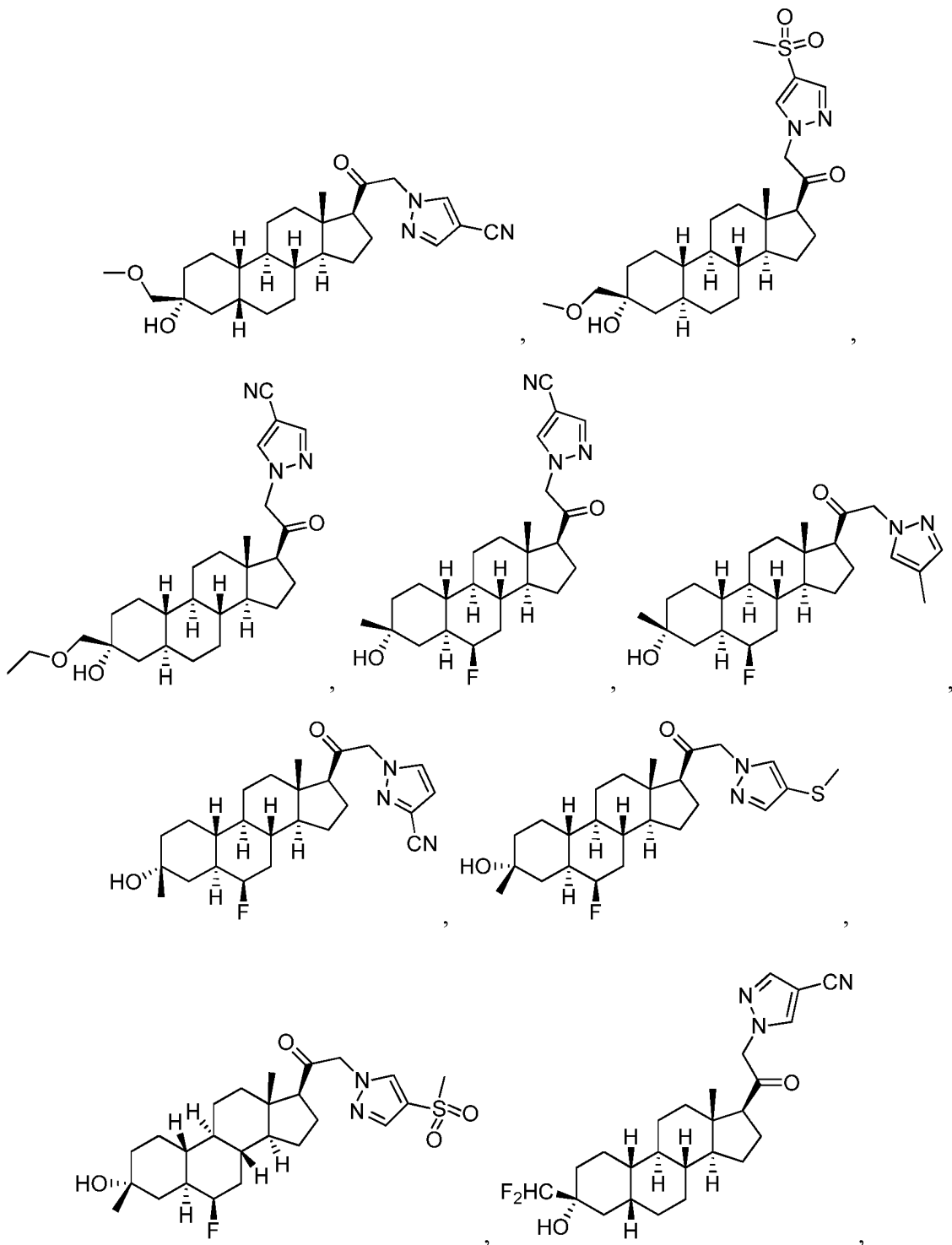
10 c) al menos cuatro de R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno; o

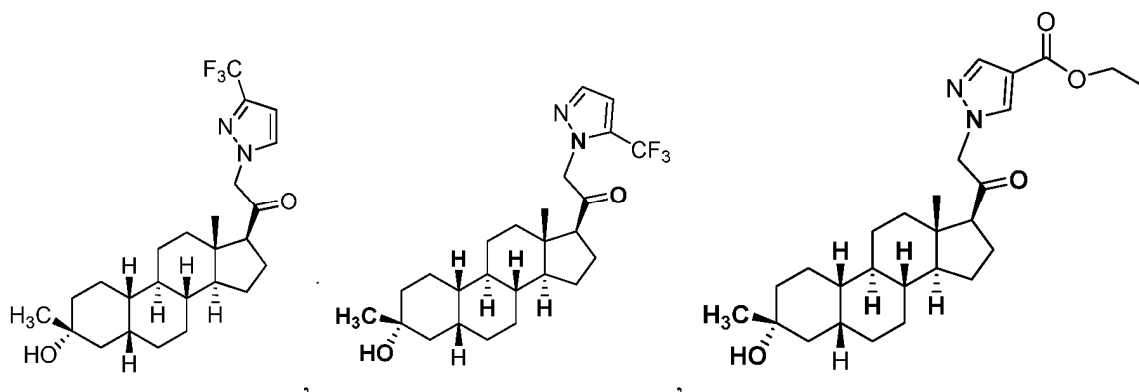
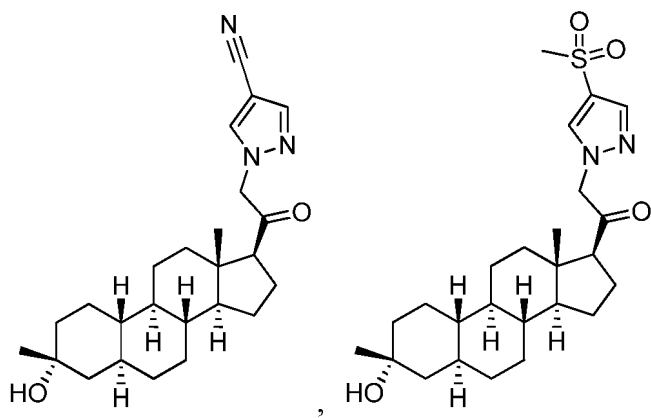
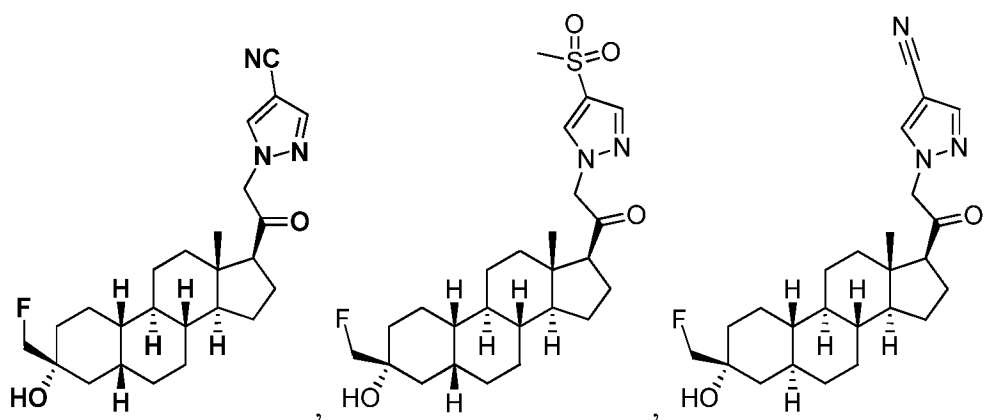
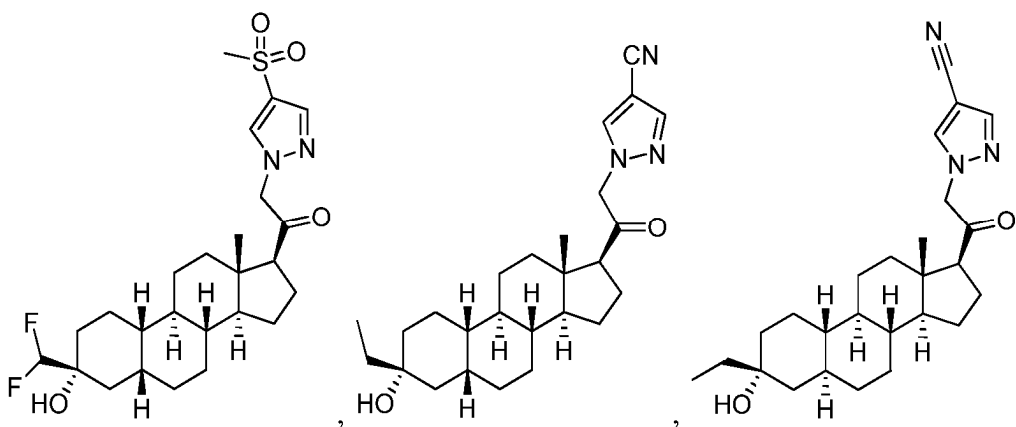
d) al menos cinco de R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno; por ejemplo donde, R^6 es halógeno (por ejemplo, -F, -Cl, -Br), $-NO_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir (por ejemplo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, haloalquilo, por ejemplo, $-CF_3$), en donde R^{GA} es alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir; por ejemplo en donde R^6 es $-CN$; o en donde R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir (por ejemplo, haloalquilo, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$) o alcoxi.

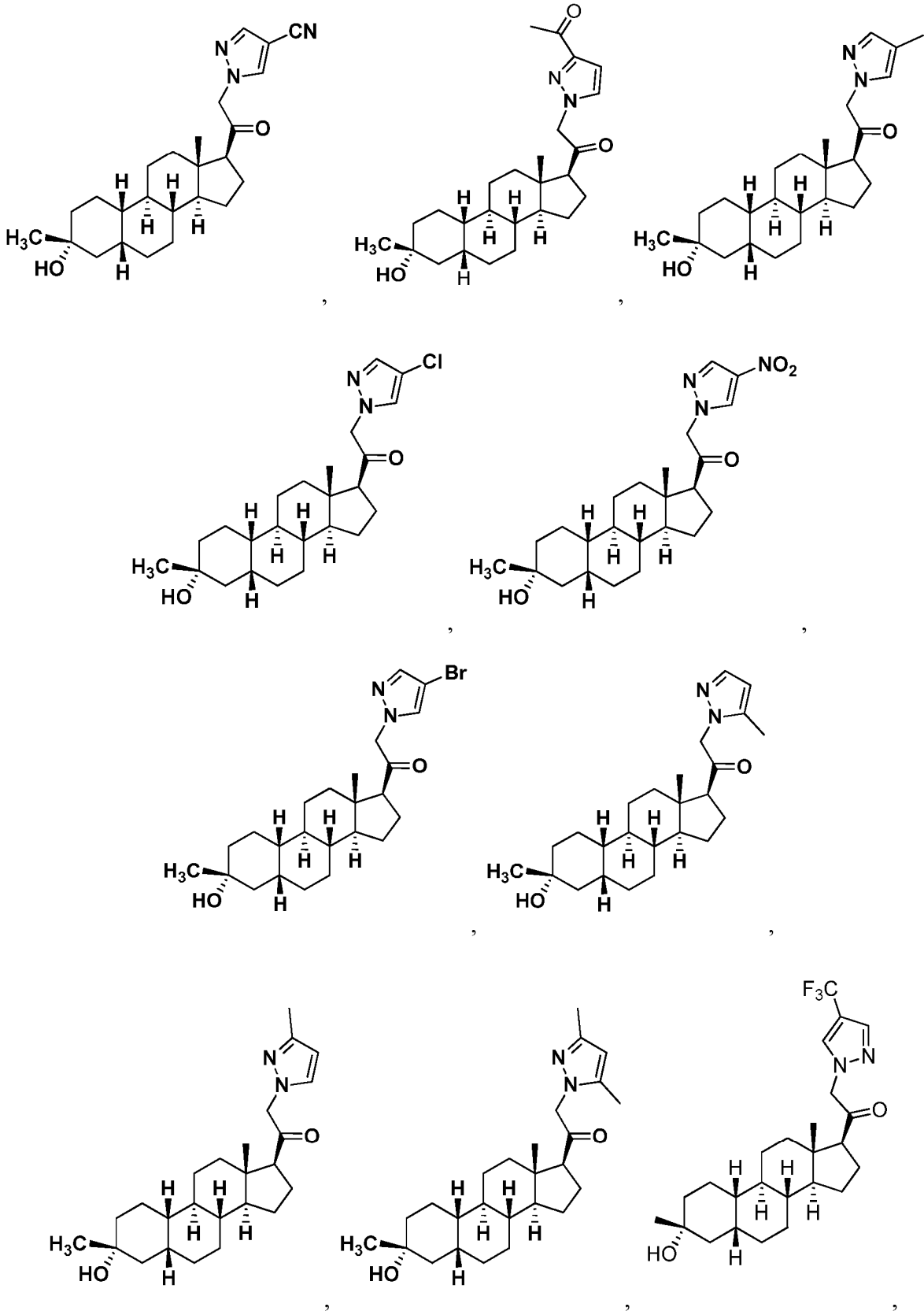
15

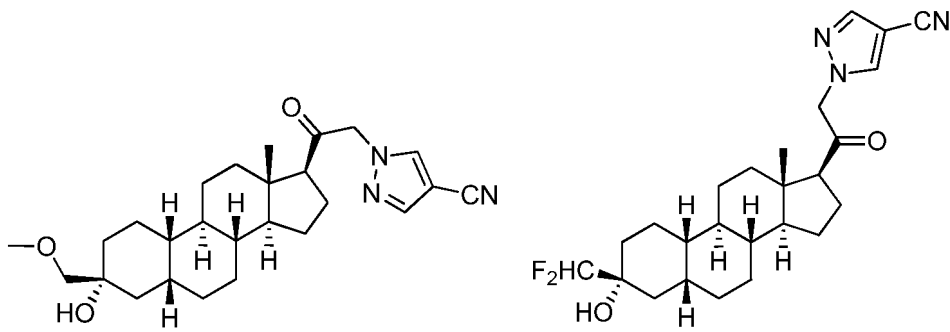
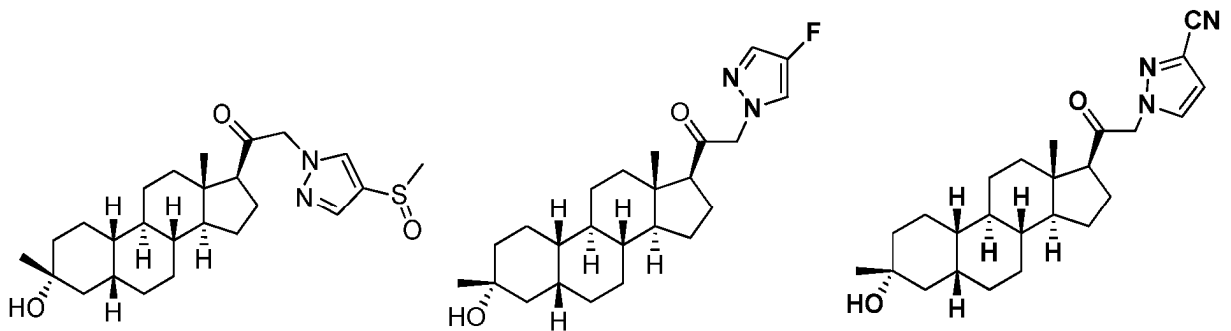
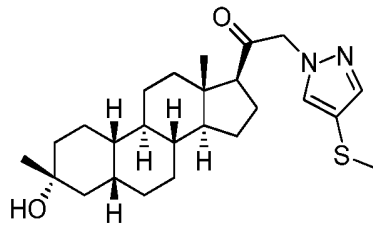
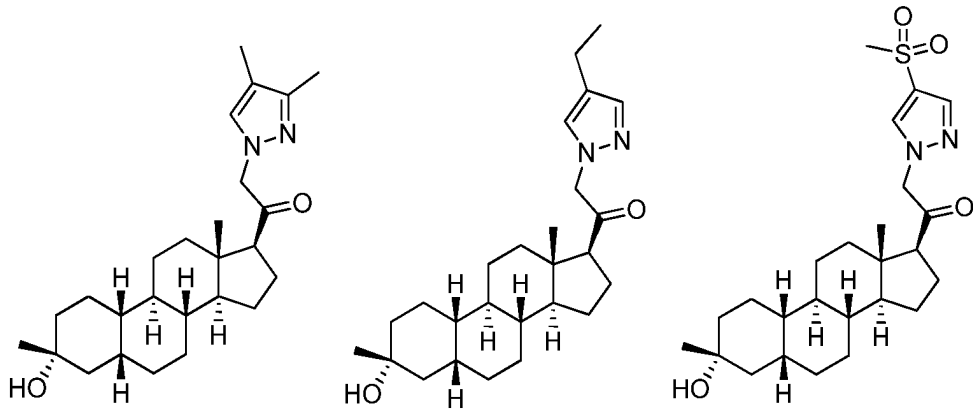
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

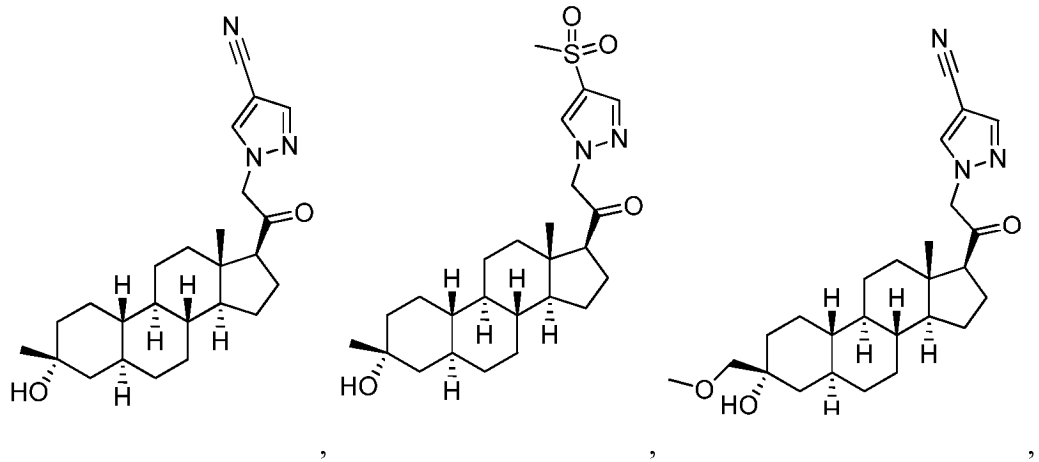
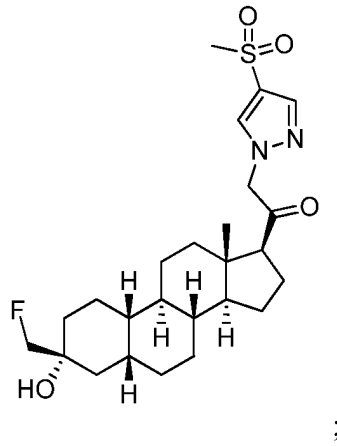
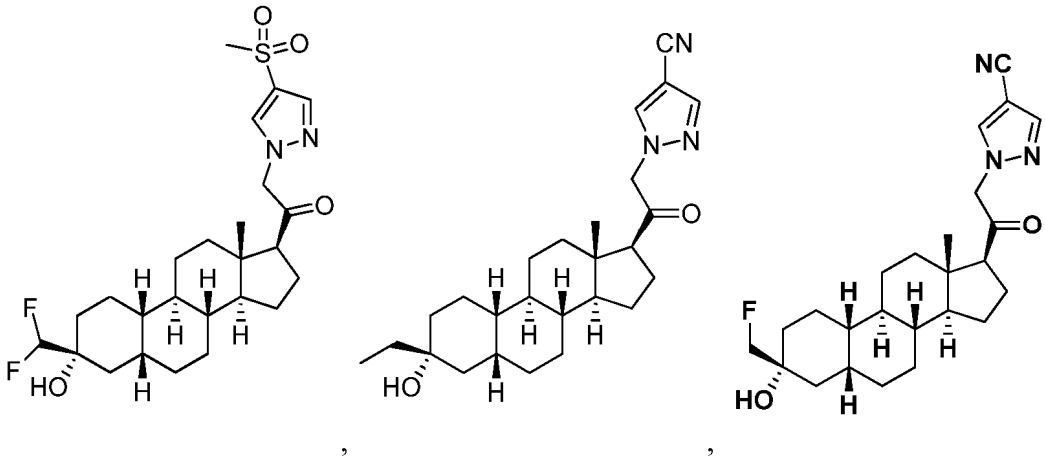


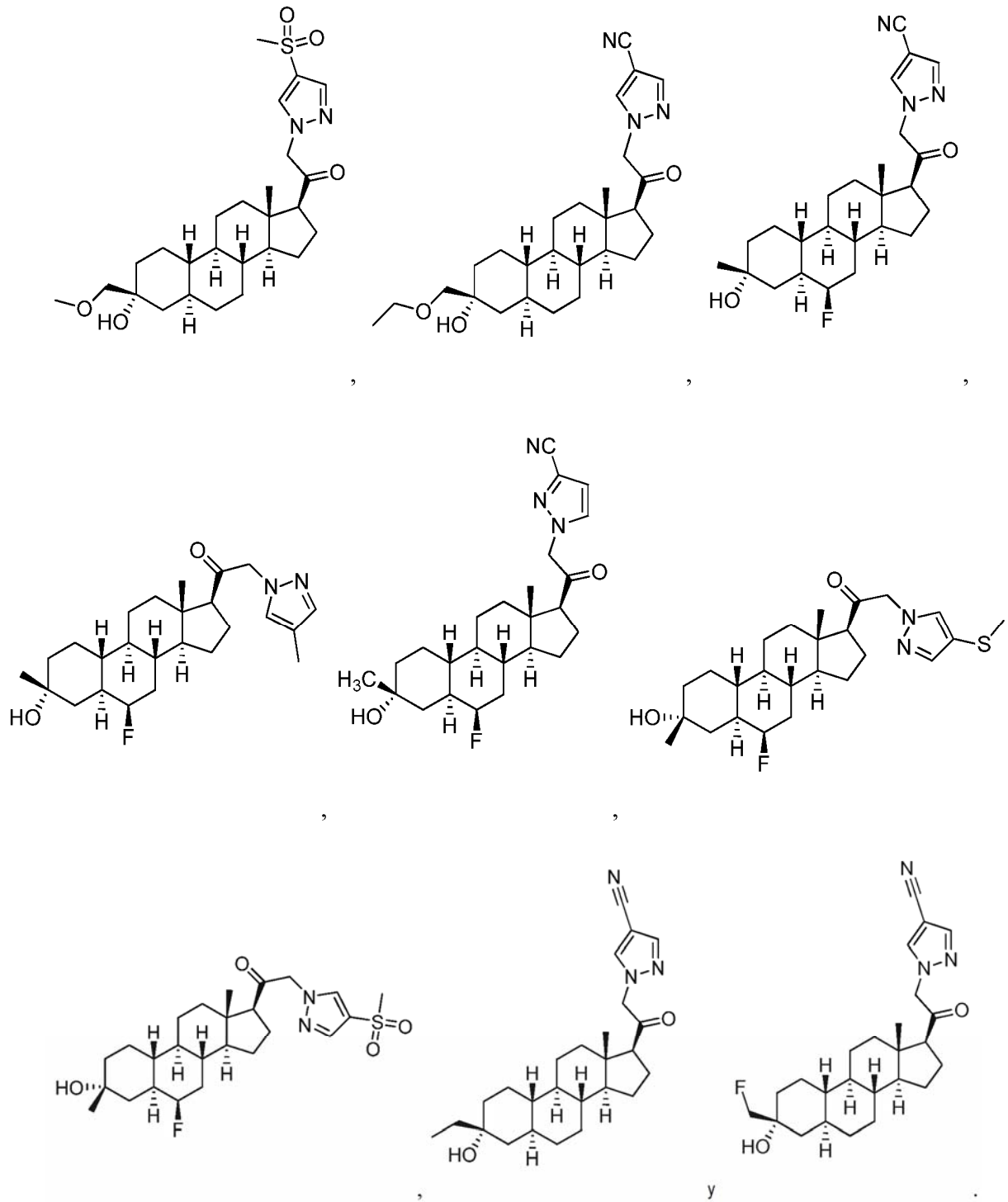




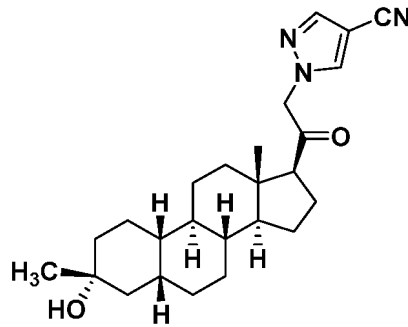




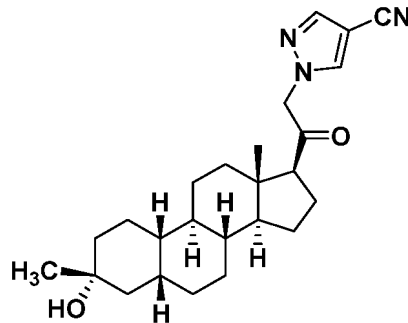




11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es

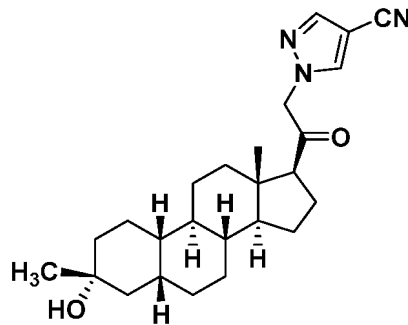


5 12. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto

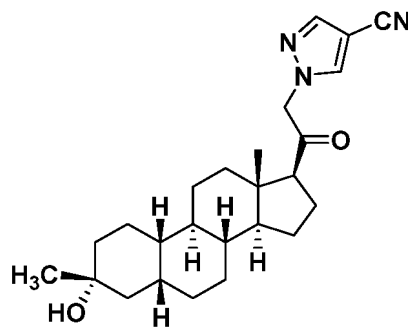


10 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las anteriores reivindicaciones y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde la composición farmacéutica comprende el compuesto



15 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto



20

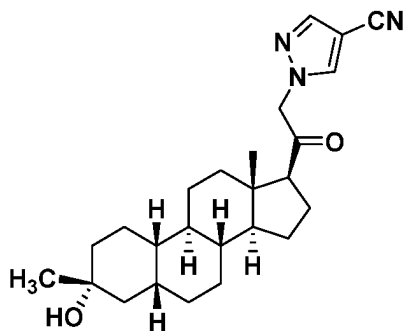
16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el CNS en un sujeto que lo necesite.

5 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde el trastorno relacionado con el CNS es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno en el espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognitivo, un trastorno del movimiento, un trastorno de personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia o tinnitus.

10 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, para el uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde

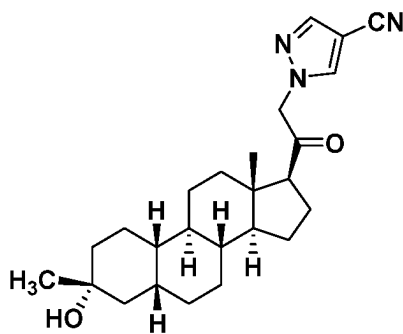
- i) el compuesto se administra por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa o por vía intramuscular; y/o
- ii) el compuesto se administra de forma crónica.

20 19. El compuesto



25 para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el CNS en un sujeto que lo necesite.

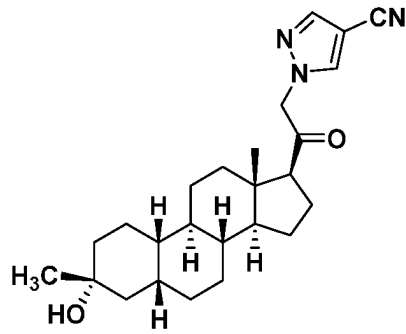
20. El compuesto



30 para el uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde el trastorno relacionado con el CNS es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno en el espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognitivo, un trastorno del movimiento, un trastorno de personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia o tinnitus.

35

21. El compuesto



5 para el uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde

- i) el compuesto se administra por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa o por vía intramuscular; y/o
- ii) el compuesto se administra de forma crónica.

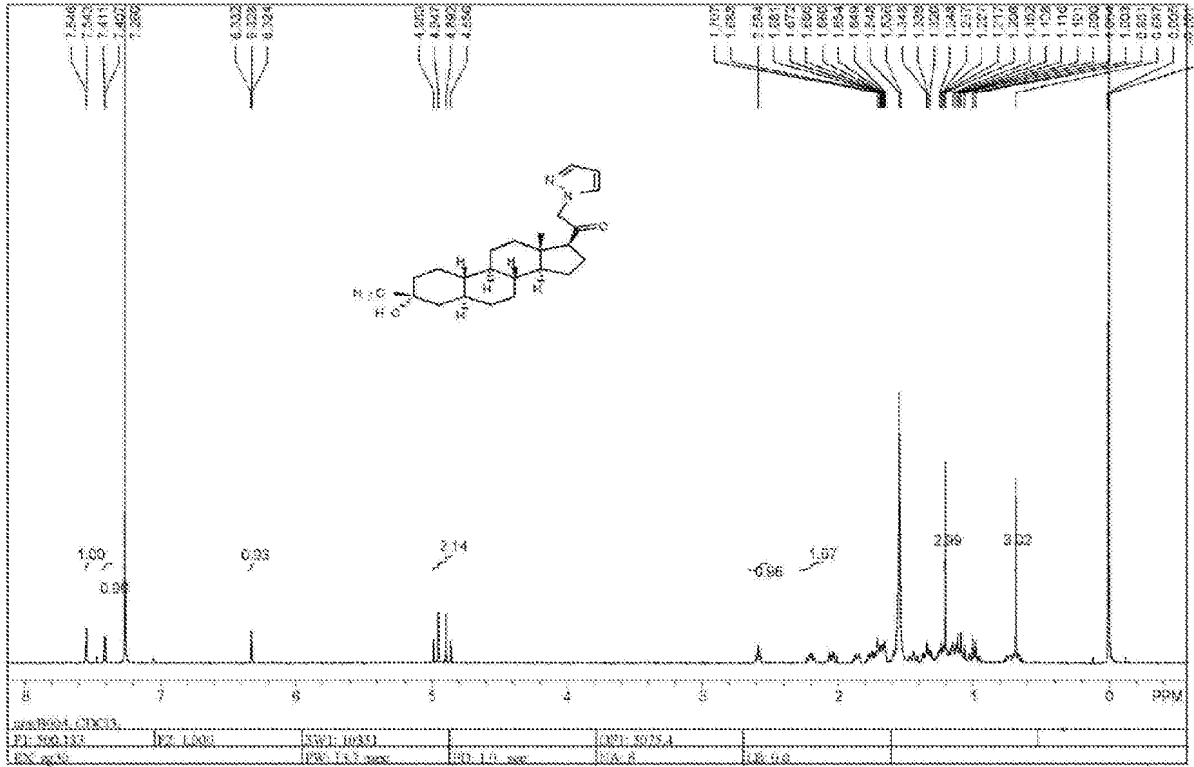


Fig. 1

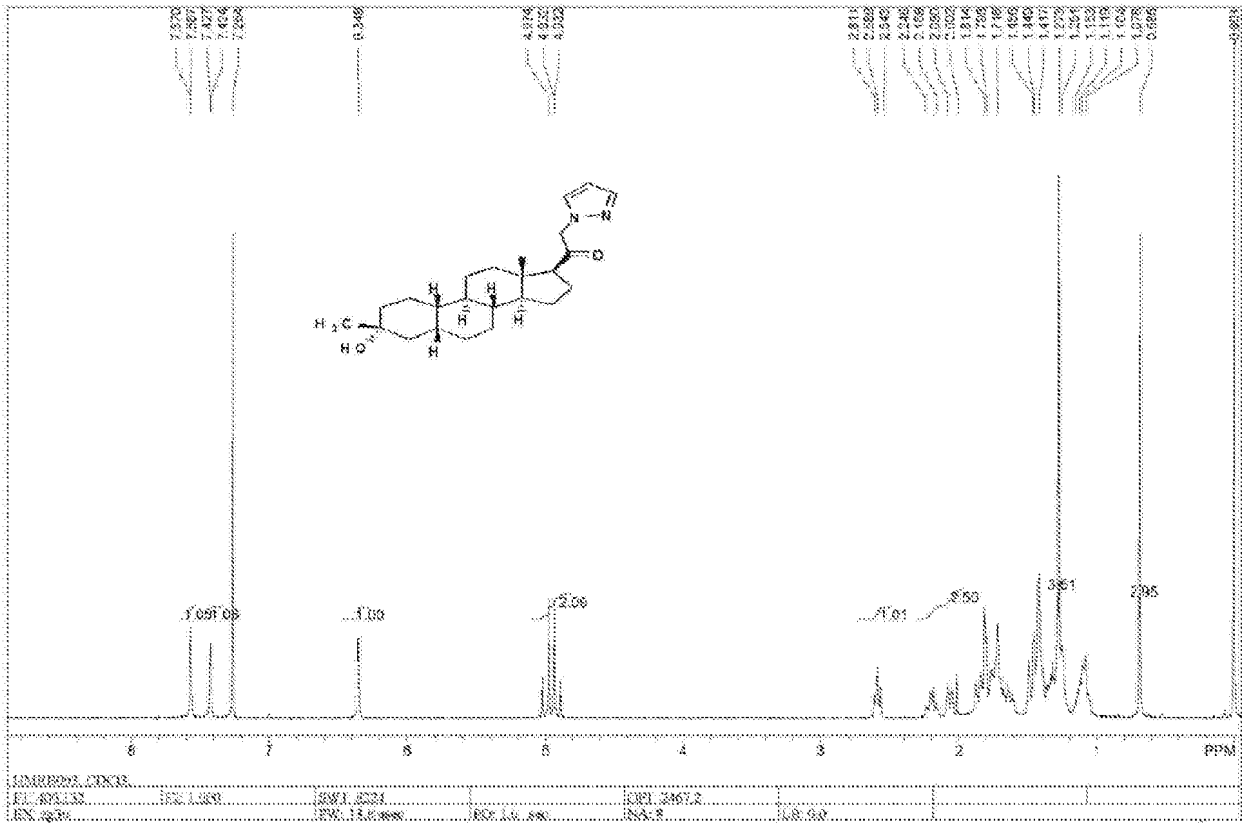


Fig. 2

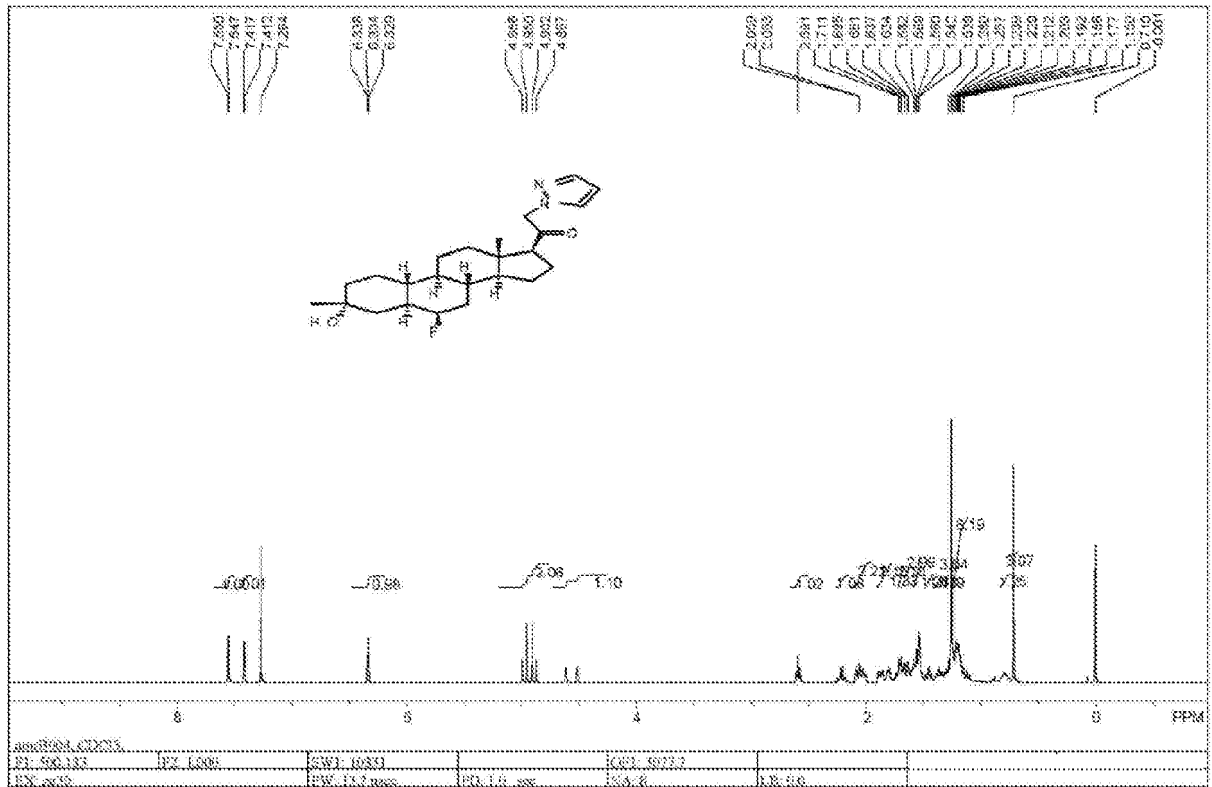
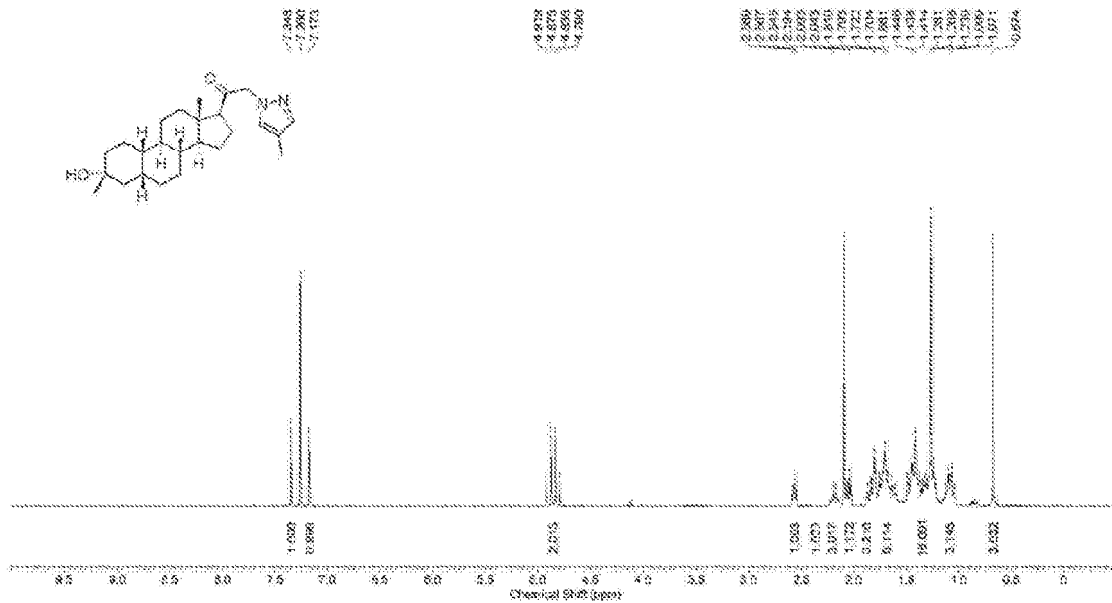


Fig. 3



Operator: _____ Date: _____

Fig. 4

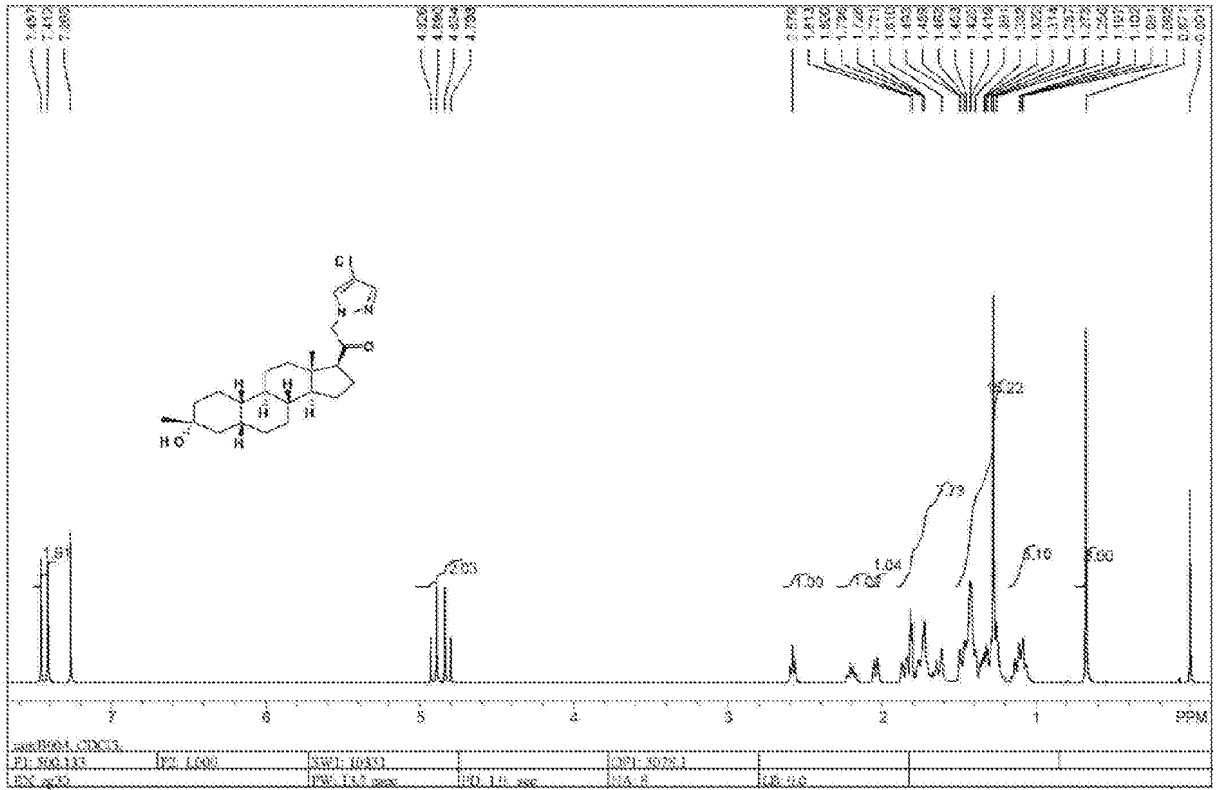


Fig. 5

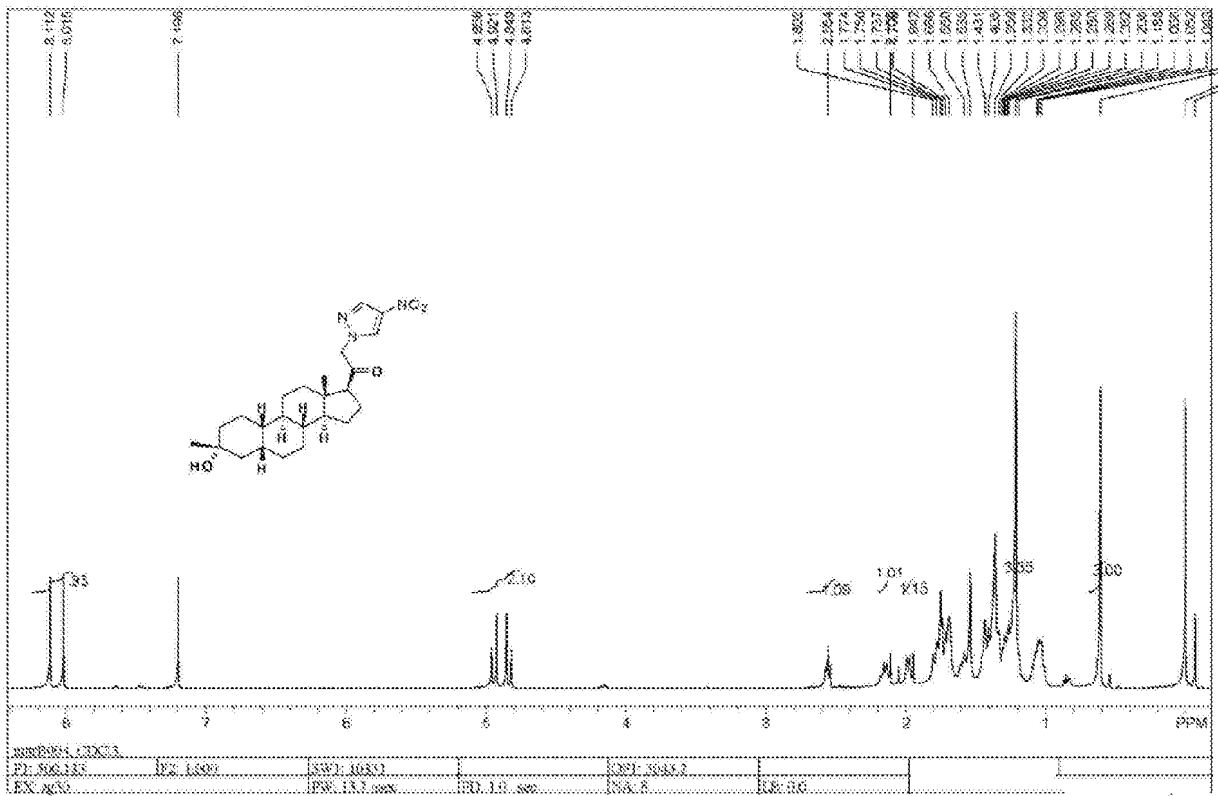


Fig. 6

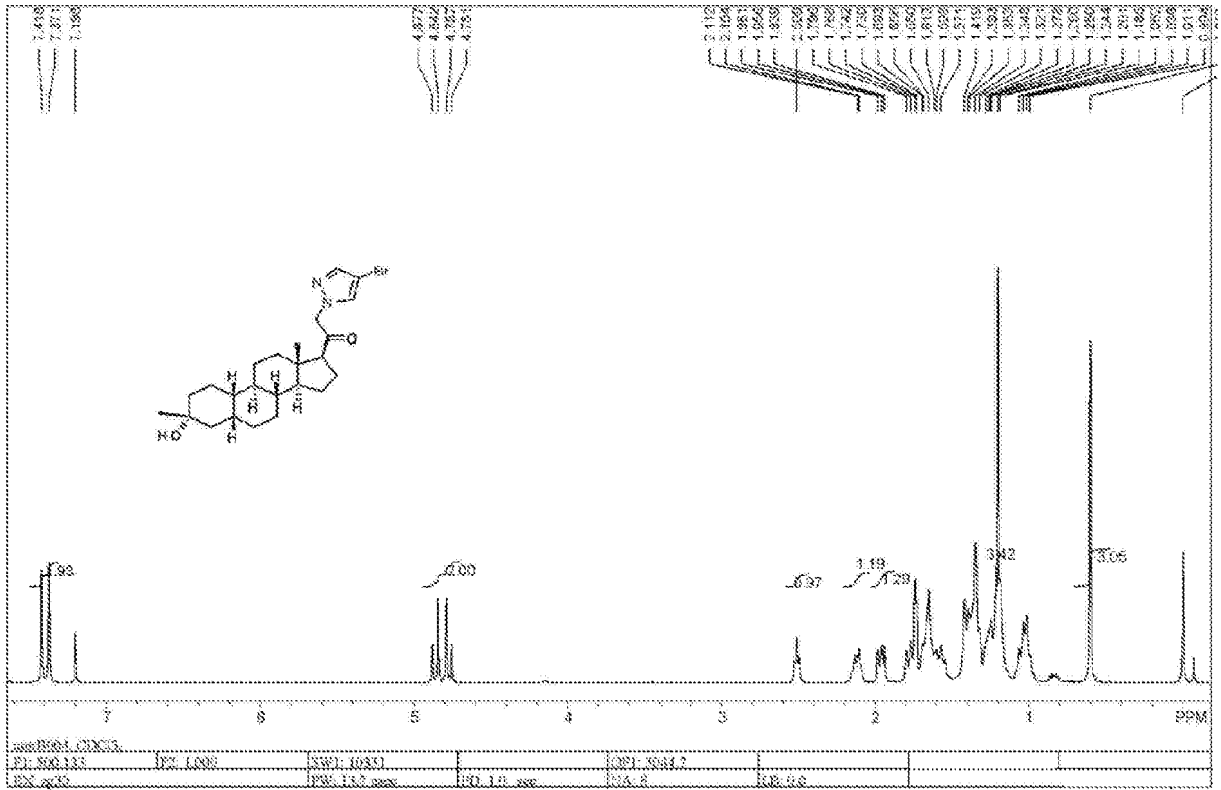


Fig. 7

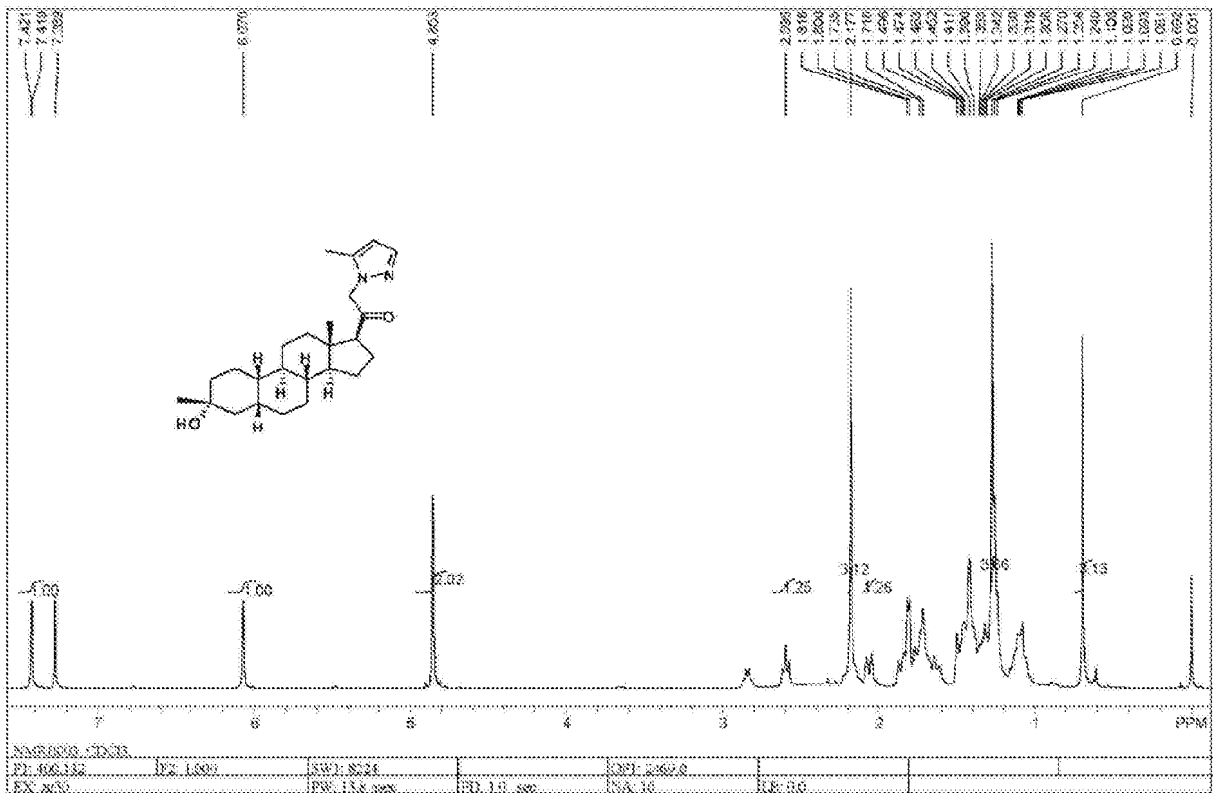


Fig. 8

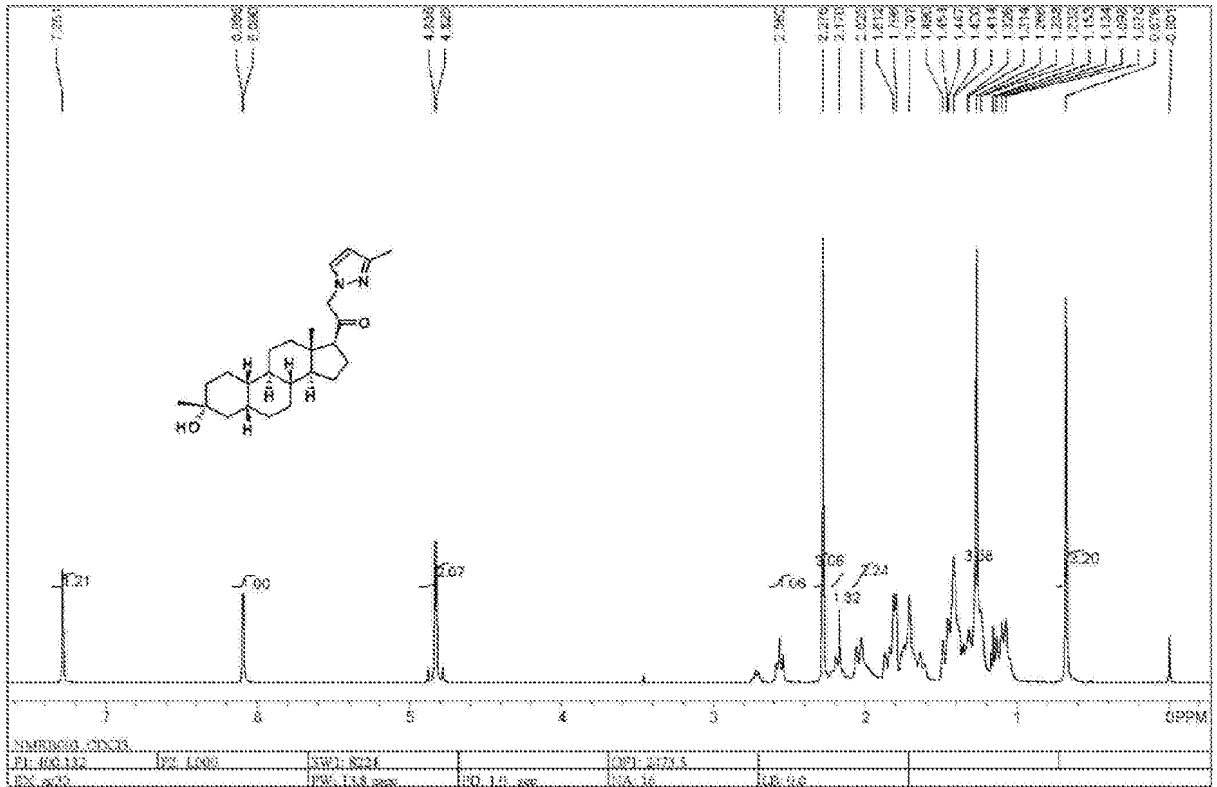


Fig. 9

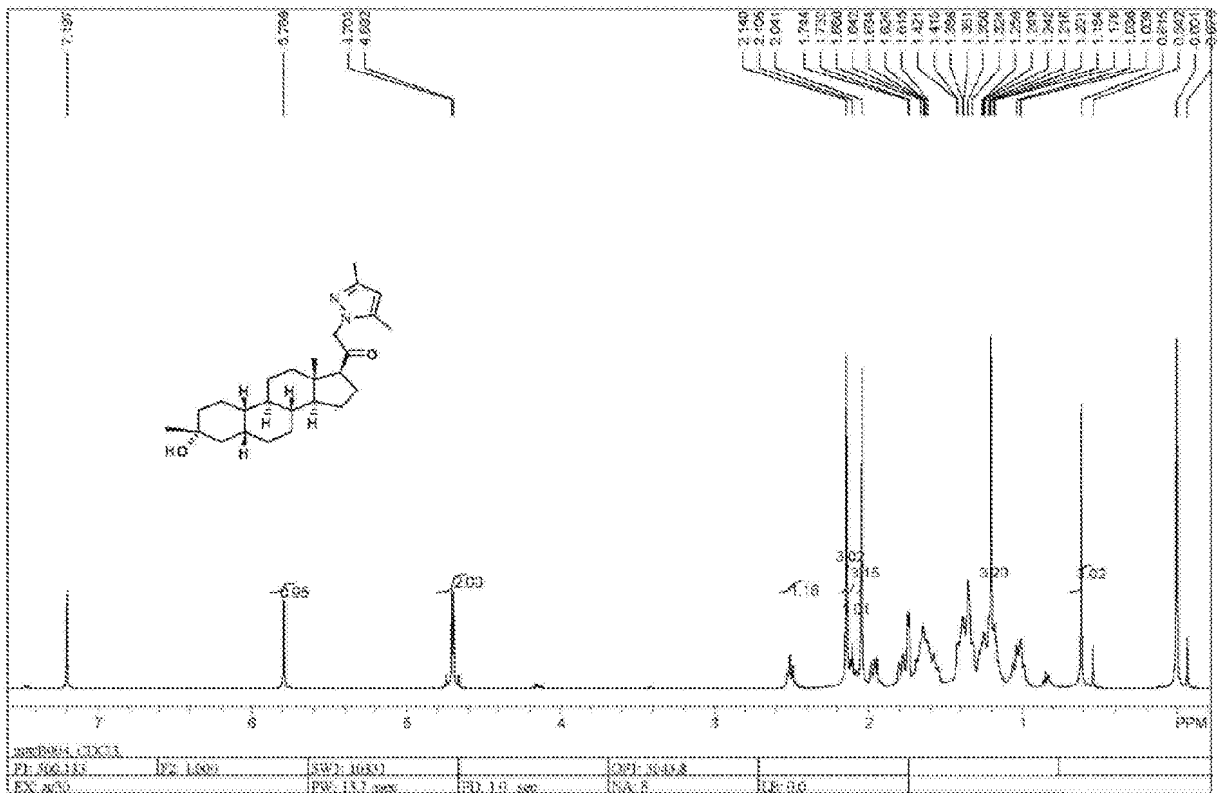


Fig. 10

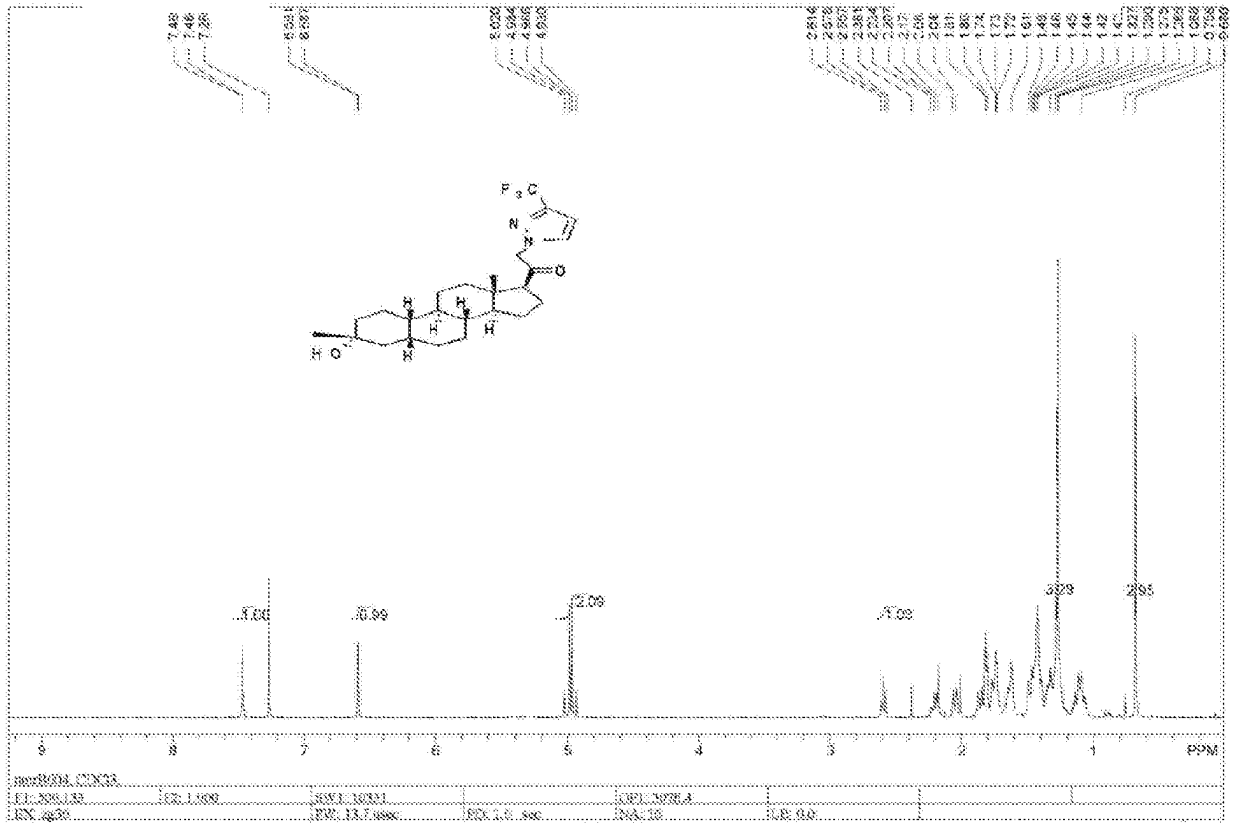


Fig. 11

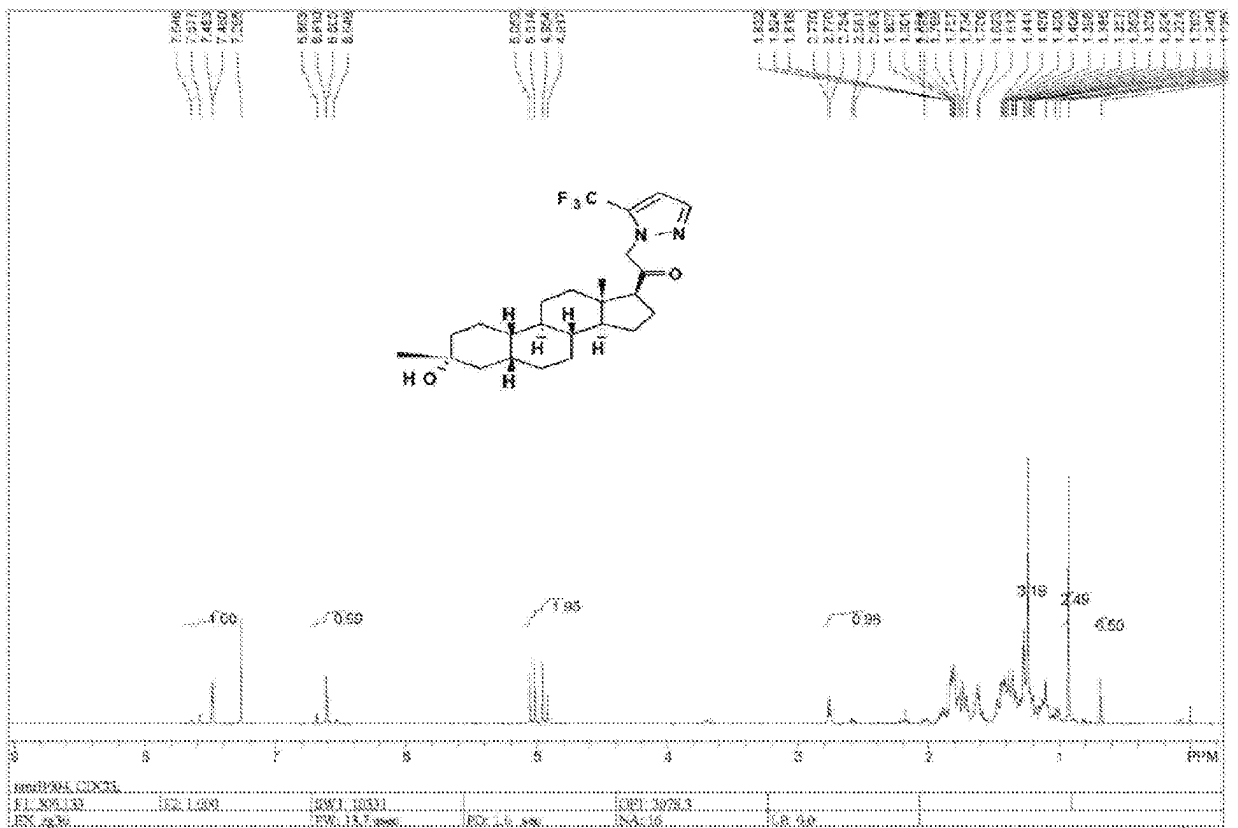
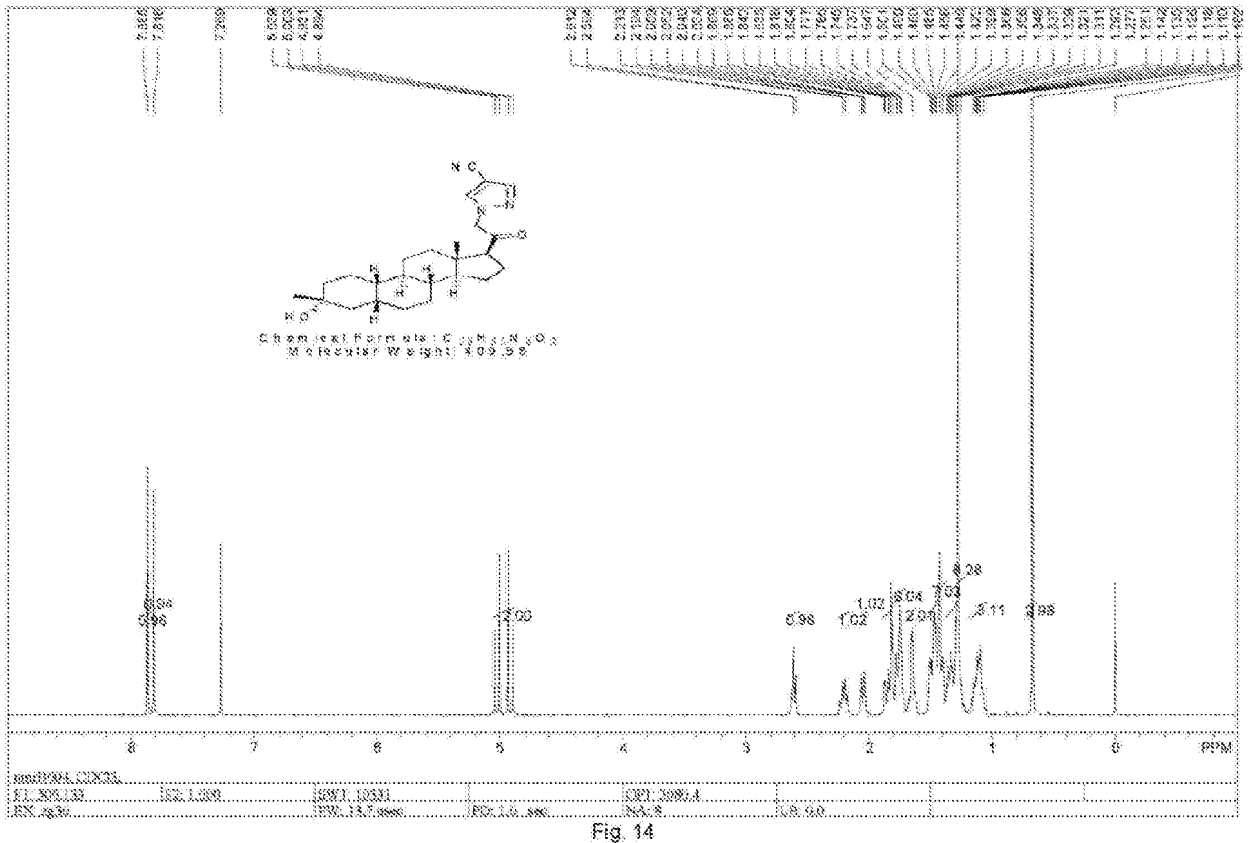
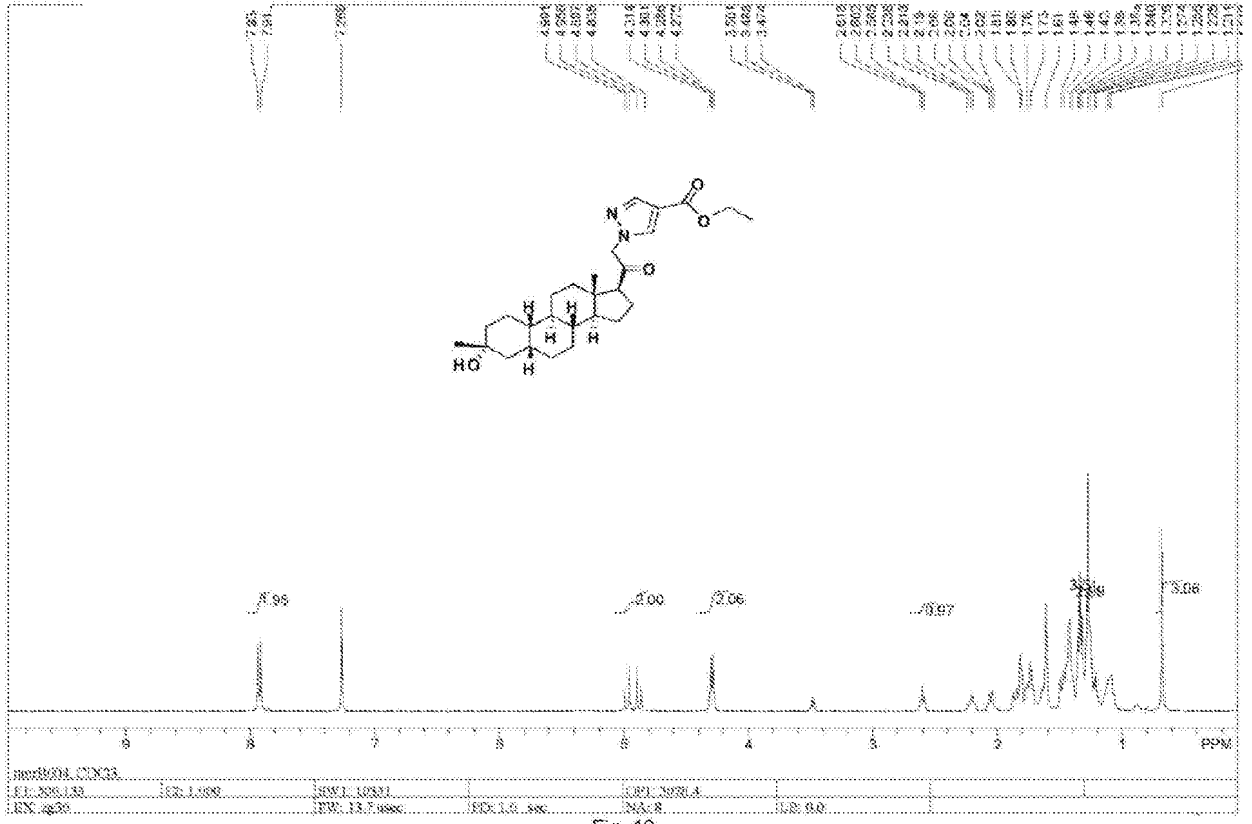


Fig. 12



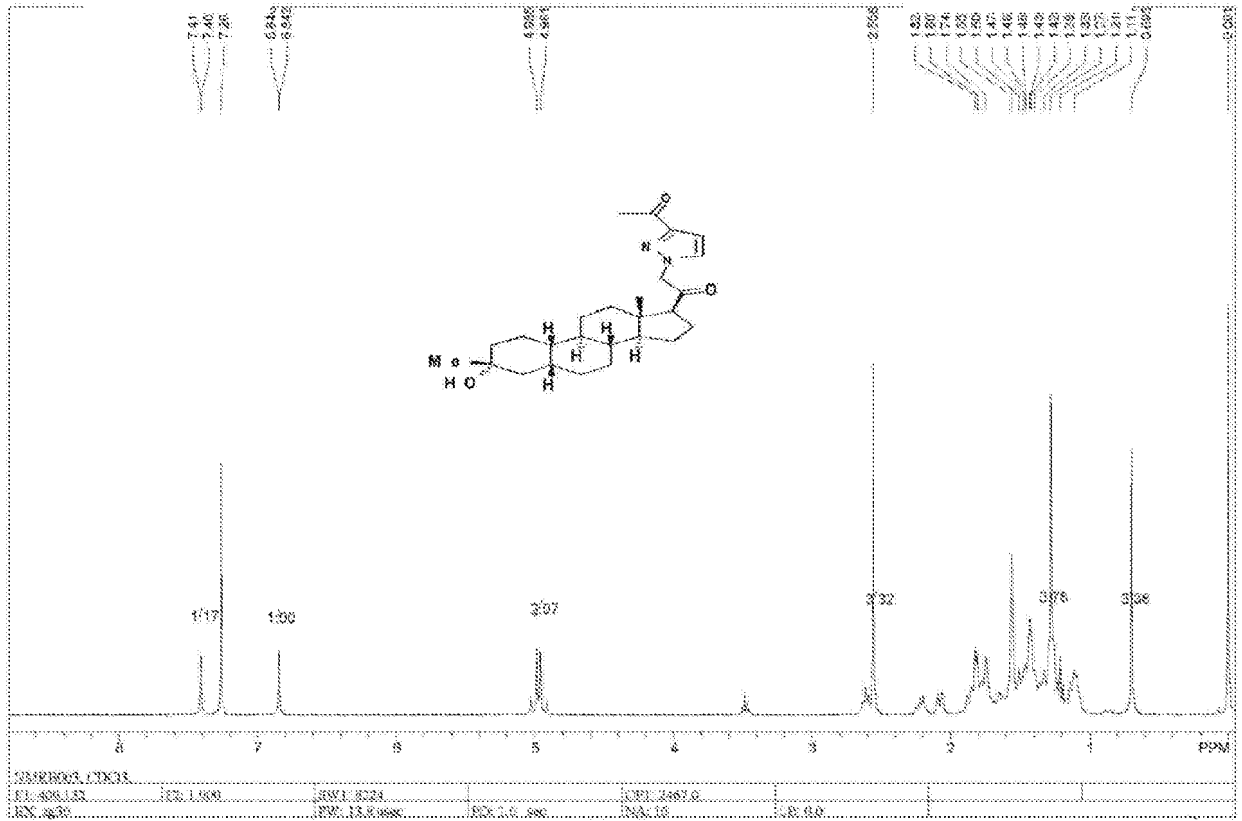


Fig. 15

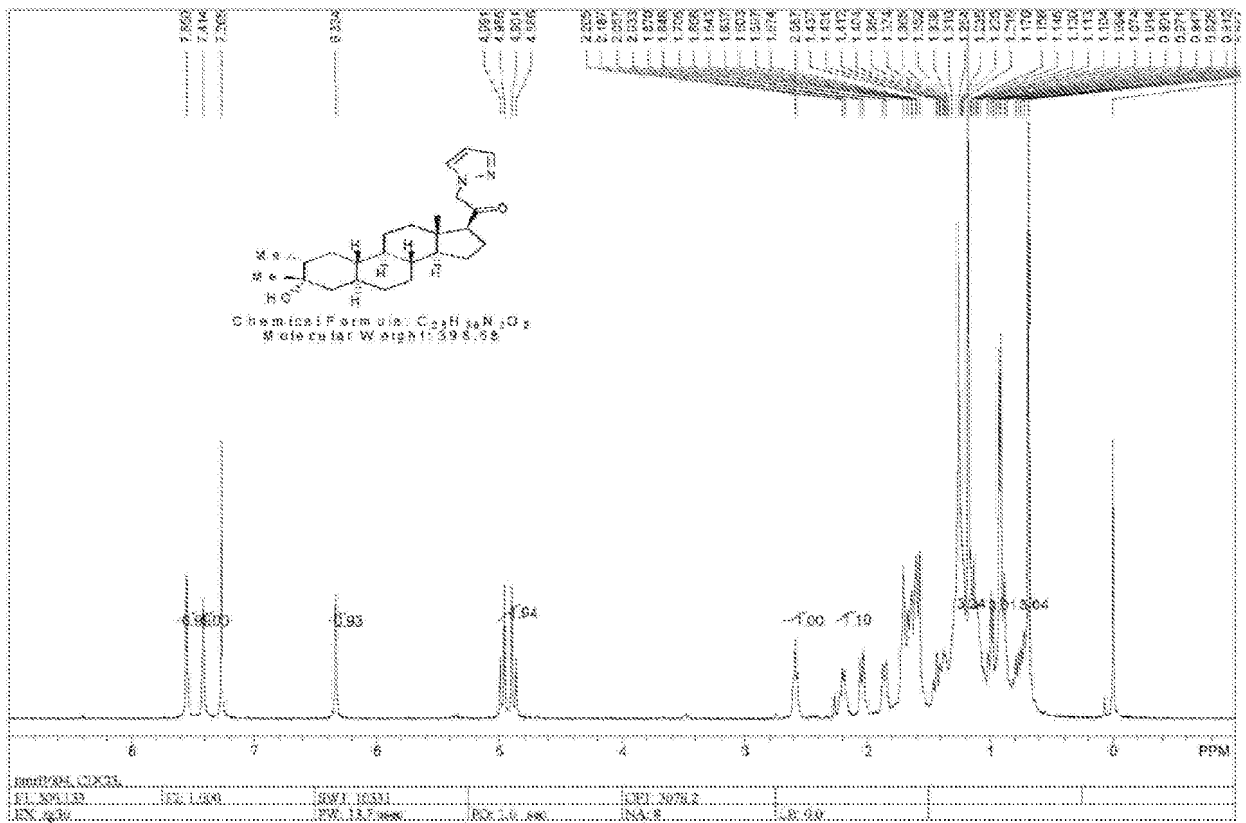


Fig. 16

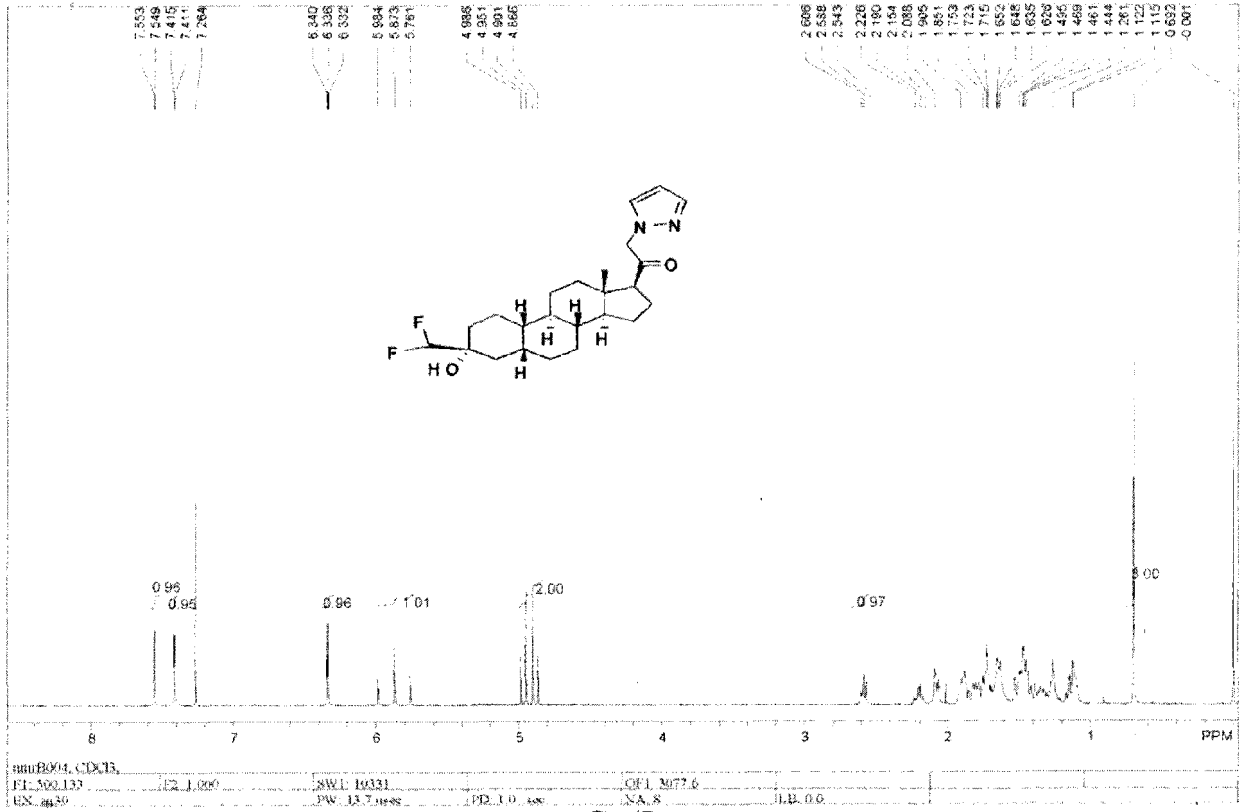


Fig. 17

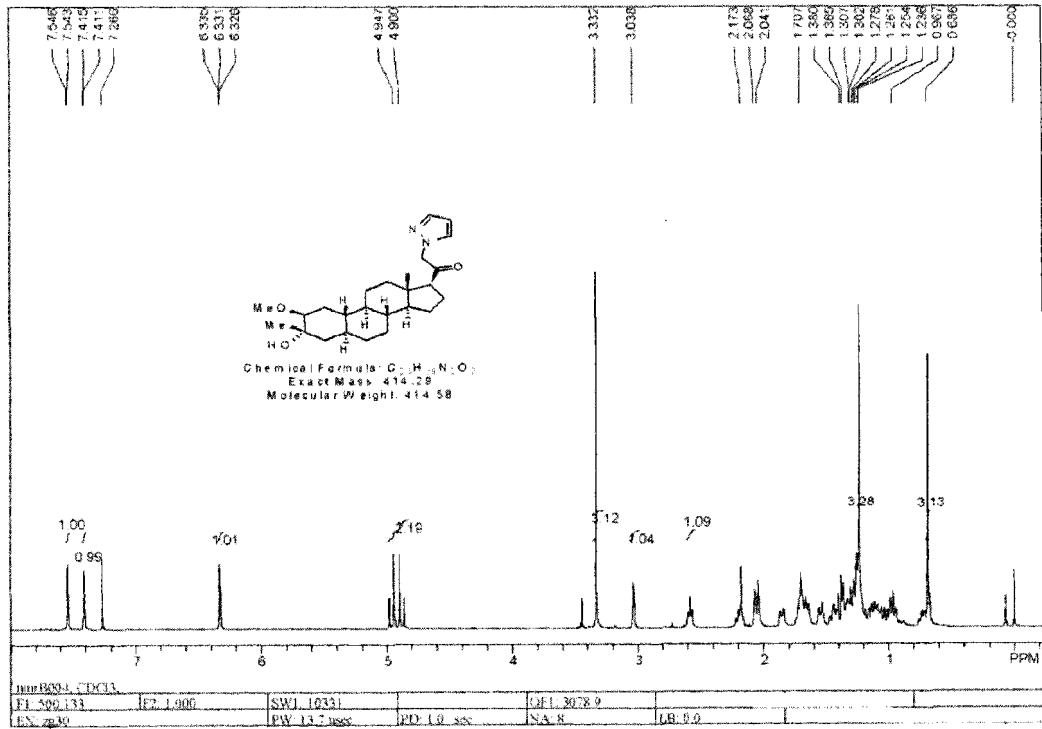


Fig. 18

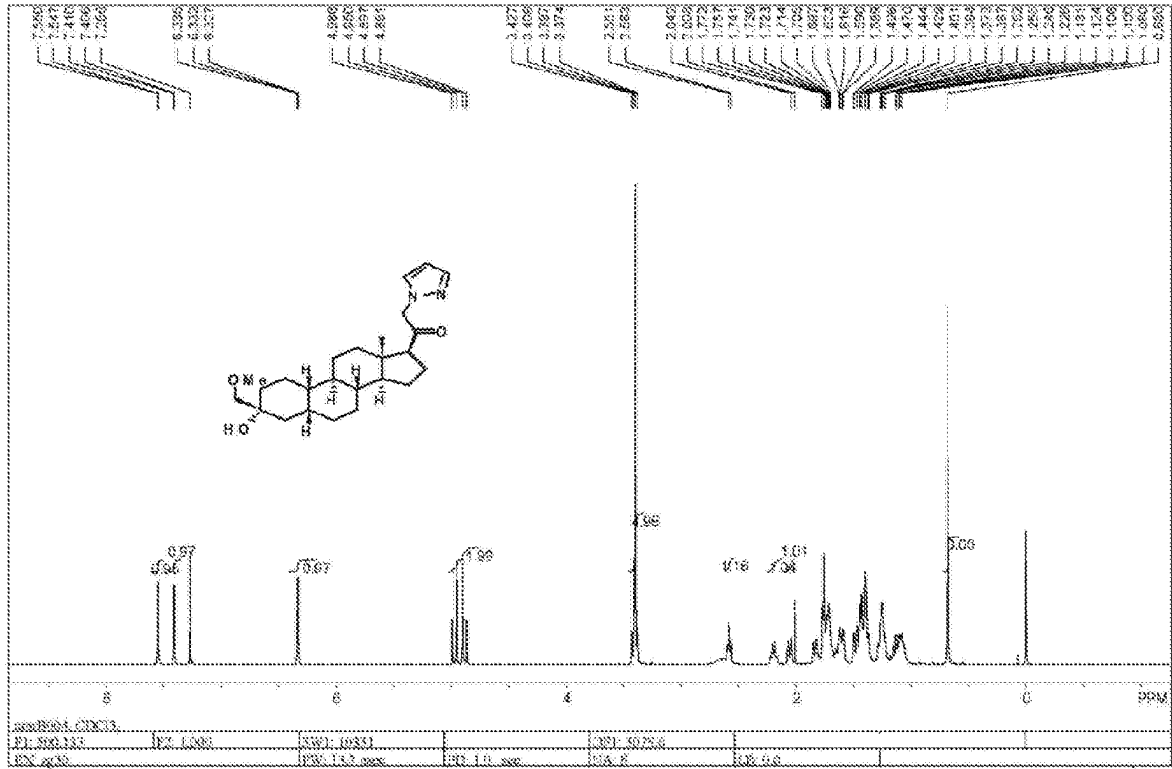


Fig. 19

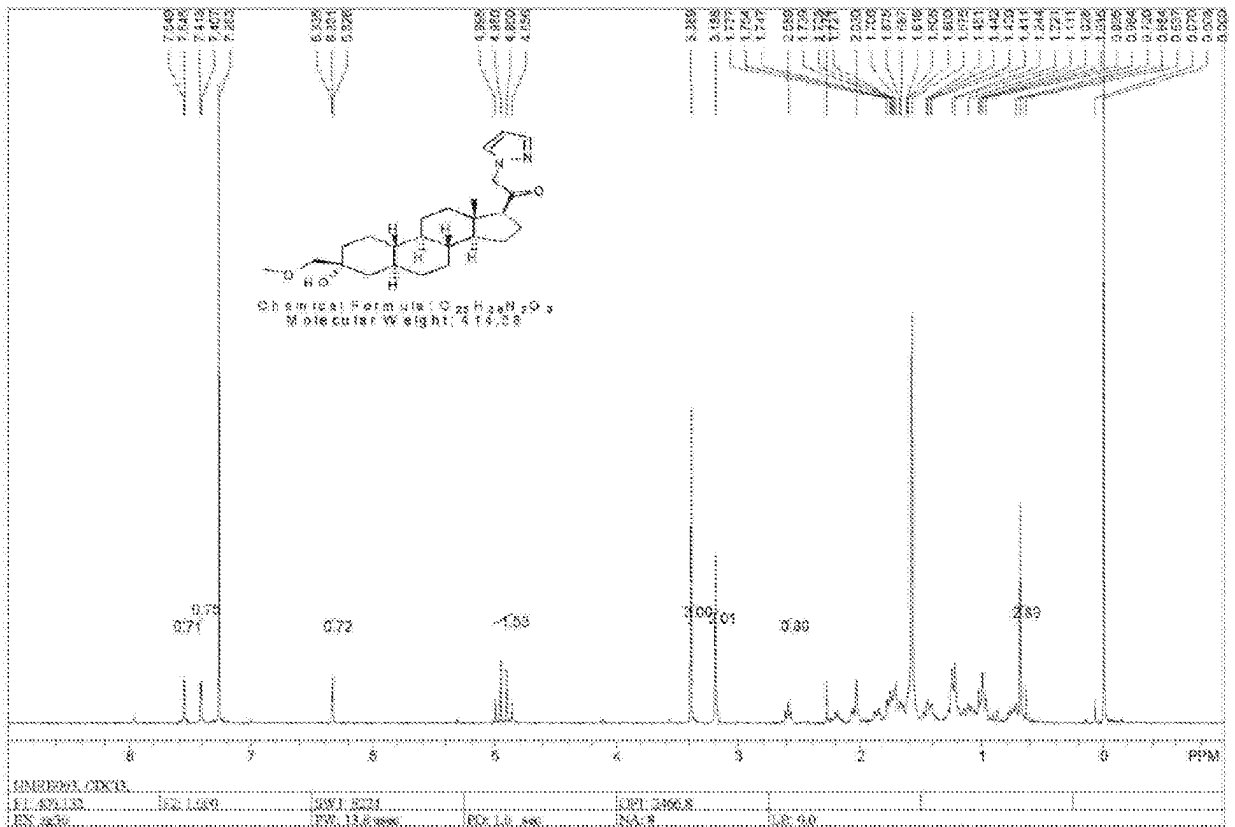


Fig. 20

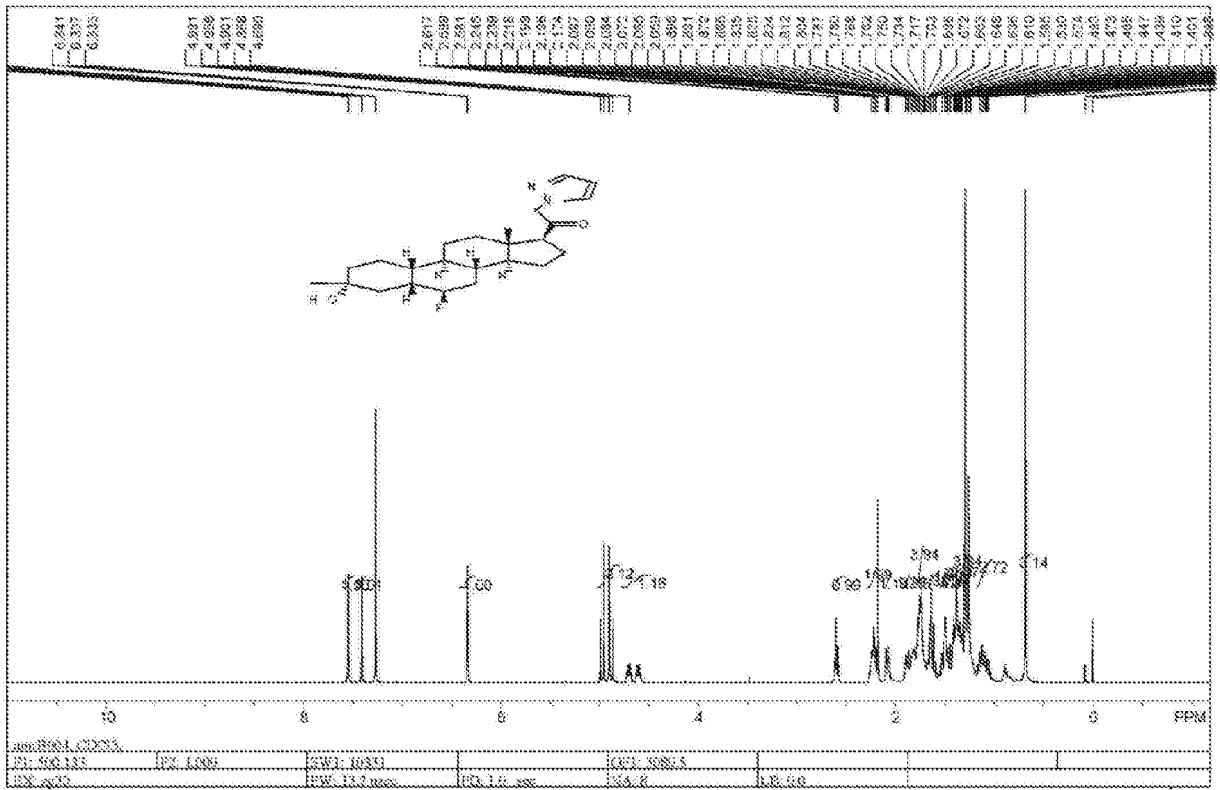


Fig. 21

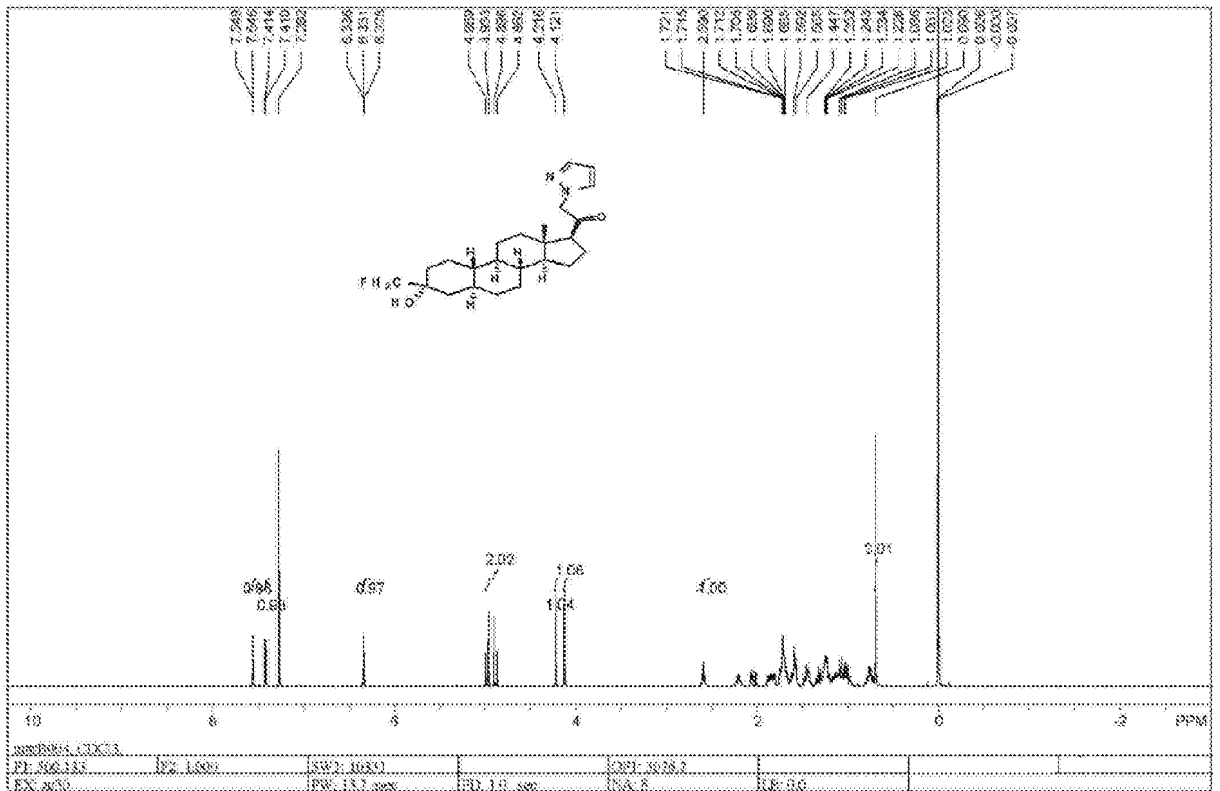


Fig. 22

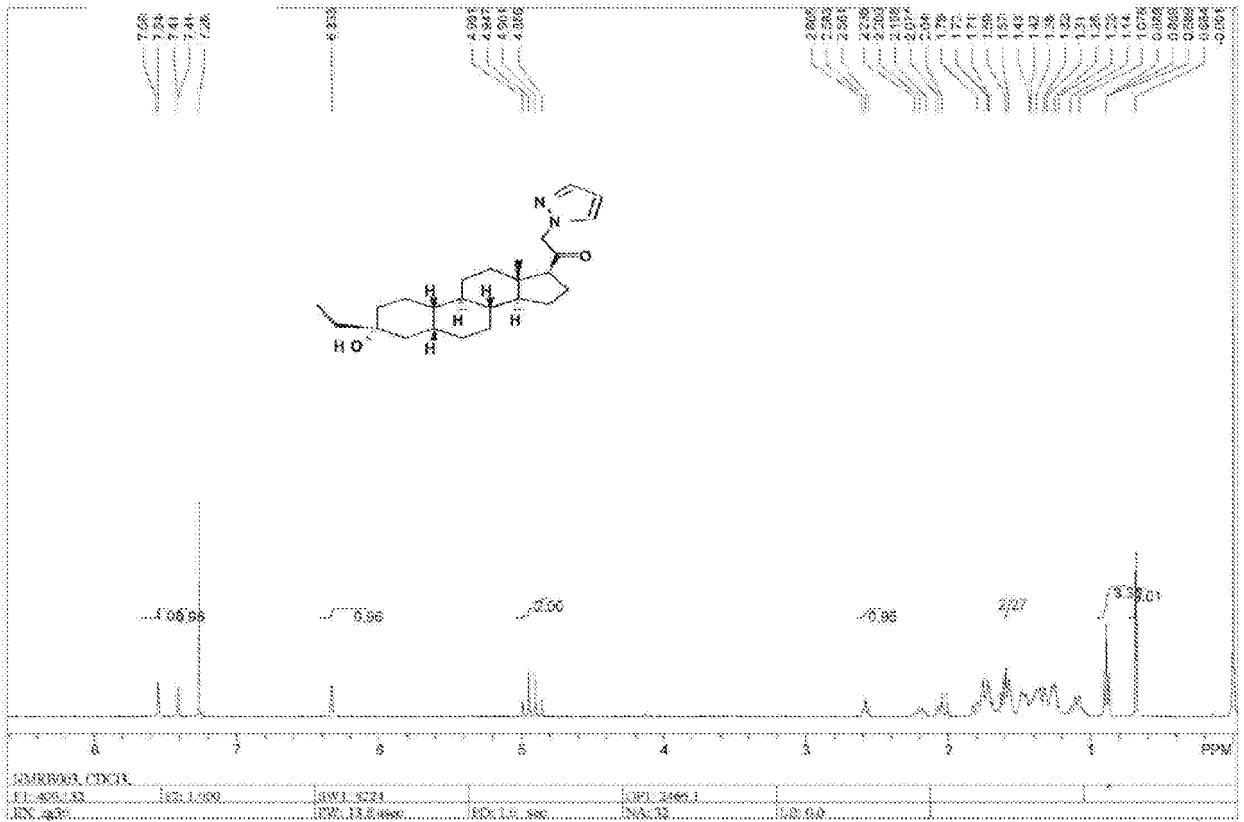


Fig. 23

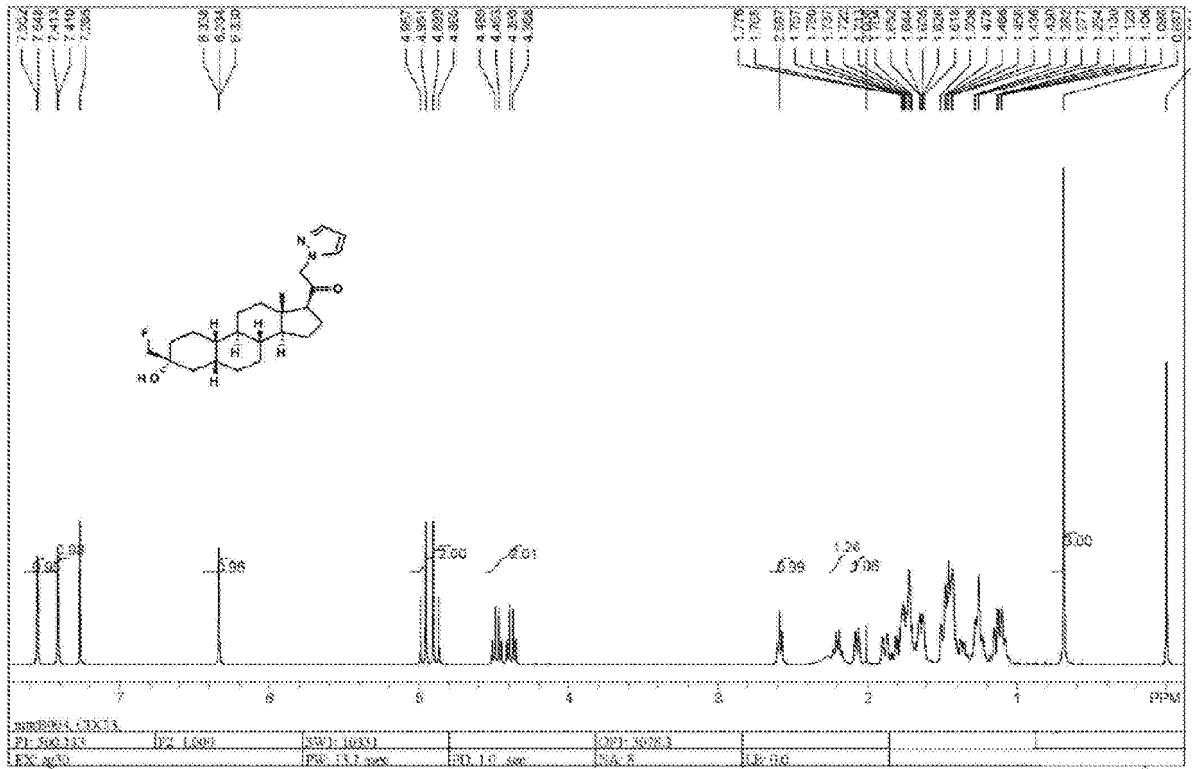


Fig. 24

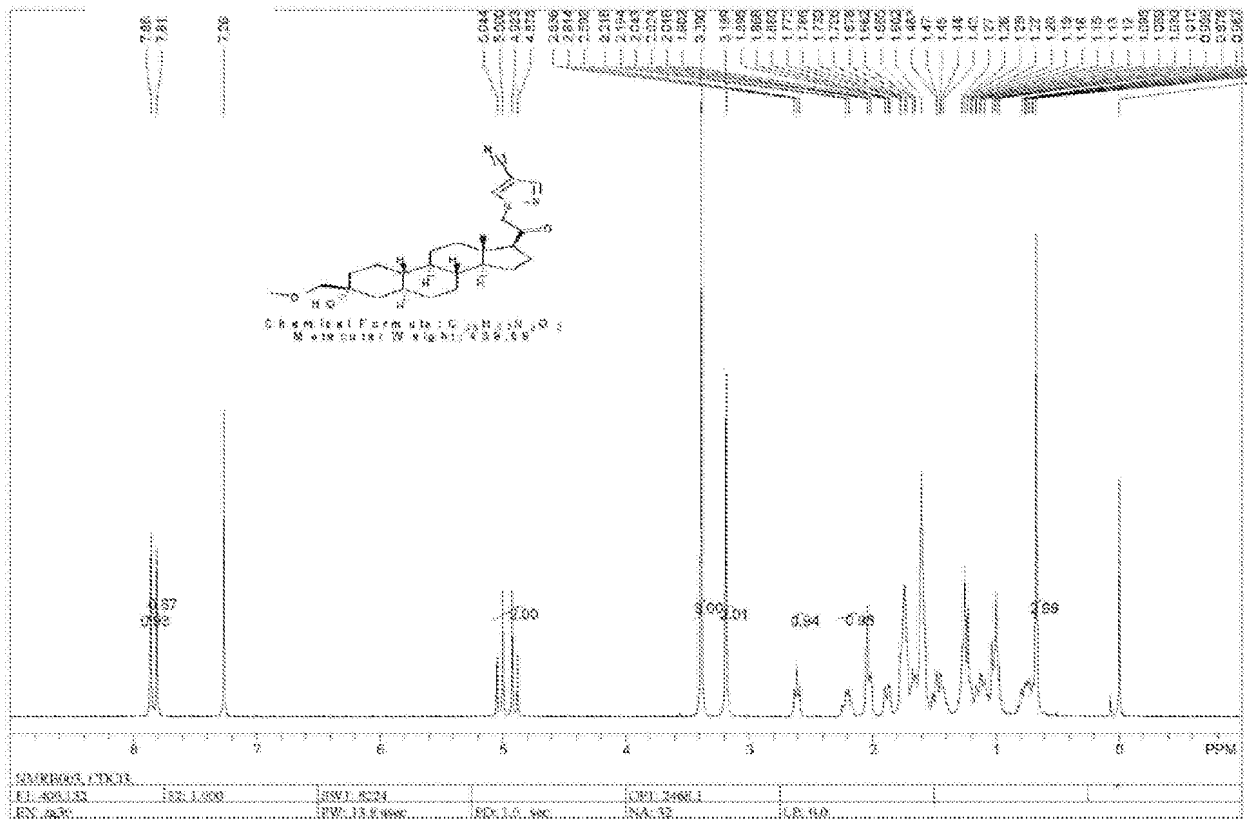


Fig. 25

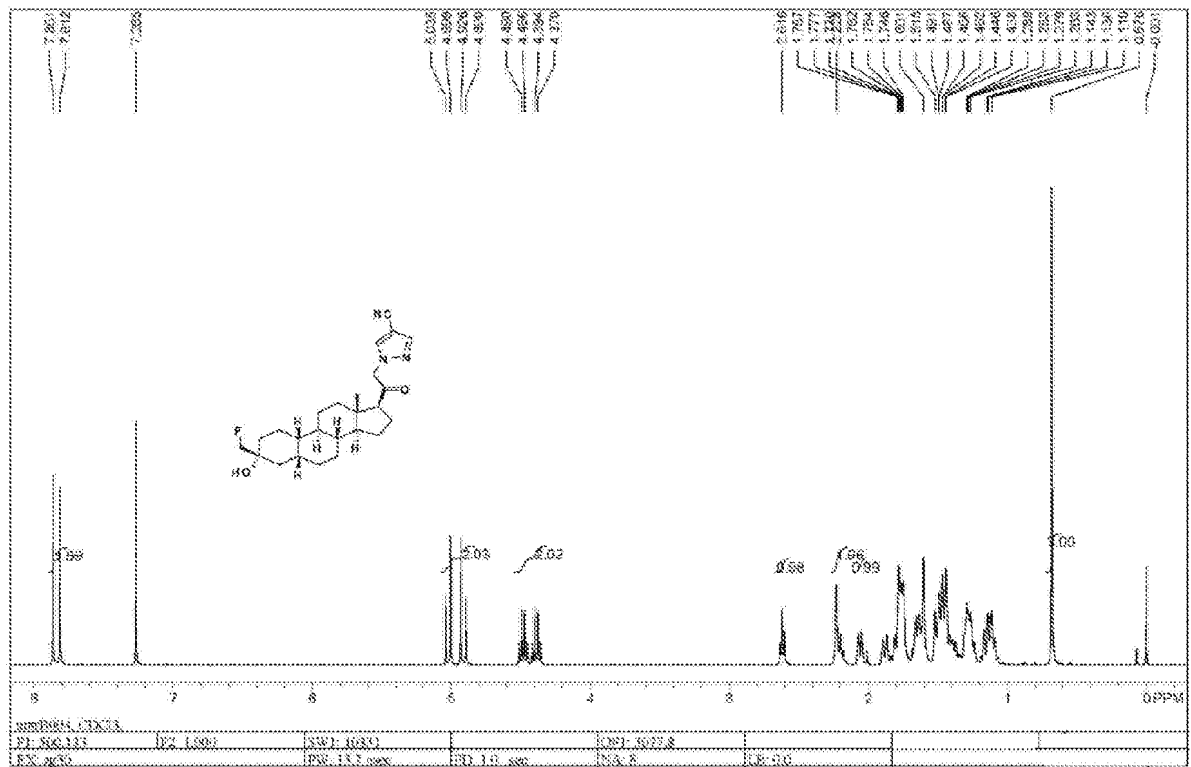


Fig. 26

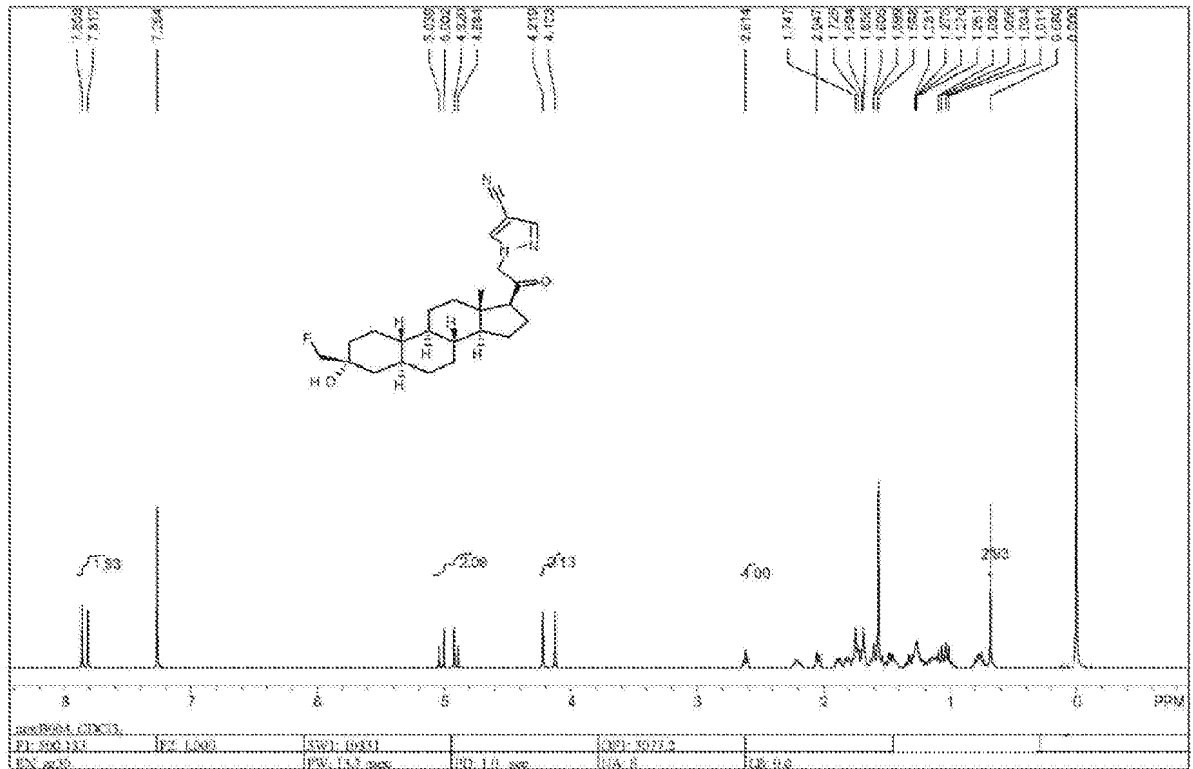


Fig. 27

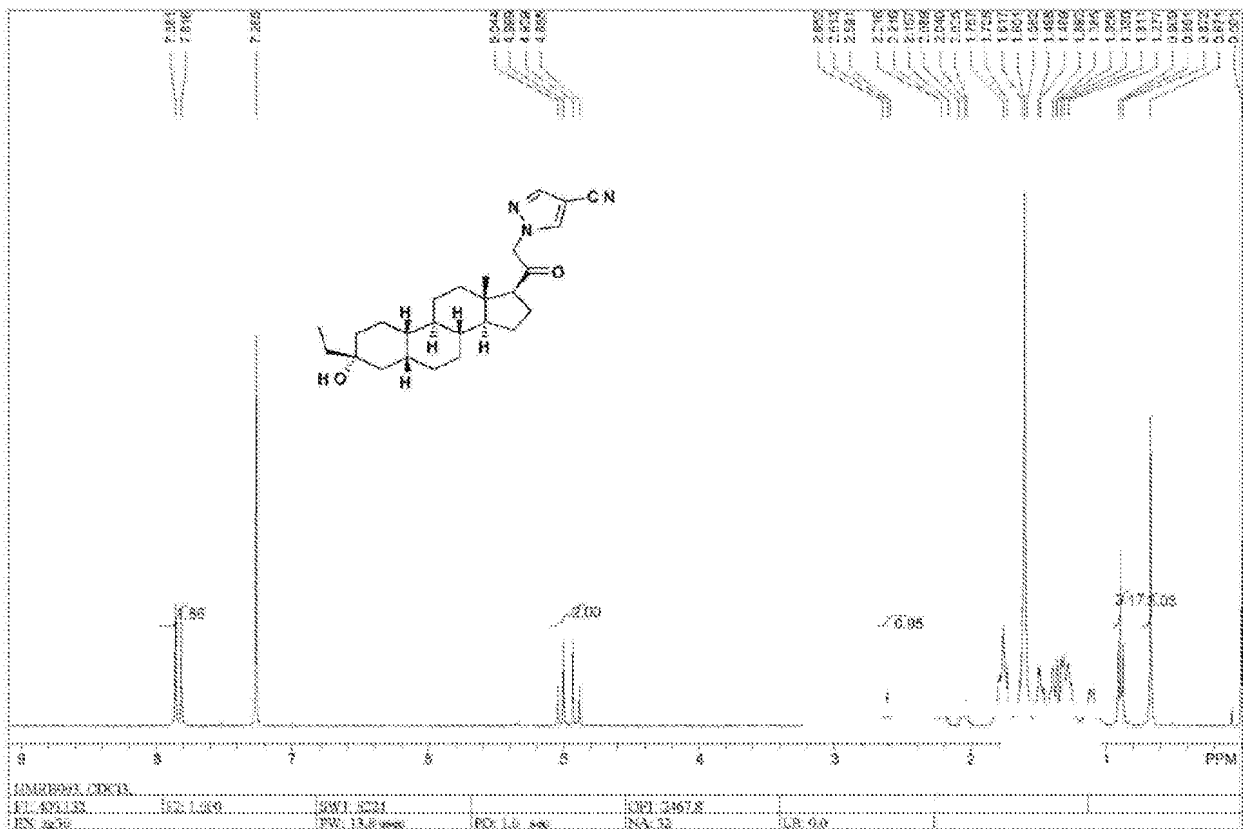


Fig. 28

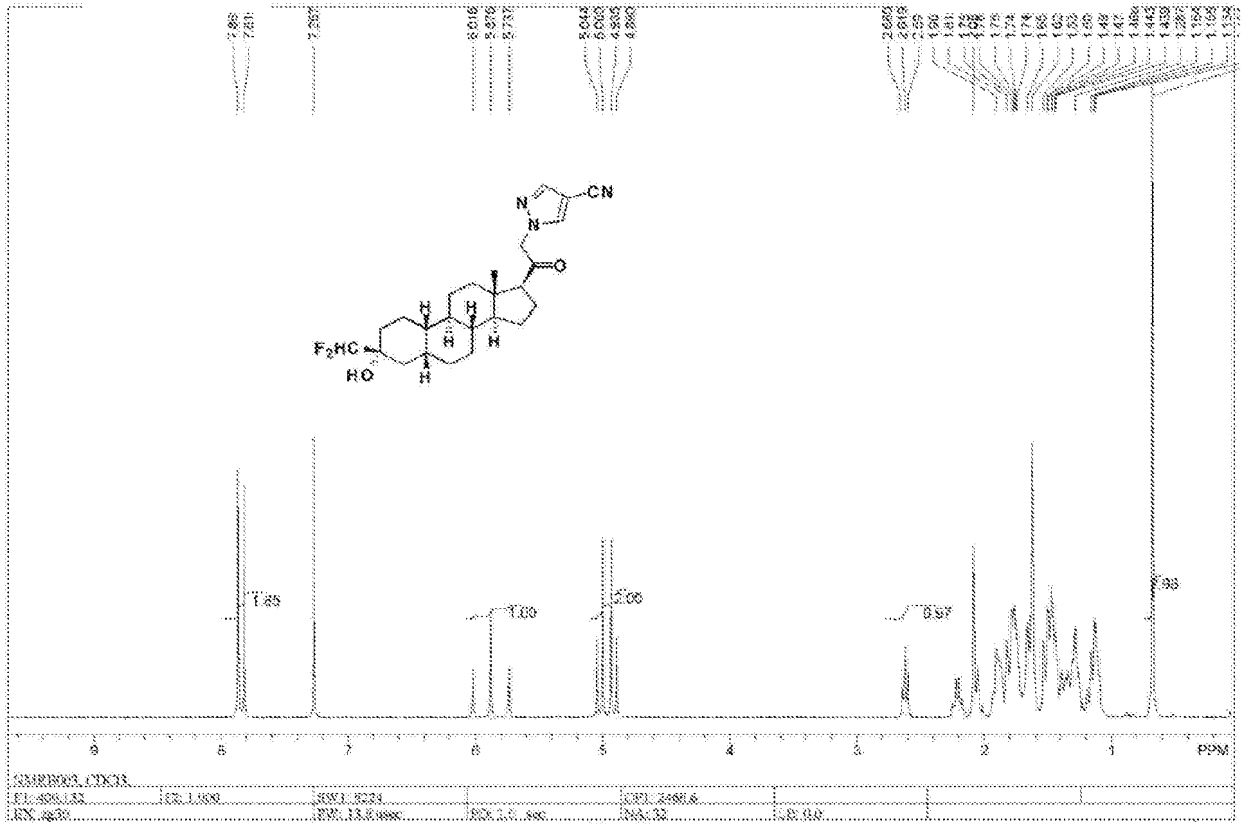


Fig. 29

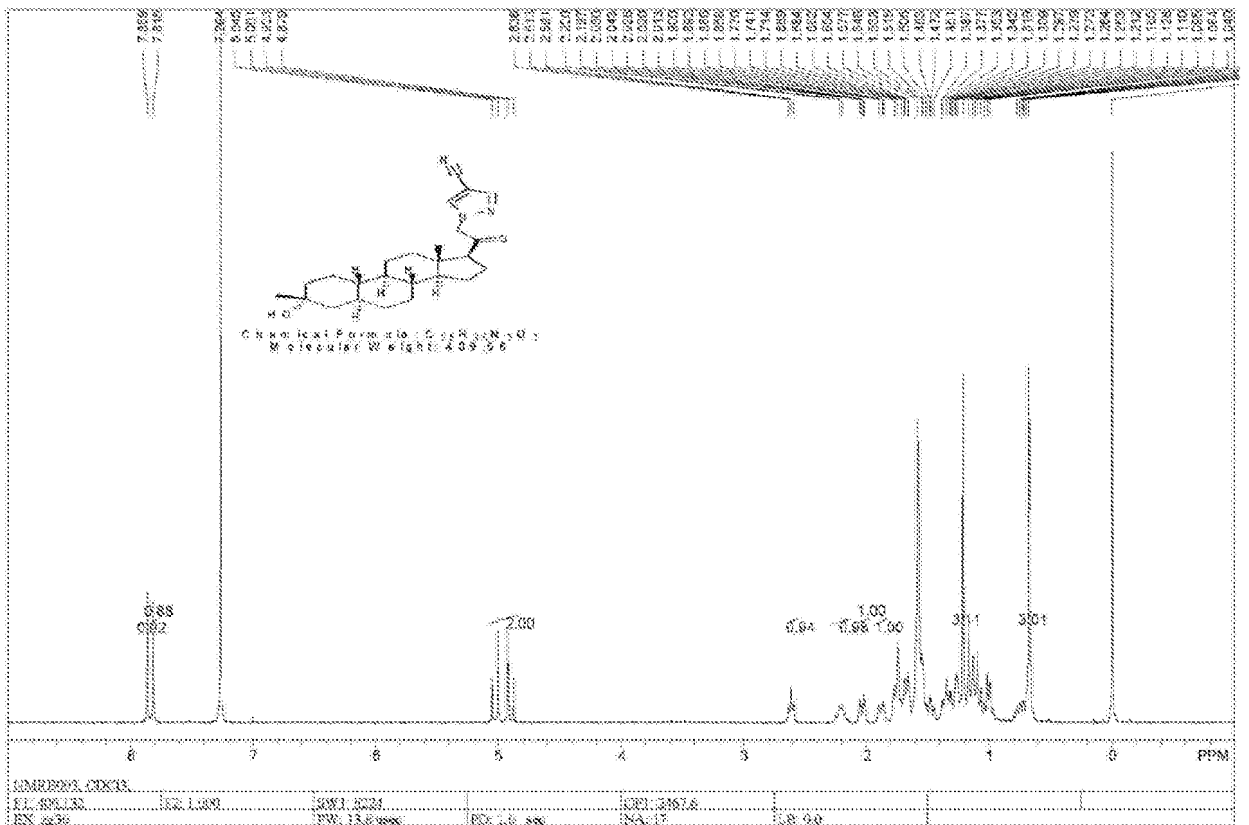


Fig. 30

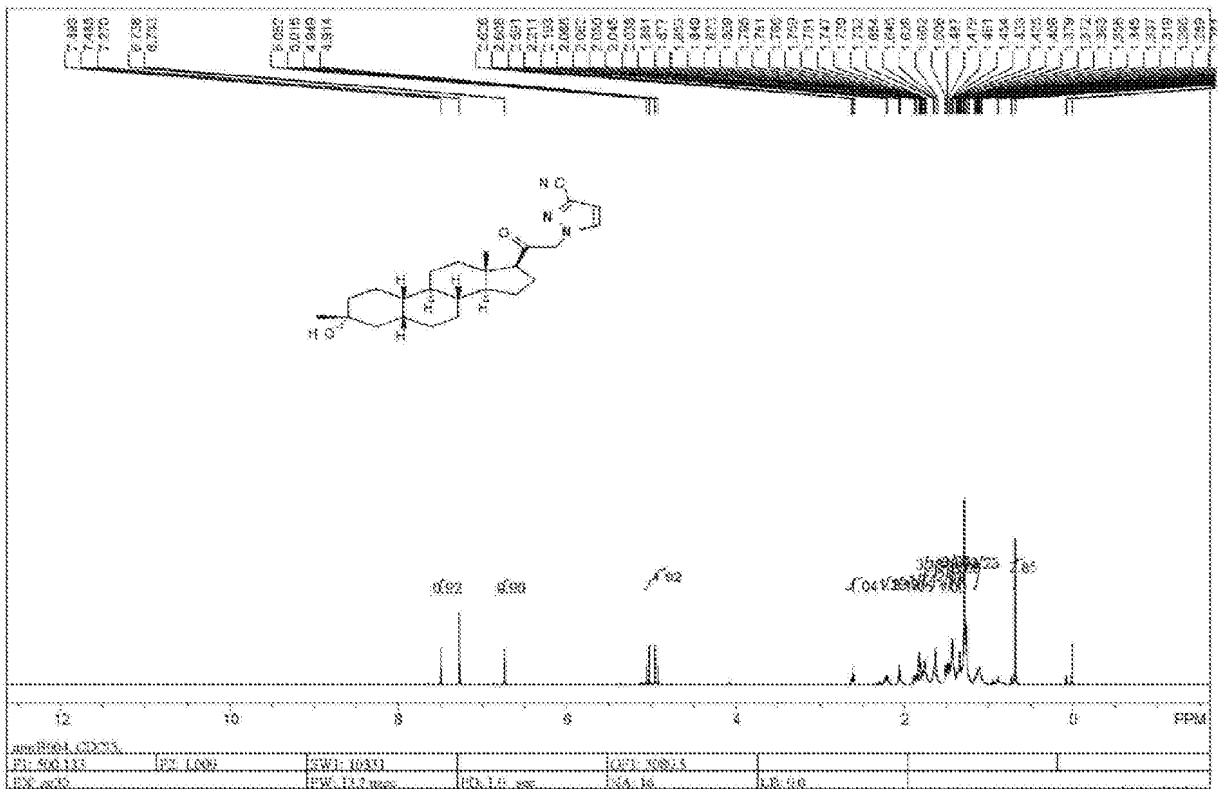


Fig. 33

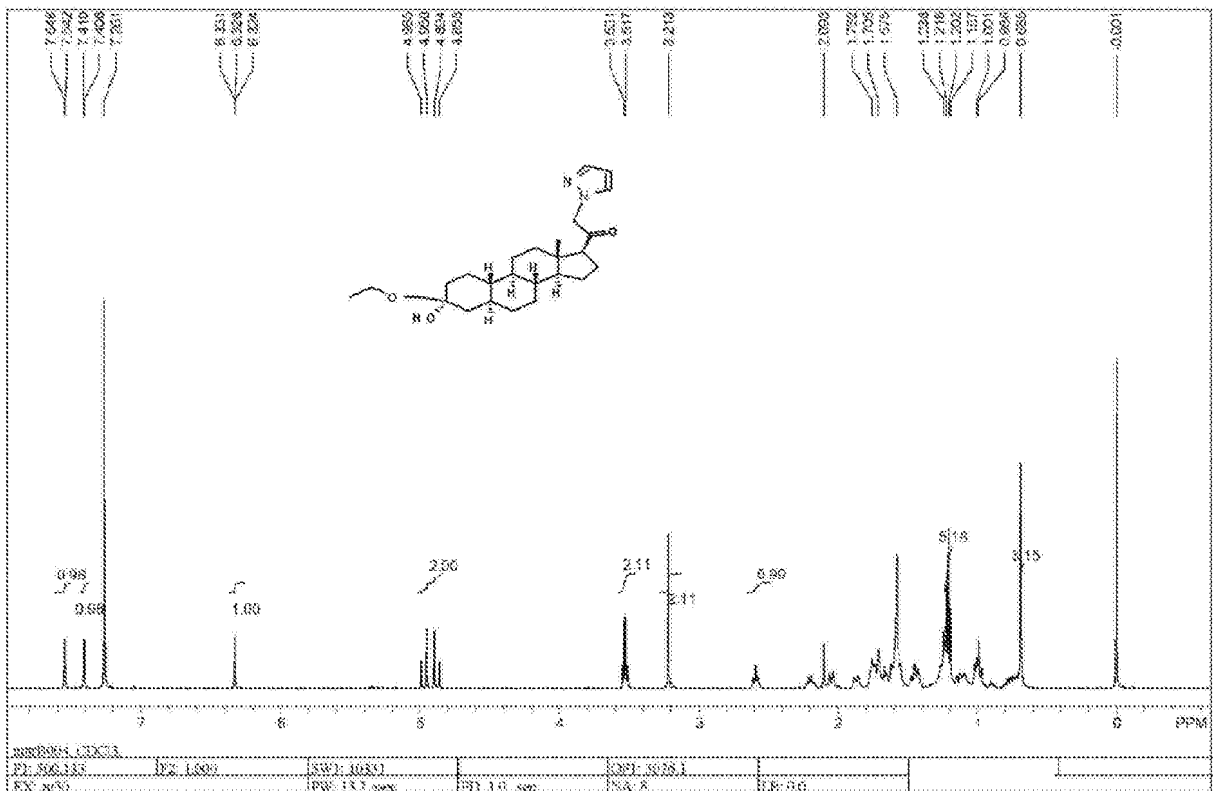


Fig. 34

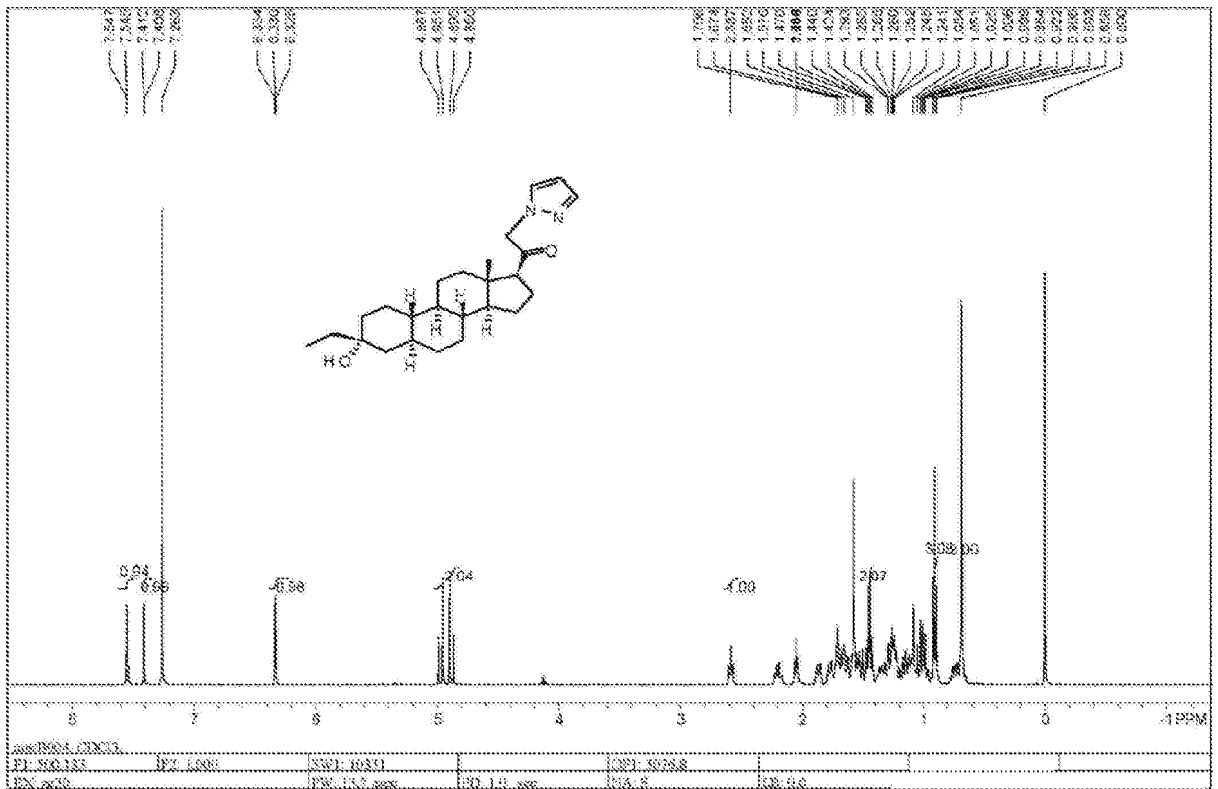


Fig. 35

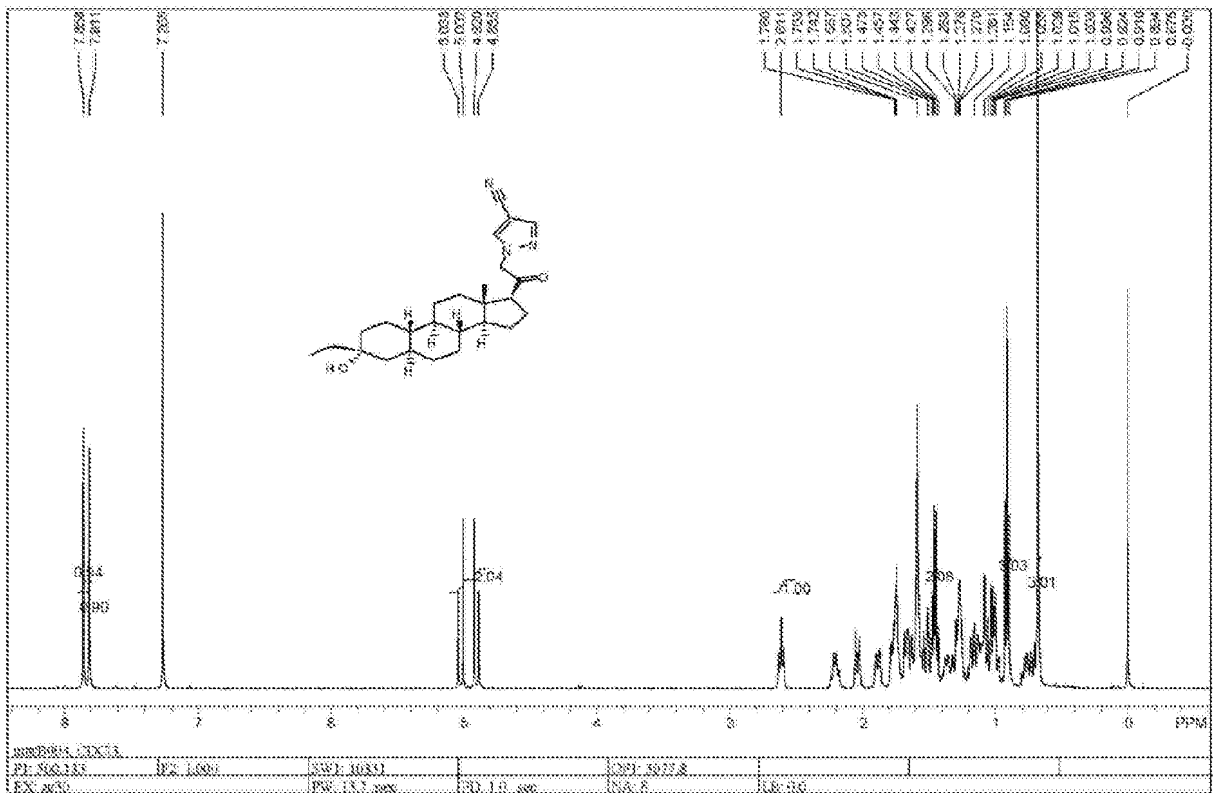


Fig. 36

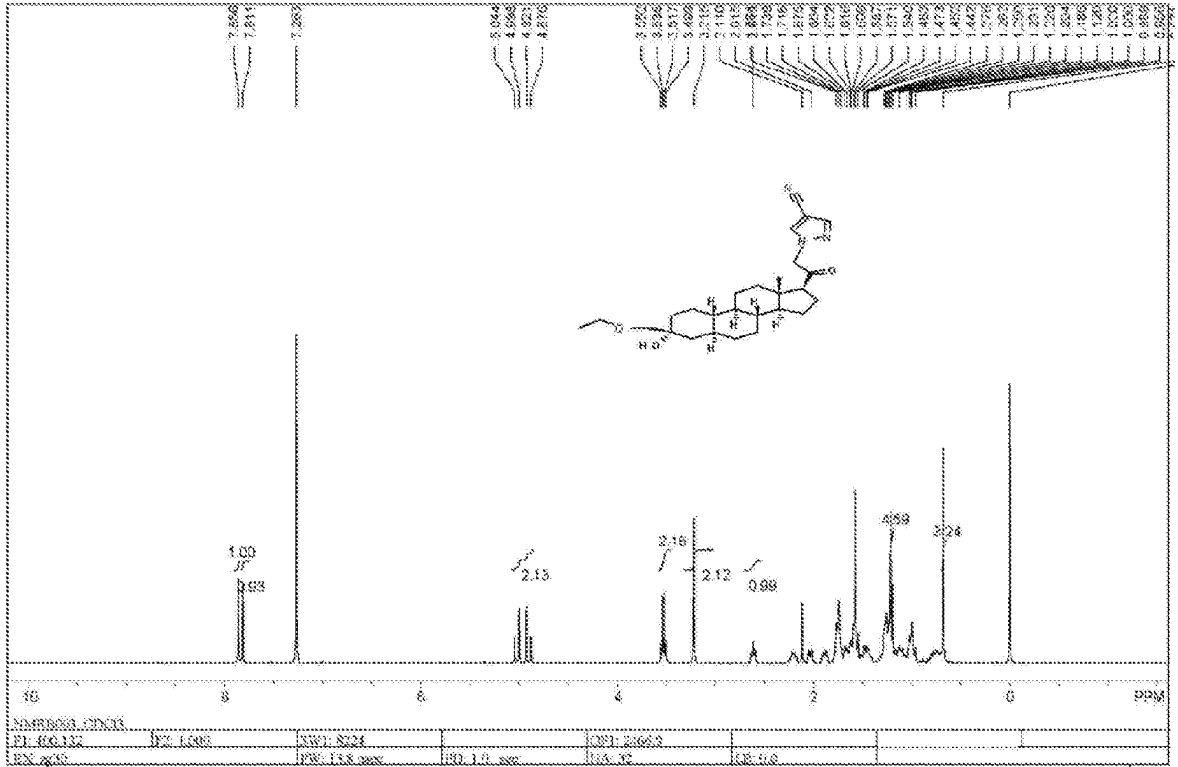


Fig. 37

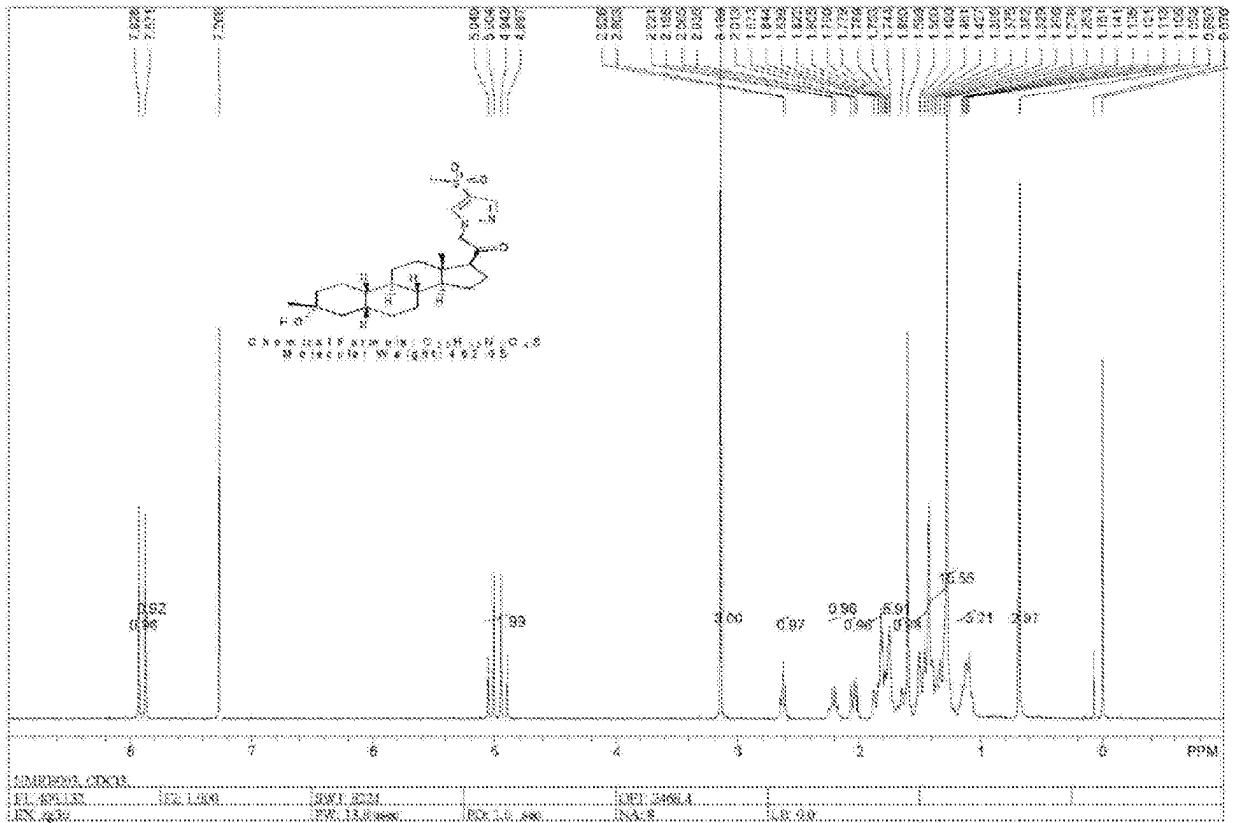


Fig. 38

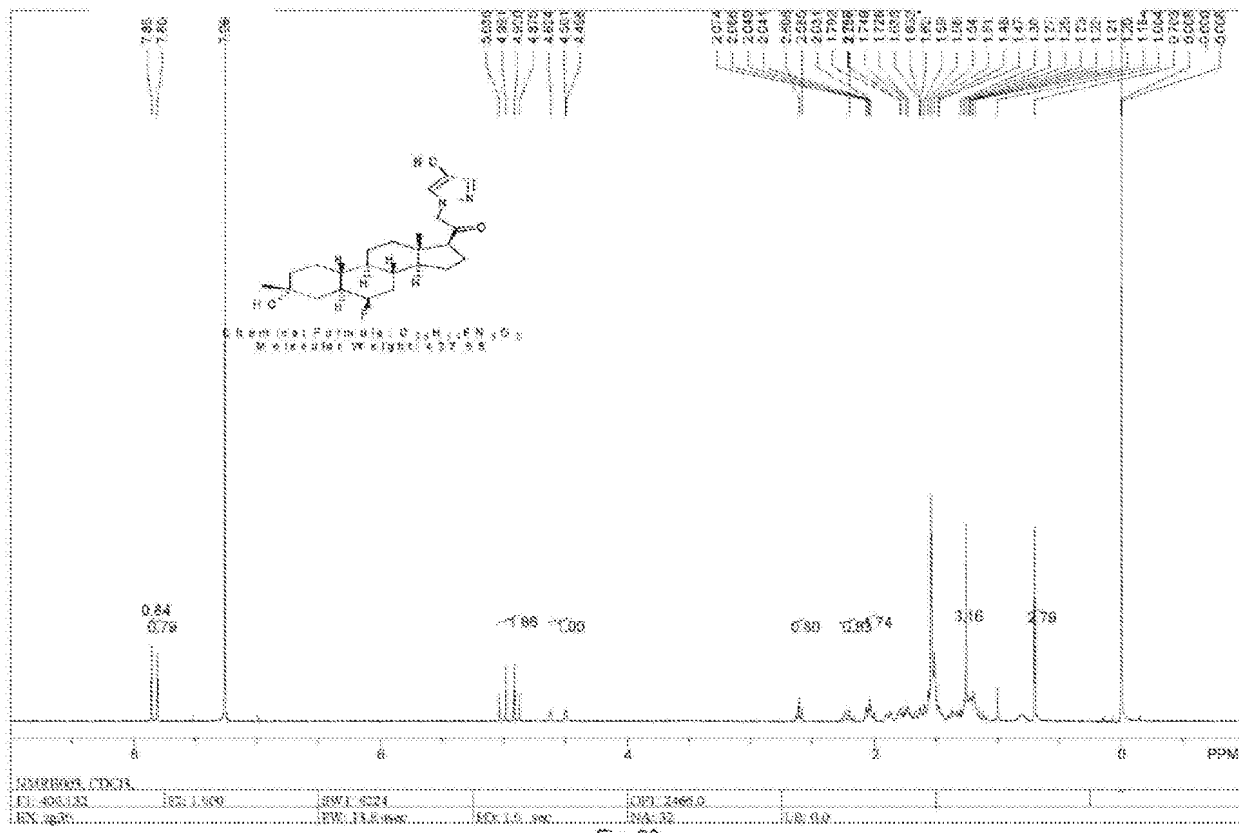


Fig. 39

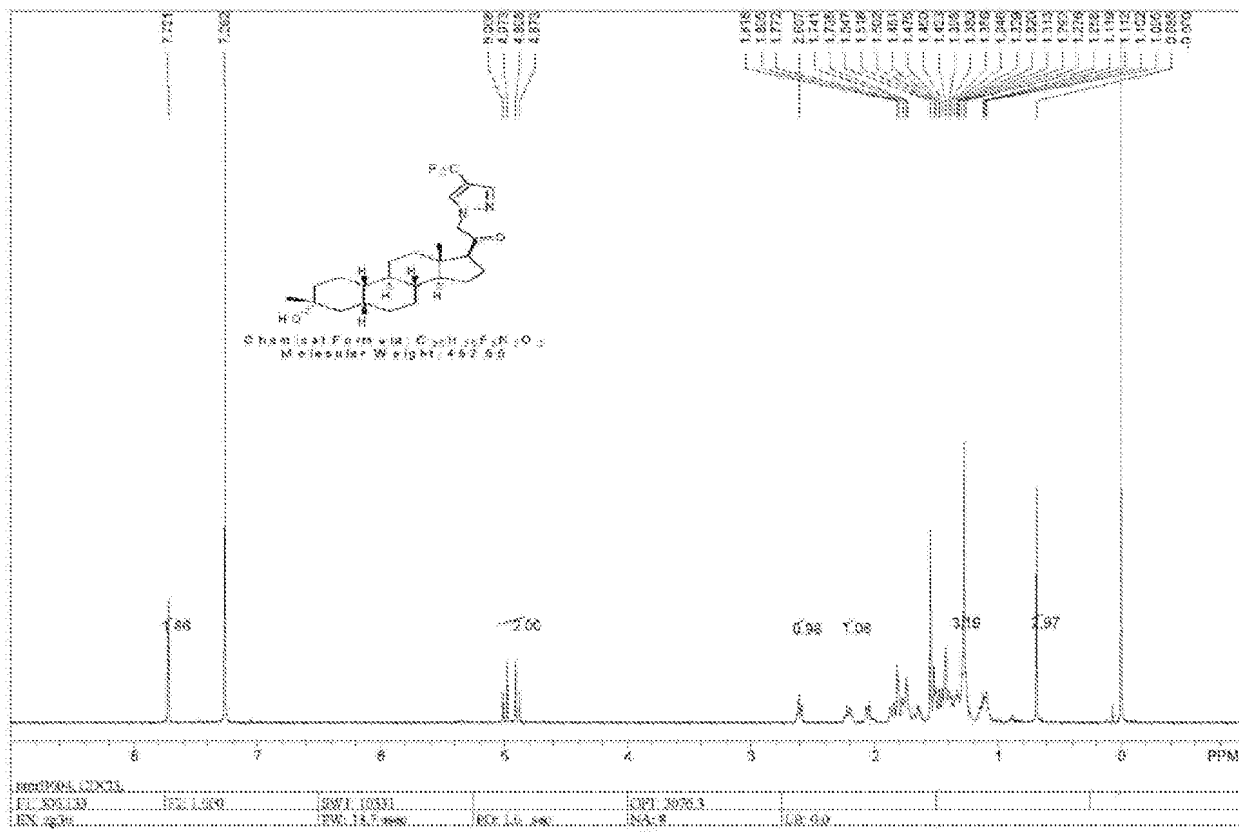


Fig. 40

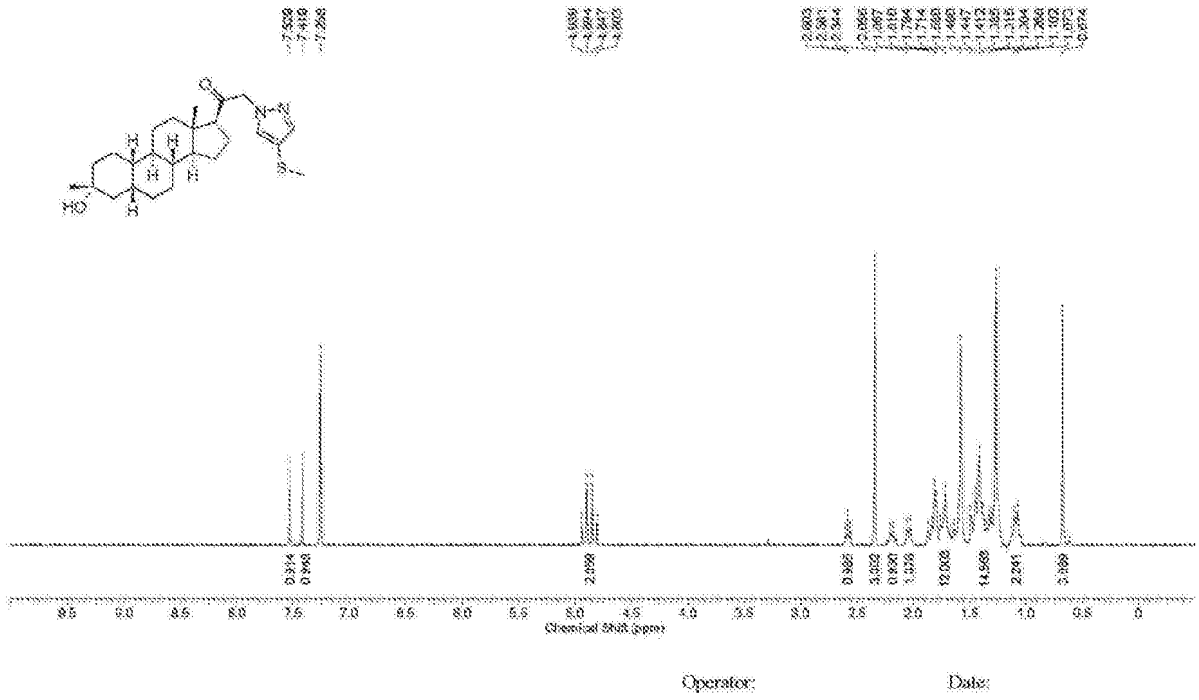


Fig. 41

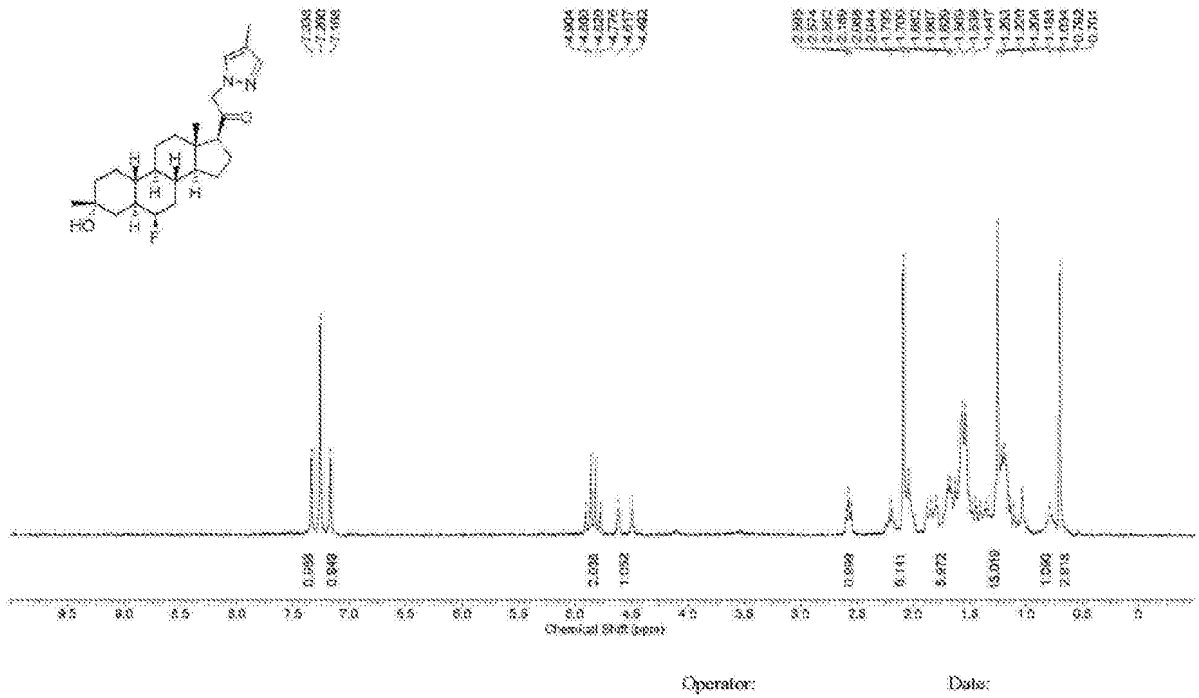


Fig. 42

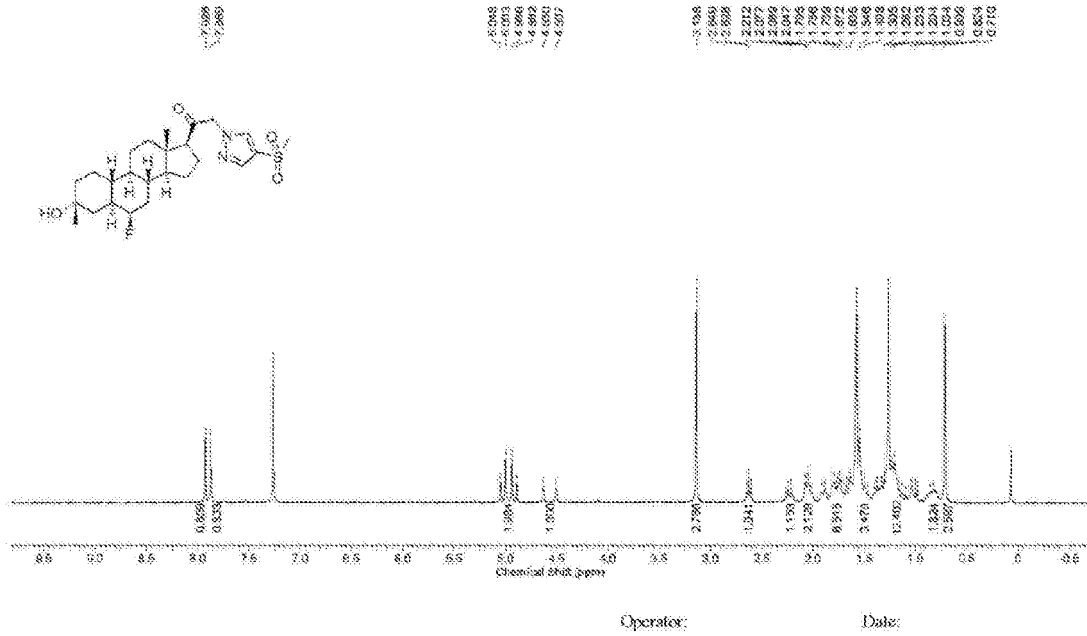


Fig. 45

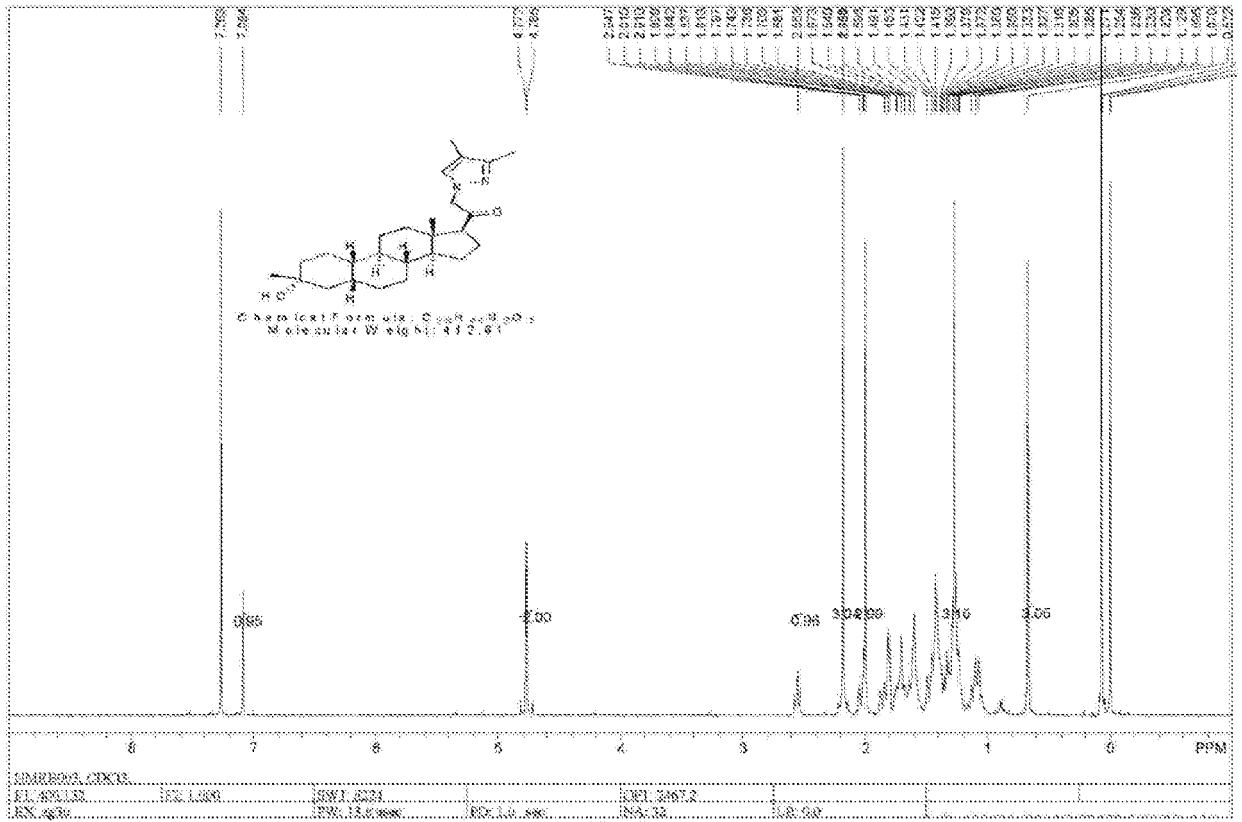


Fig. 46

