

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 526**

51 Int. Cl.:

**C07J 5/00** (2006.01)  
**C07J 7/00** (2006.01)  
**C07J 31/00** (2006.01)  
**C07J 43/00** (2006.01)  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.10.2012 PCT/US2012/060136**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13056181**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12781534 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2766380**

54 Título: **Compuestos 19-norpregnano 3,3-disustituidos, composiciones y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**14.10.2011 US 201161547291 P**  
**07.09.2012 US 201261698204 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.01.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**UPASANI, RAVINDRA, B.;**  
**ASKEW, BENNY, C.;**  
**HARRISON, BOYD, L.;**  
**SALITURO, FRANCESCO, G. y**  
**ROBICHAUD, ALBERT, J.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 738 526 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

Compuestos 19-norpregnano 3,3-disustituidos, composiciones y usos de los mismos

5 **Antecedentes de la invención**

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

En el caso del complejo de receptor GABA (CRG), el efecto sobre la excitabilidad cerebral está mediado por GABA, un neurotransmisor. GABA presenta una profunda influencia sobre la excitabilidad cerebral global debida a que hasta 40% de las neuronas en el cerebro utiliza GABA como neurotransmisor. GABA regula la excitabilidad de las neuronas individuales mediante la regulación positiva de la conductancia de iones cloro a través de la membrana neuronal. GABA interactúa con su sitio de reconocimiento sobre el CRG, facilitando el flujo de iones cloro de bajada de un gradiente electroquímico del CRG hacia el interior de la célula. Un incremento intracelular de los niveles de este anión causa hiperpolarización del potencial transmembranar, provocando que la neurona sea menos susceptible a entradas excitatorias (es decir, una excitabilidad neuronal reducida). En otras palabras, a mayor concentración de ión cloro en la neurona, menor excitabilidad cerebral (el nivel de atención).

Está bien documentado que el CRG es responsable de mediar en la ansiedad, la actividad convulsiva y la sedación. De esta manera, GABA y fármacos que actúan como GABA o que facilitan los efectos de GABA (p.ej., los barbitúricos y benzodiacepinas (BZ) terapéuticamente útiles, tales como Valium®) producen sus efectos terapéuticamente útiles mediante la interacción con sitios reguladoras específicos en el CRG. La evidencia acumulada ahora indica que, además del sitio de unión de benzodiacepina y de barbitúrico, el CRG contiene un sitio diferente para los esteroides neuroactivos (Lan N.C. et al., *Neurochem. Res.* 16:347-356 (1991)).

Los esteroides neuroactivos pueden encontrarse endógenamente. Los esteroides neuroactivos endógenos más potentes son pregnán-20-ona  $3\alpha$ -hidroxi-5-reducida y pregnán-20-ona  $3\alpha$ -21-dihidroxi-5-reducida, metabolitos de los esteroides hormonales progesterona y desoxicorticosterona, respectivamente. La capacidad de estos metabolitos esteroides de alterar la excitabilidad cerebral fue reconocida 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 se ha demostrado que presentan efectos profundos sobre la excitabilidad cerebral (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 etapas del ciclo menstrual. Se ha documentado bien que los niveles de progesterona y sus metabolitos se reducen antes de la aparición de la menstruación. La recurrencia mensual de determinados síntomas físicos antes de la aparición de la menstruación también ha sido documentada. Entre estos síntomas, los cuales se han asociado al síndrome premenstrual (SPM), se incluyen estrés, ansiedad y cefaleas de migraña (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2a edición, Chicago Yearbook, Chicago, 1984). Los sujetos con SPM presentan recurrencia mensual de síntomas que se encuentran presentes en premenstruaciones y ausentes en postmenstruaciones.

De manera similar, una reducción de la progesterona también se ha correlacionado temporalmente con un incremento de la frecuencia de convulsiones en mujeres epilépticas, es decir, epilepsia catamenial (Laidlaw, J., *Lancet*, 1235-1237, 1956). Se ha observado una correlación más directa con una reducción de Iso metabolitos de la progesterona (Rosciszewska et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49:47-51, 1986). Además, para sujetos con epilepsia de pequeño mal generalizada primaria, la incidencia temporal de las convulsiones se ha correlacionado con la incidencia de los síntomas de síndrome premenstrual (Backstrom, T. et al., *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20, 1983). El esteroide desoxicorticoesterona se ha encontrado que resulta eficaz en el tratamiento de sujetos con brotes epilépticos correlacionados con sus ciclos menstruales (Aird, R.B. y Gordan, G., *J. Amer. Med. Soc.* 145:715-719, 1951).

Un síndrome también relacionado con niveles bajos de progesterona es la depresión postnatal (DPN). Inmediatamente después del nacimiento, los niveles de progesterona se reducen drásticamente, conduciendo a la aparición de DPN. Los síntomas de la DPN van desde depresión leve a psicosis que requiere la hospitalización. La DPN también se asocia a ansiedad severa e irritabilidad. La depresión asociada a la DPN no es susceptible de tratamiento con

antidepresivos clásicos, y las mujeres que experimentan DPN muestran una incidencia incrementada de SPM (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2a edición, Chicago Yearbook, Chicago, 1984).

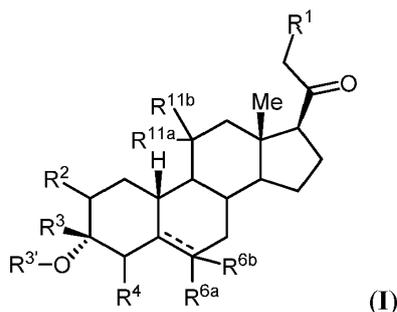
5 Colectivamente, estas observaciones implican un papel crucial para la progesterona y la desoxicorticoesterona, y más específicamente sus metabolitos, en la regulación homeostática de la excitabilidad cerebral, que se manifiesta como un incremento de la actividad convulsiva o de síntomas asociados a epilepsia catamenial, SPM y DPN. La correlación entre niveles reducidos de progesterona y los síntomas asociados a SPM, DPN y 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 llevado a la utilización de progesterona en su tratamiento (Mattson et al., "Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy", en *Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, New York, 1984, páginas 279 a 282, y Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2a edición, Chicago Yearbook, Chicago, 1984). Sin embargo, la progesterona no resulta consistentemente eficaz en el tratamiento de los síndromes anteriormente indicados. Por ejemplo, no existe ninguna relación de dosis-respuesta para la progesterona en el tratamiento del SPM (Maddocks et al., *Obstet. Gynecol.* 154:573-581, 1986; Dennerstein et al., *Brit. Med. J.* 290:16-17, 1986). El documento nº WO 96/16076 se refiere a pregnano y compuesto norpregnano que resulta útil como moduladores de receptor de GABA.

Se requieren esteroides neuroactivos nuevos y mejorados que actúen como agentes moduladores de la excitabilidad cerebral, así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC. Los compuestos, composiciones y métodos indicados en la presente memoria están destinados a este fin.

### Descripción resumida de la invención

25 La presente invención se basa, en parte, en el deseo de proporcionar compuestos 19-nor con buena potencia, propiedades farmacocinéticas (FC), biodisponibilidad oral, formulabilidad, estabilidad, seguridad, lavado y/o metabolismo. Una característica clave de los compuestos indicados en la presente memoria es la disustitución en la posición C3. La invención contempla que la disustitución en C-3 eliminará el potencial de oxidación de la cetona, evitará el metabolismo adicional y reducirá el potencial de rutas de eliminación secundarias, tales como la glucuronidación. Los inventores han contemplado además que el efecto global de disustitución de C3 debe ser de mejorar los parámetros FC globales y reducir las toxicidades potenciales y efectos secundarios, los cuales pueden permitir, en determinadas realizaciones, la administración por vía oral y/o crónicamente. Otra característica clave de los compuestos indicados en la presente memoria es la presencia de un hidrógeno en la posición C10 ("19-nor") y no un grupo metilo. Los inventores han contemplado que compuestos 19-nor, en comparación con sus contrapartidas C10-metilo, presentarán propiedades físicas mejoradas, tales como una solubilidad mejorada. Los inventores contemplan una potenciación adicional de la solubilidad, por ejemplo, en el caso de que el sistema anular AB se encuentre en configuración *cis*.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

45

R<sup>1</sup> es hidrógeno,  
R<sup>2</sup> es hidrógeno,  
R<sup>3</sup> es difluorometilo, metoximetilo o etoximetilo,  
R<sup>3</sup> es hidrógeno,

50

R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,  
cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es hidrógeno,  
cada uno de R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> es hidrógeno, y

en el que ----- representa un enlace sencillo o doble, con la condición de que, en el caso de que se encuentre presente un doble enlace, uno de R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup> se encuentra ausente, y en el caso de que se encuentre presente un enlace sencillo en el Anillo B, el hidrógeno en C5 se encuentra en la posición *alfa* o *beta*.

5 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad eficaz en la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, el compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas realizaciones, el compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad profilácticamente eficaz.

10 Los compuestos indicados en la presente memoria actúan, en determinadas realizaciones, como moduladores de GABA, p.ej., afectando al receptor de GABA<sub>A</sub> de una manera positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), mediada por su capacidad de modular el receptor de GABA<sub>A</sub>, se espera que dichos compuestos presenten actividad en el SNC.

15 De esta manera, en otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I) para la utilización en métodos de tratamiento de una condición relacionada con el SNC en un sujeto. En determinadas realizaciones, la condición relacionada con el SNC es insomnio, depresión, trastornos del humor, trastornos convulsivos, trastornos de la memoria, trastornos de la atención, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, trastornos del humor, trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad, psicosis, trastornos compulsivos, trastornos de estrés post-traumático, trastorno del espectro autista, distimia, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno convulsivo, lesión cerebral traumática, ictus, trastornos de adicción, autismo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, síndrome de Rett, síndromes de abstinencia o tinitus.

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

### Definiciones

#### Definiciones químicas

A continuación, se describen en mayor detalle definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a Ed, tapa interior, y los grupos funcionales específicos se definen de manera general tal como se describen en dicha obra. Además, los principios generales de química orgánica, así como las fracciones funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5a Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989, y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos indicados en la presente memoria pueden comprender uno o más centros asimétricos y, de esta manera, existir en diversas formas isoméricas, p.ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria pueden encontrarse en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden encontrarse en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse a partir de mezclas mediante métodos conocidos por el experto en la materia, incluyendo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales, o pueden prepararse isómeros preferentes mediante síntesis asimétricas. Ver, por ejemplo, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981), Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977), Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962), y Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención comprende además compuestos descritos en la presente memoria como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, un compuesto enantiomérico puro se encuentra sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto se encuentra sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y, de esta manera, se encuentra en exceso enantiomérico de la forma "R". La expresión "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" se refiere a que el compuesto comprende más de 75% en peso, más de 80% en peso, más de 85% en peso, de 90% en peso, más de 91% en peso, más de 92% en peso, más de 93% en peso, más de 94% en peso, más de 95% en peso, más de 96% en peso, más de 97% en peso, más de 98% en peso, más de 99% en peso, más de 99,2% en peso, más de 99,5% en peso, más de 99,6% en peso, más de 99,7% en peso, más de 99,8% en peso o más de 99,9% en peso, el enantiómero. En determinadas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

Tal como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "compuesto R enantioméricamente puro" se refiere a por lo menos aproximadamente 80% en peso compuesto R y como máximo aproximadamente 20% en peso compuesto S; por lo menos aproximadamente 90% en peso compuesto R y como máximo aproximadamente 10% en peso compuesto S; por lo menos aproximadamente 95% en peso compuesto R y como máximo aproximadamente 5% en peso compuesto S; por lo menos aproximadamente 99% en peso compuesto R y como máximo aproximadamente 1% en peso compuesto S; por lo menos aproximadamente 99,9% en peso compuesto R y como máximo aproximadamente 0,1% en peso compuesto S. En determinadas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de compuesto.

Tal como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, la expresión "compuesto S enantioméricamente puro" o "compuesto S" se refiere a por lo menos aproximadamente 80% en peso compuesto S y como máximo aproximadamente 20% en peso compuesto R; por lo menos aproximadamente 90% en peso compuesto S y como máximo aproximadamente 10% en peso compuesto R; por lo menos aproximadamente 95% en peso compuesto S y como máximo aproximadamente 5% en peso compuesto R; por lo menos aproximadamente 99% en peso compuesto S y como máximo aproximadamente 1% en peso compuesto R o por lo menos aproximadamente 99,9% en peso compuesto S y como máximo aproximadamente 0,1% en peso compuesto R. En determinadas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de compuesto.

En las composiciones proporcionadas en la presente memoria, un compuesto enantioméricamente puro puede encontrarse presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90% excipiente y aproximadamente 10% compuesto R enantioméricamente puro. En determinadas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 95% en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente 5% en peso de compuesto S, respecto al peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90% de excipiente y aproximadamente 10% de compuesto S enantioméricamente puro. En determinadas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 95% en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente 5% en peso de compuesto R, respecto al peso total del compuesto. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo puede formularse con poco o nada de excipiente o portador.

Los artículos "un" y "una" se utilizan en la presente memoria para referirse a uno o a más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A título de ejemplo, "un análogo" se refiere a un análogo o a más de un análogo.

Los términos a continuación pretenden presentar los significados presentados posteriormente y resultan útiles para la comprensión de la descripción y alcance pretendido de la presente invención.

En el caso de que se proporcione un intervalo de valores, se pretende que se encuentre comprendido cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" pretende comprender alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub> y C<sub>5-6</sub>.

"Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que presenta 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-20</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-12</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-9</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-6</sub>", también denominado en la presente memoria "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-2</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 átomo de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C<sub>2-6</sub>"). Entre los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-6</sub> se incluyen metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), isopropilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), terc-butilo (C<sub>4</sub>), sec-butilo (C<sub>4</sub>), iso-butilo (C<sub>4</sub>), n-pentilo (C<sub>5</sub>), 3-pentanoilo (C<sub>5</sub>), amilo (C<sub>5</sub>), neopentilo (C<sub>5</sub>), 3-metil-2-butanilo (C<sub>5</sub>), amilo terciario (C<sub>5</sub>) y n-hexilo (C<sub>6</sub>). Entre los ejemplos adicionales de grupos alquilo se incluyen n-heptilo (C<sub>7</sub>), n-octilo (C<sub>8</sub>) y similares. A menos que se indique lo contrario, cada caso de grupo alquilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes, p.ej., 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C<sub>1-10</sub> no sustituido (p.ej., -CH<sub>3</sub>). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido.

"Alquileno" se refiere a un grupo alquilo sustituido o no sustituido, tal como se ha definido anteriormente, en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente. Entre los grupos alquileno divalentes ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), los isómeros de propileno (p.ej., -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que presenta entre 2 y 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y ningún triple enlace ("alquenilo C<sub>2-20</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-9</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo contiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2</sub>"). El doble enlace o dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Entre los ejemplos de grupos alquenilo C<sub>2-4</sub> se incluyen etenilo (C<sub>2</sub>), 1-propenilo (C<sub>3</sub>), 2-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-butenilo (C<sub>4</sub>), 2-butenilo (C<sub>4</sub>), butadienilo (C<sub>4</sub>) y similares. Entre los ejemplos de grupos alquenilo C<sub>2-6</sub> se incluyen los grupos alquenilo C<sub>2-4</sub> anteriormente mencionados, así como pentenilo (C<sub>5</sub>), pentadienilo (C<sub>5</sub>), hexenilo (C<sub>6</sub>) y similares. Entre los ejemplos adicionales de alquenilo se incluyen heptenilo (C<sub>7</sub>), octenilo (C<sub>8</sub>), octatrienilo (C<sub>8</sub>) y similares. A menos que se indique lo contrario, cada caso de grupo alquenilo se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido"), con uno o más sustituyentes, p.ej., 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C<sub>2-10</sub> no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C<sub>2-10</sub> sustituido.

"Alquilenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido o no sustituido, tal como se ha definido anteriormente, en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente. Entre los grupos alquilenilo divalentes ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etenileno (-CH=CH-), propenilenos (p.ej., -CH=CHCH<sub>2</sub>- y -C(CH<sub>3</sub>)=CH- y -CH=C(CH<sub>3</sub>)-), y similares.

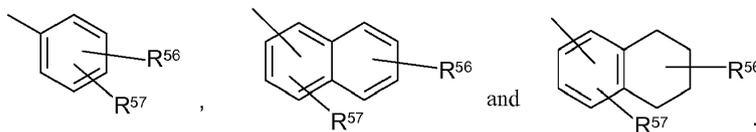
"Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada que presenta entre 2 y 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono, y opcionalmente uno o más dobles enlaces ("alquinilo C<sub>2-20</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo contiene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

"Alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo sustituido o no sustituido, tal como se ha definido anteriormente, en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente. Entre los ejemplos de alquinileno divalente se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etinileno, propinileno y similares.

"Ariilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromático 4n+2 monocíclico o policíclico (p.ej., que presenta 6, 10 o 14 π electrones compartidos en una serie cíclica) que presenta 6 a 14 átomos de carbono anular y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("ariilo C<sub>6-14</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo ariilo presenta seis átomos de carbono anular ("ariilo C<sub>6</sub>", p.ej., fenilo). En algunas realizaciones, un grupo ariilo presenta diez átomos de carbono anular ("ariilo C<sub>10</sub>", p.ej., naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo ariilo presenta catorce átomos de carbono anular ("ariilo C<sub>14</sub>", p.ej., antracilo). "Ariilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo ariilo, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico, en donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo ariilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos ariilo. Entre los grupos ariilo típicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente, entre los grupos ariilo se incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo ariilo se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "ariilo no sustituido") o sustituido (un "ariilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas

realizaciones, el grupo arilo es arilo C<sub>6-14</sub> no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C<sub>6-14</sub> sustituido. En determinadas realizaciones, un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, haloalquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-C<sub>8</sub></sub> y amino.

5 Entre los ejemplos de arilos sustituidos representativos se incluyen los siguientes



10 En estas fórmulas, uno de entre R<sup>56</sup> y R<sup>57</sup> puede ser hidrógeno y por lo menos uno de R<sup>56</sup> y R<sup>57</sup> se selecciona, cada uno independientemente, de alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, haloalquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, heterociclilo de 4 a 10 elementos, alcanilo, alcoxi C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, -NR<sup>58</sup>COR<sup>59</sup>, -NR<sup>58</sup>SOR<sup>59</sup>, -NR<sup>58</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>59</sup>, -COOalkyl, -COOaryl, -CONR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, -CONR<sup>58</sup>OR<sup>59</sup>, -NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>58</sup>R<sup>51</sup>, S-alquilo, SO-alquilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, S-arilo, SO-arilo, SO<sub>2</sub>-arilo, o R<sup>56</sup> y R<sup>57</sup> pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que  
 15 opcionalmente contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R<sup>60</sup> y R<sup>61</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>, haloalquilo C<sub>1-C<sub>4</sub></sub>, cicloalquilo C<sub>3-C<sub>10</sub></sub>, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C<sub>6-C<sub>10</sub></sub>, arilo C<sub>6-C<sub>10</sub></sub> sustituido, heteroarilo de 5-10 elementos o heteroarilo de 5-10 elementos sustituido.

20 “Ariilo fusionado” se refiere a un arilo que presenta dos de sus carbonos anulares en común con un segundo anillo arilo o con un anillo alifático.

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

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

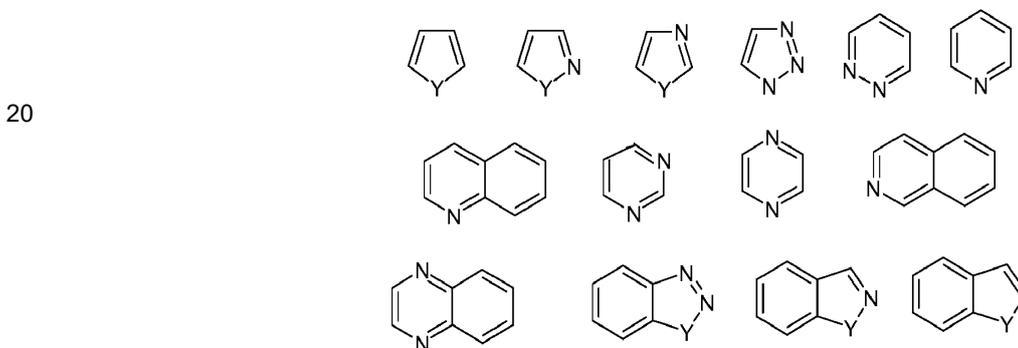
30 En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno,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

35 Entre los grupos heteroarilo ejemplares de 5 elementos que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo.

Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen tres heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo.

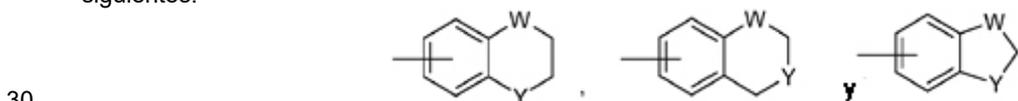
5 Entre los grupos heteroarilo ejemplares de 5 elementos que contienen cuatro heteroátomos se incluyen, aunque sin limitación, tetrazolilo. Entre los grupos heteroarilo de 6 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitación, piridinilo. Entre los grupos heteroarilo de 6 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Entre los grupos heteroarilo de 6 elementos ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Entre los grupos heteroarilo de 7 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Entre los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Entre los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolínilo.

Entre los ejemplos de heteroarilos representativos se incluyen los siguientes:



25 en los que cada Y se selecciona de carbonilo, N, NR<sup>65</sup>, O y S; y R<sup>65</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 elementos

Entre los ejemplos de arilo representativo que presenta sustituciones que contienen heteroátomos se incluyen los siguientes:



35 en los que cada W se selecciona de C(R<sup>66</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>66</sup>, O y S, y cada Y se selecciona de carbonilo, NR<sup>66</sup>, O y S; y R<sup>66</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 elementos.

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

40 “Carbociclilo” o “carbocíclico” se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo cíclico no aromático que presenta 3 a 10 átomos de carbono anulares (“carbociclilo C<sub>3-10</sub>”) y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo presenta 3 a 8 átomos de carbono anulares (“carbociclilo C<sub>3-8</sub>”). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo presenta 3 a 7 átomos de carbono anulares (“carbociclilo C<sub>3-7</sub>”). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo presenta 3 a 6 átomos de carbono anulares (“carbociclilo C<sub>3-6</sub>”). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo presenta 5 a 10 átomos de carbono anulares (“carbociclilo C<sub>5-10</sub>”). Entre los grupos carbociclilo C<sub>3-6</sub> ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo (C<sub>3</sub>), ciclopropenilo (C<sub>3</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclobutenilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclopentenilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>), ciclohexenilo (C<sub>6</sub>), ciclohexadienilo (C<sub>6</sub>) y similares. Entre los grupos carbociclilo C<sub>3-8</sub> ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los grupos carbociclilo C<sub>3-6</sub> anteriormente mencionados, así como cicloheptilo (C<sub>7</sub>), cicloheptenilo (C<sub>7</sub>), cicloheptadienilo (C<sub>7</sub>), cicloheptatrienilo (C<sub>7</sub>), ciclooctilo (C<sub>8</sub>), ciclooctenilo (C<sub>8</sub>), biciclo[2.2.1]heptanilo (C<sub>7</sub>), biciclo[2.2.2]octanilo (C<sub>8</sub>) y similares. Entre los grupos carbociclilo C<sub>3-10</sub> ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los grupos carbociclilo C<sub>3-8</sub> anteriormente mencionados, así como ciclononilo (C<sub>9</sub>), ciclononenilo (C<sub>9</sub>), ciclodecilo (C<sub>10</sub>), ciclodecenilo (C<sub>10</sub>), octahidro-1*H*-indenilo (C<sub>9</sub>), decahidronaftalenilo (C<sub>10</sub>), spiro[4.5]decanilo (C<sub>10</sub>) y similares. Tal como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico (“carbociclilo monocíclico”) o contiene un sistema de anillos fusionados, puenteados o espiro, tal como un sistema bicíclico (“carbociclilo bicíclico”) y pueden ser saturados o pueden ser parcialmente insaturados. “Carbociclilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo carbociclilo, tal como se ha definido anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo,

en donde el punto de unión se encuentra en el anillo carbocíclico, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbocíclico se sustituye opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "carbocíclico no sustituido") o sustituido (un "carbocíclico sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbocíclico es carbocíclico C<sub>3-10</sub> no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo carbocíclico es carbocíclico C<sub>3-10</sub> sustituido.

En algunas realizaciones, "carbocíclico" es un grupo carbocíclico saturado monocíclico que presenta 3 a 10 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C<sub>3-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo presenta 3 a 8 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C<sub>3-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo presenta 3 a 6 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C<sub>3-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo presenta 5 a 6 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C<sub>5-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo presenta 5 a 10 átomos de carbono anulares ("cicloalquilo C<sub>5-10</sub>"). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>5-6</sub> se incluyen ciclopentilo (C<sub>5</sub>) y ciclohexilo (C<sub>6</sub>). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se incluyen los grupos cicloalquilo C<sub>5-6</sub> anteriormente mencionados, así como ciclopropilo (C<sub>3</sub>) y ciclobutilo (C<sub>4</sub>). Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> se incluyen los grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> anteriormente mencionados, así como ciclopropilo (C<sub>3</sub>) y ciclobutilo (C<sub>4</sub>). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo se encuentra independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-10</sub> no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido.

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

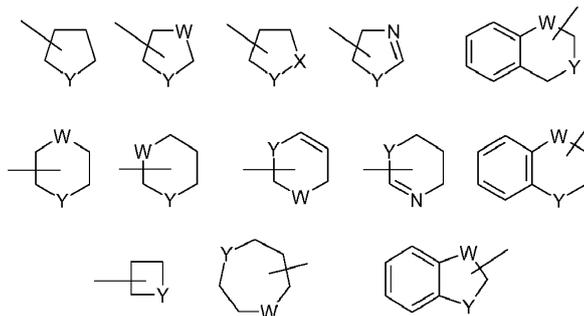
En algunas realizaciones, un grupo heterocíclico es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 10 elementos que presenta átomos de carbono anulares y 1 a 4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterocíclico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

Entre los grupos heterocíclico de 3 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azidinilo, oxiranilo y tiorenilo. Entre los grupos heterocíclico de 4 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azetidino, oxetanilo y tietanilo.

Entre los grupos heterocíclico de 5 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidino, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Entre los grupos heterocíclico de 5 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Entre los grupos heterocíclico de 5 elementos ejemplares que contienen tres heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazolilino, oxadiazolilino y tiadiazolilino. Entre los grupos heterocíclico de 6 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Entre los grupos heterocíclico de 6 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Entre los grupos heterocíclico de 6 elementos ejemplares que

contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazinilo. Entre los grupos heterociclilo de 7 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Entre los grupos heterociclilo de 8 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azocanilo, oxecanilo y tiecanilo. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos fusionados con un anillo arilo C<sub>6</sub> (también denominado en la presente memoria anillo heterociclilo 5,6-bicíclico) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Entre los grupos heterociclilo de 6 elementos ejemplares fusionados con un anillo arilo (también denominado en la presente memoria anillo heterociclilo 6,6-bicíclico) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

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



en los que cada W se selecciona de CR<sup>67</sup>, C(R<sup>67</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>67</sup>, O y S, y cada Y se selecciona de carbonilo, NR<sup>67</sup>, O y S; y R<sup>67</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5-10 elementos. Estos anillos heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, 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)<sub>2</sub>-alquilo y -S(O)<sub>2</sub>-arilo. Entre los grupos de sustitución se incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados lactamo y urea.

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

"Acilo" se refiere a un radical -C(O)R<sup>20</sup>, en el que R<sup>20</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como se define en la presente memoria. "Alcanoilo" es un grupo acilo en el que R<sup>20</sup> es un grupo diferente de hidrógeno. Entre los grupos acilo representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, formilo (-CHO), acetilo (-C(=O)CH<sub>3</sub>), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo (-C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-C(=O)CH<sub>2</sub>Ph), -C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5-10 elementos), -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4-10 elementos), en donde t es un número entero entre 0 y 4. En determinadas realizaciones, R<sup>21</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 elementos, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

"Acilamino" se refiere a un radical -NR<sup>22</sup>C(O)R<sup>23</sup>, en el que cada caso de R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como se define en la presente memoria, o R<sup>22</sup> es un grupo protector de amino. Entre los grupos "acilamino" ejemplares se incluye, aunque sin limitarse a ellos, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Son grupos "acylamino" ejemplares particulares, -NR<sup>24</sup>C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -NR<sup>24</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -NR<sup>24</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -NR<sup>24</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), y -NR<sup>24</sup>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en los que t es un número entero entre 0 y 4, y cada R<sup>24</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En determinadas realizaciones, R<sup>25</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 elementos, cada uno de los cuales se sustituye con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo, y R<sup>26</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>,

heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 elementos, cada uno de los cuales se sustituye con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido hidroxilo, con la condición de que por lo menos uno de R<sup>25</sup> y R<sup>26</sup> sea diferente de H.

5 "Aciloxi" se refiere a un radical -OC(O)R<sup>27</sup>, en el que R<sup>27</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. En determinadas realizaciones, R<sup>28</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 elementos, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

15 "Alcoxi" se refiere a un radical -OC(O)R<sup>29</sup>, en el que R<sup>29</sup> es alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Son grupos alcoxi particulares, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Son grupos alcoxi particulares, alcoxi inferior, es decir, con 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares adicionales presentan entre 1 y 4 átomos de carbono.

25 En determinadas realizaciones, R<sup>29</sup> es un grupo que presenta 1 o más sustituyentes, por ejemplo 1 a 5 sustituyentes, y particularmente 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4 a 10 elementos, halógeno, heteroarilo de 5 a 10 elementos, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>-. Entre los grupos de 'alcoxi sustituido' ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en donde 't' es un número entero entre 0 y 4 y cualesquiera grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes pueden encontrarse ellos mismos sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo. Son grupos 'alcoxi' ejemplares particulares, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph, -OCH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

35 El término "amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

"Amino sustituido" se refiere a un grupo amino de fórmula -N(R<sup>38</sup>)<sub>2</sub> en la que R<sup>38</sup> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de amino, en donde por lo menos un R<sup>38</sup> no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, cada R<sup>38</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 elementos, heterociclilo de 4 a 10 elementos, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), o -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en donde 't' es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales se sustituye con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o hidroxilo, o ambos grupos R<sup>38</sup> se unen para formar un grupo alquileno.

50 Entre los grupos de "amino sustituido" ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -NR<sup>39</sup>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), y -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en donde 't' es un número entero entre 0 y 4, por ejemplo 1 o 2, cada R<sup>39</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, y cualesquiera grupos alquilo presentes pueden encontrarse ellos mismos sustituidos con halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxilo, y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente puede encontrarse sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo. En aras de la claridad, la expresión 'amino sustituido' incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido tal como se define posteriormente. Amino sustituido comprende tanto grupos de amino monosustituido como de amino disustituido.

60 "Azido" se refiere al radical -N<sub>3</sub>.

"Carbamoilo" o "amido" se refiere al radical -C(O)NH<sub>2</sub>.

65 "Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical -C(O)N(R<sup>62</sup>)<sub>2</sub> en el que cada R<sup>62</sup> es, independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido

o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de amino, en donde por lo menos un R<sup>62</sup> no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>62</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5 a 10 elementos, y heteroaralquilo; o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con halo o hidroxilo, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5 a 10 elementos, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo; con la condición de que por lo menos uno de R<sup>62</sup> es diferente de H. Entre los grupos de 'carbamoilo sustituido' se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -C(O)NR<sup>64</sup>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)NR<sup>64</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)NR<sup>64</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -C(O)NR<sup>64</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -C(O)NR<sup>64</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en el que 't' es un número entero entre 0 y 4, cada uno de R<sup>64</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cualesquiera grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes puede encontrarse sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o hidroxilo.

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

"Ciano" se refiere al radical -CN.

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

"Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

25 "Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

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

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

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

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

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

"Etileno" se refiere a -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)- sustituido o no sustituido.

50 "Etilino" se refiere a -(C≡C)-.

Grupo "heterociclilo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo cíclico no aromático de 4 a 7 elementos que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, aunque sin limitarse a ellos, morfolina, piperidina (p.ej., 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (p.ej., 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolona, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquil-piperazinas, tales como N-metilpiperazina. Entre los ejemplos particulares se incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

55 "Tioqueto" se refiere al grupo =S.

60 Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, tal como se definen en la presente memoria, se sustituyen opcionalmente (p.ej., un grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", esté precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a que por lo menos un hidrógeno presente en un grupo (p.ej., un átomo de carbono o nitrógeno) se sustituye con un sustituyente permisible, p.ej., un sustituyente que tras la sustitución resulta en un compuesto estable, p.ej., un compuesto que no experimenta espontáneamente transformación, tal como mediante reorganización, ciclización, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo

contrario, un grupo "sustituido" presenta un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo y, en el caso de que más de una posición en cualquier estructura dada se encuentre sustituido, el sustituyente es el mismo o es diferente en cada posición. El término "sustituido" se contempla que incluya la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes indicados en la presente memoria que resulte en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de dichas combinaciones con el fin de alcanzar un compuesto estable. Para los fines de la presente invención, heteroátomos tales como el nitrógeno pueden presentar sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado tal como se indica en la presente memoria que satisfaga las valencias de los heteroátomos y que resulte en la formación de una fracción estable.

Entre los sustituyentes de átomo de carbono ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OR<sup>cc</sup>)R<sup>bb</sup>, -SH, -SR<sup>aa</sup>, -SSR<sup>cc</sup>, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -C(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -OC(=O)R<sup>aa</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -S(=O)R<sup>aa</sup>, -OS(=O)R<sup>aa</sup>, -Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>aa</sup>, -C(=S)SR<sup>aa</sup>, -SC(=S)SR<sup>aa</sup>, -SC(=O)SR<sup>aa</sup>, -OC(=O)SR<sup>aa</sup>, -SC(=O)OR<sup>aa</sup>, -SC(=O)R<sup>aa</sup>, -P(=O)R<sup>aa</sup>, -OP(=O)R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>, -OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>, -B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>), alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, carbocicilo C<sub>3-10</sub>, heterocicilo de 3 a 14 elementos, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5 a 14 elementos, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R<sup>dd</sup>; o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se sustituyen con el grupo =O, =S, =NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, =NR<sup>bb</sup>, o =NOR<sup>cc</sup>; cada caso de R<sup>aa</sup> se selecciona, independientemente, de alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, carbocicilo C<sub>3-10</sub>, heterocicilo de 3 a 14 elementos, arilo C<sub>6-14</sub>, y heteroarilo de 5 a 14 elementos o dos grupos R<sup>aa</sup> se unen formando un heterocicilo de 3 a 14 elementos o un anillo heteroarilo de 5 a 14 elementos, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R<sup>dd</sup>;

cada caso de R<sup>bb</sup> se selecciona, independientemente, de hidrógeno, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, carbocicilo C<sub>3-10</sub>, heterocicilo de 3 a 14 elementos, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5 a 14 elementos, o se unen dos grupos R<sup>bb</sup> para formar un heterocicilo de 3 a 14 elementos o un anillo heteroarilo de 5 a 14 elementos, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R<sup>dd</sup>;

cada caso de R<sup>cc</sup> se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, carbocicilo C<sub>3-10</sub>, heterocicilo de 3 a 14 elementos, arilo C<sub>6-14</sub>, y heteroarilo de 5 a 14 elementos, o se unen dos grupos R<sup>cc</sup> para formar un heterocicilo de 3 a 14 elementos o un anillo heteroarilo de 5 a 14 elementos, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, heterocicilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R<sup>dd</sup>;

cada caso de R<sup>dd</sup> se selecciona, independientemente, de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>ee</sup>, -ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>, -SH, -SR<sup>ee</sup>, -SSR<sup>ee</sup>, -C(=O)R<sup>ee</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -OC(=O)R<sup>ee</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -S(=O)R<sup>ee</sup>, -Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>ee</sup>, -C(=S)SR<sup>ee</sup>, -SC(=S)SR<sup>ee</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, carbocicilo C<sub>3-10</sub>, heterocicilo de 3 a 10 elementos, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 10 elementos, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R<sup>gg</sup>, o pueden unirse dos sustituyentes R<sup>dd</sup> geminales para formar =O o =S;

cada caso de R<sup>ee</sup> se selecciona, independientemente, de alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, carbocicilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterocicilo de 3 a 10 elementos y heteroarilo de 3 a 10 elementos, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R<sup>gg</sup>;

cada caso de R<sup>ff</sup> se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, carbocicilo C<sub>3-10</sub>, heterocicilo de 3 a 10 elementos, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5 a 10 elementos, o se unen dos grupos R<sup>ff</sup> para formar un heterocicilo de 3 a 14 elementos o un anillo heteroarilo de 5 a 14 elementos, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbocicilo, heterocicilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R<sup>gg</sup>, y

cada caso de R<sup>gg</sup> es, independientemente, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -ON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(O-alquilo C<sub>1-6</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(OH)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(OH), -SH, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SS(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)C(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=NH)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=NH)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -OC(=NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(NH)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-</sub>

6),  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{SO}_2\text{O}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{OSO}_2$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{SO}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{Si}$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) $_3$ ,  $-\text{OSi}$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) $_3$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) $_2$ ,  $\text{C}(=\text{S})\text{NH}$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ),  $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{S}$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ),  $-\text{C}(=\text{S})\text{S}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{SC}(=\text{S})\text{S}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})_2$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ),  $-\text{P}(=\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) $_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})$ (alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) $_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})$ (O-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ) $_2$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , perhaloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , alquino  $\text{C}_{2-6}$ , carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$ , arilo  $\text{C}_{6-10}$ , heterociclilo de 3 a 10 elementos, heteroarilo de 5 a 10 elementos, o pueden unirse dos sustituyentes  $\text{R}^{\text{gg}}$  geminales para formar  $=\text{O}$  o  $=\text{S}$ ; en el que X es un contraión.

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado a un grupo de amino cuaternario catiónico con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Entre los contraiones ejemplares se incluyen iones haluro (p.ej.  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ),  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$ , iones sulfonato (p.ej., metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, 10-canforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etán-1-sulfónico-2-sulfonato y similares), e iones carboxilato (p.ej., acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden encontrarse sustituidos o no sustituidos según permita la valencia, y entre ellos se incluyen los átomos de nitrógeno primario, secundario, terciario y cuaternario. Entre los sustituyentes de átomo de nitrógeno ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidrógeno,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ , alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , perhaloalquilo  $\text{C}_{1-10}$ , alqueno  $\text{C}_{2-10}$ , alquino  $\text{C}_{2-10}$ , carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$ , heterociclilo de 3-14 elementos, arilo  $\text{C}_{6-14}$  y heteroarilo de 5-14 elementos, o dos grupos  $\text{R}^{\text{cc}}$  unidos a un átomo de nitrógeno se unen formando un heterociclilo de 3 a 14 elementos o un anillo heteroarilo de 5 a 14 elementos, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $\text{R}^{\text{dd}}$  y en donde  $\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $\text{R}^{\text{bb}}$ ,  $\text{R}^{\text{cc}}$  y  $\text{R}^{\text{dd}}$  son tal como se ha definido anteriormente.

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en el átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también denominado grupo protector de amino). Entre los grupos protectores de nitrógeno se incluyen, aunque sin limitarse a ellos,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ , alquilo  $\text{C}_{1-10}$  (p.ej., aralquilo, heteroaralquilo), alqueno  $\text{C}_{2-10}$ , alquino  $\text{C}_{2-10}$ , carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$ , heterociclilo de 3 a 14 elementos, arilo  $\text{C}_{6-14}$  y grupos heteroarilo de 5 a 14 elementos, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos  $\text{R}^{\text{dd}}$ , y en los que  $\text{R}^{\text{aa}}$ ,  $\text{R}^{\text{bb}}$ ,  $\text{R}^{\text{cc}}$  y  $\text{R}^{\text{dd}}$  son tal como se define en la presente memoria. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen los indicados en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Por ejemplo, entre los grupos protectores de nitrógeno, tales como grupos amida (p.ej.,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado N-benzoilfenilalanilo, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, aetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinaamida, derivado *N*-acetilmetionina, o-nitrobenzamida y o-(benzoiloximetil)benzamida.

Entre los grupos protectores de nitrógeno, tales como grupos carbamato (p.ej.,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ ) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinaamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquiditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (MsZ), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cloromonilmetilo (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metilo, carbamato de *t*-amilo, *S*-benciliocarbamato, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo,

5 carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de p-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-t-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

10 Entre los grupos protectores de nitrógeno, tales como los grupos sulfonamida (p.ej., -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, p-toluenesulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcromán-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β-trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

20 Entre otros grupos protectores de nitrógeno se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, derivado fenotiazinil-(10)-acilo, derivado N'-p-toluenesulfonilaminoacilo, derivado N'-fenilaminotioacilo, derivado N-benzoilfenilalanilo, derivado N-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolín-2-ona, N-ftalimida, N-ditiasuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrol, aducto e N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexán-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexán-2-ona 5-sustituida, 1-substituted 3,5-dinitro-4-piridona, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolín-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, N-bencilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilamina, N-ferrocenilmetilamina (Fcm), N'-óxido de N-2-picolilamina, N-1,1-dimetiltiomtilenamina, N-bencilidenamina, N-p-metoxibencilidenamina, N-difenilmetilidenamina, N-[(2-piridil)mesitil]metilidenamina, N-(N',N'-dimetilaminometilén)amina, N,N'-isopropilidén-diamina, N-p-nitrobencilidenamina, N-salicilidenamina, N-5-clorosalicilidenamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilidenamina, N-ciclohexilidenamina, N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de N-borano, derivado de ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentaacilcromio- o tungstén)acil]amina, quelato de N-cobre, quelato de N-cinc, N-nitroamina, N-nitrosoamina, N-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de bencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, 35 trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinsulfenamida (Npys).

40 En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado grupo protector de hidroxilo). Entre los grupos protectores de oxígeno se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -R<sup>aa</sup>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>aa</sup>, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub> y -P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, en los que R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup> y R<sup>cc</sup> son tal como se definen en la presente memoria. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen los indicados en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999.

45 Entre los grupos protectores de oxígeno ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, metoximetilo (MOM), metiltimetilo (MTM), t-butiltimetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), p-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (p-AOM), guaiacolmetilo (GUM), t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropirano (THP), 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotipirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano (MTHP), 4-metoxitetrahidrotipirano, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotipirano, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidín-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxán-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotifuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofurán-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencil, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetil, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzodisulfurán-2-ilo, S,S-dióxido de bencisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), t-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenediti)pentanoato (levulinoilditiacetal), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato),

5 metilcarbonato de alquilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), etilcarbonato de alquilo, 2,2,2-tricloroetilcarbonato de alquilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), isobutilcarbonato de alquilo, carbonato de alquilvinilo, carbonato de alquilalilo, p-nitrofenilcarbonato de alquilo, bencilcarbonato de alquilo, p-metoxibencilcarbonato de alquilo, 3,4-dimetoxibencilcarbonato de alquilo, o-nitrobencilcarbonato de alquilo, p-nitrobencilcarbonato de alquilo, S-benciltiocarbonato de alquilo, 4-etoxi-1-naftilcarbonato, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenesulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, 10 (E)-2-metil-2-butenato, o-(metoxiacil)benzoato,  $\alpha$ -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfonato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts).

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

#### Otras definiciones

25 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a autorizado o autorizable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en otros países aparte de los Estados Unidos, o que está listado en la Farmacopea estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para la utilización en animales, y más particularmente, en seres humanos.

30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. En particular, dichas sales son no tóxicas y pueden ser sales de adición de ácido y sales de adición de base inorgánicas u orgánicas. Específicamente, entre dichas sales se incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclohexanoacético, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares o (2) sales formadas en el caso de que un protón ácido presente en el compuesto parental sea sustituido por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de alcalino-térreo, o un ión de aluminio, o coordinados con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Entre sales se incluyen además, a título de 45 ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares, y en el caso de que el compuesto contenga una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

50 La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ejemplifican mediante cationes sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamino, y similares. Ver, por ejemplo, Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 66(1): 1-79, 1977.

55 "Solvato" se refiere a formas del compuesto que están asociadas a un solvente o agua (también denominadas "hidrato"), habitualmente mediante una reacción de solvolisis. Esta asociación física incluye la formación de enlaces de hidrógeno. Entre los solventes convencionales se incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse en, p.ej., forma cristalina y pueden solvatare o hidratarse. Entre los solvatos adecuados se incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, e incluyen además tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En determinados casos, el solvente podrá ser aislado, por ejemplo en el caso de que una o más moléculas de solvente se incorporen en la malla cristalina del sólido cristalino. 60 El término "solvato" comprende tanto solvatos en fase solución como solvatos aislables. Entre los solvatos representativos se incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

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

y/o perros. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria.

5 Los términos "condición", "enfermedad" y "trastorno" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para tratar o prevenir una enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento o prevención. La "cantidad eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc. del sujeto que debe tratarse. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad eficaz para el tratamiento terapéutico. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad eficaz para el tratamiento profiláctico.

15 "Prevenir", "prevención" o "tratamiento profiláctico" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, que causa que por lo menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto todavía no expuesto a un agente causante de enfermedad, o predispuesto a la enfermedad previamente a la aparición de la misma). El término "profilaxis" se refiere a "prevención" y se refiere a una medida o procedimiento cuyo propósito es prevenir, no tratar o curar una enfermedad.

20 "Tratar" o "tratamiento" o "tratamiento terapéutico" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir las manifestaciones, grado o severidad de por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar por lo menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, físicamente (p.ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (p.ej., estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una realización adicional, "tratar" o "tratamiento" se refiere a entretener la progresión de la enfermedad.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tal como, por ejemplo, deuterio ( $^2\text{H}$  o D), carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ), nitrógeno-15 ( $^{15}\text{N}$ ), o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el que se realiza dicha sustitución isotópica, los átomos siguientes, en caso de hallarse presentes, pueden variar, de manera que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser  $^2\text{H}/\text{D}$ , cualquier carbono puede ser  $^{13}\text{C}$ , o cualquier nitrógeno puede ser  $^{15}\text{N}$ , y que la presencia y situación de dichos átomos podrá ser determinada por el experto en la materia. De manera similar, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con isótopos radioactivos, en el caso, por ejemplo, en que los compuestos resultantes puedan utilizarse para estudios de distribución en los tejidos de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$  y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , resultan particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección. Además, pueden prepararse compuestos que se sustituyen con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , y resultarán útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (TEP) para examinar el nivel de ocupación de receptores de sustrato. Todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria, radioactivos o no, se pretende que se encuentren comprendidos dentro del alcance de la invención.

45 "Estereoisómeros": También debe entenderse que compuestos que presentan la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros". En el caso de que un compuesto presente un centro asimétrico, por ejemplo en el caso de que se una a cuatro grupos diferentes, resulta posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro o centros asimétricos y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula hace girar el plano de la luz polarizada y se denomina dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

55 Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura particular de compuesto y que varían en el desplazamiento de los átomos de hidrógeno y electrones. De esta manera, dos estructuras pueden encontrarse en equilibrio mediante el movimiento de  $\pi$  electrones y un átomo (habitualmente H). Por ejemplo, los enoles y cetonas son tautómeros debido a que se interconvierten rápidamente mediante tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro del fenilnitrometano, que se forman de manera similar mediante el tratamiento con ácido o base. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para alcanzar la reactividad química y actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

65 "Grupo metabólicamente cortable farmacéuticamente aceptable" se refiere a un grupo que se corta in vivo para rendir la molécula parental de la fórmula estructural indicada en la presente memoria. Entre los ejemplos de grupos metabólicamente cortables se incluyen los radicales -COR, -COOR, -CONRR y -CH<sub>2</sub>OR, en los que R se selecciona

independientemente en cada aparición de alquilo, trialquilsililo, arilo carbocíclico o arilo carbocíclico sustituido con uno o más de alquilo, halógeno, hidroxilo o alcoxi. Entre los ejemplos específicos de grupos metabólicamente cortables representativos se incluyen los grupos acetilo, metoxicarbonilo, benzoilo, metoximetilo y trimetilsililo.

5 "Compuestos de la presente invención" y expresiones equivalentes, pretenden comprender los compuestos indicados en la presente memoria, en particular compuestos según cualquiera de las fórmulas recitadas y/o indicadas en la presente memoria, expresión que incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, p.ej. Hidratos, en donde el contexto lo permita. De manera similar, la referencia a intermediarios, se reivindiquen o no ellos mismos, pretende comprender sus sales y solvatos, en donde el contexto lo permita.

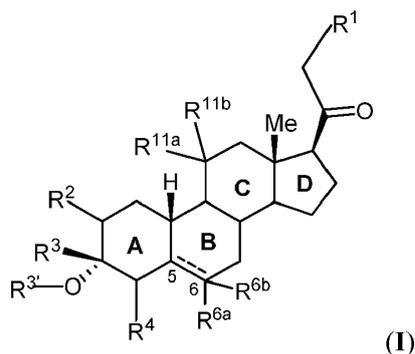
10

### Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

Tal como se indica en la presente memoria, la presente invención se basa, en parte, en el deseo de proporcionar nuevos compuestos 19-nor con buena potencia, propiedades farmacocinéticas (FC), biodisponibilidad oral, formulabilidad, estabilidad, seguridad, lavado y/o metabolismo. Una característica clave de los compuestos indicados en la presente memoria es la disustitución en la posición C3. La invención contempla que la disustitución en C-3 eliminará el potencial de oxidación de la cetona, evitará el metabolismo adicional y reducirá el potencial de rutas de eliminación secundarias, tales como la glucuronidación. Los inventores han contemplado además que el efecto global de disustitución de C3 debe ser de mejorar los parámetros FC globales y reducir las toxicidades potenciales y efectos secundarios, los cuales pueden permitir, en determinadas realizaciones, la administración por vía oral y/o crónicamente. Otra característica clave de los compuestos indicados en la presente memoria es la presencia de un hidrógeno en la posición C10 ("19-nor") y no un grupo metilo. Los inventores han contemplado que compuestos 19-nor, en comparación con sus contrapartidas C10-metilo, presentarán propiedades físicas mejoradas, tales como una solubilidad mejorada. Los inventores contemplan una mejora adicional de la solubilidad, por ejemplo en el caso de que el sistema de anillos AB se encuentre en la configuración *cis*.

25

De esta manera, en un aspecto, se proporciona un compuesto 19-norpregnano 3,3-disustituido de fórmula (I):



30

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

35 R<sup>1</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>3</sup> es difluorometilo, metoximetilo o etoximetilo,  
 R<sup>3'</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,  
 40 cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es hidrógeno,  
 cada uno de R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> es hidrógeno, y  
 en el que        representa un enlace sencillo o doble, con la condición de que, en el caso de que se encuentre presente un doble enlace, uno de R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup> se encuentra ausente, y en el caso de que se encuentre presente un enlace sencillo en el Anillo B, el hidrógeno en C5 se encuentra en la posición *alfa* o *beta*.

45

En determinadas realizaciones, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable, p.ej., una sal de sodio, potasio, amonio o calcio. En determinadas realizaciones, el compuesto es una sal de sodio. En determinadas realizaciones, el compuesto es una sal de adición de ácido, p.ej., una sal hidrocioruro, hidrobromuro, benzoato, mesilato o besilato.

50

Se encuentran contemplado que compuestos de fórmula (I), en determinadas realizaciones, actúan como moduladores de GABA.

Grupo R<sup>1</sup>

Tal como se indica en la presente memoria, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

*Grupo R<sup>2</sup>*

5

Tal como se ha indicado de manera general anteriormente, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

*Grupo R<sup>3</sup>*

10 R<sup>3</sup> es -CHF<sub>2</sub>,-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es difluorometilo, metoximetilo o etoximetilo. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es metoximetilo o etoximetilo. En determinadas realizaciones, R<sup>3</sup> es difluorometilo.

*Grupo R<sup>3</sup>*

15

Tal como se ha definido anteriormente, R<sup>3</sup> es H.

*Grupos R<sup>4</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup>*

20 Tal como se ha definido de manera general anteriormente, R<sup>4</sup> es H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

25 En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es H, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, o alquino sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es H, -CH<sub>3</sub> o etinilo.

En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es H.

30

Tal como se ha definido de manera general anteriormente, cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es independientemente hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, con la condición de que en caso de encontrarse presente un doble enlace en el anillo B, uno de R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup> se encuentra ausente, y en el caso de que un enlace sencillo se encuentre presente en el anillo B, el hidrógeno en C5 se encontrará en la posición *alfa* o *beta*.

35

Tal como se ha definido de manera general anteriormente, en donde ----- representa independientemente un enlace sencillo o doble, en el caso de que se encuentre presente un doble enlace en el anillo B, uno de R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup> se encuentra ausente, y con la condición de que se encuentre presente un enlace sencillo en el anillo B, el hidrógeno en C5 se encuentra en la posición *alfa* o *beta*. En determinadas realizaciones, la línea discontinua ----- entre C5 y C6 representa un enlace sencillo, y el hidrógeno en la posición 5 se encuentra en la conformación 5 $\alpha$ . En determinadas realizaciones, la línea discontinua ----- entre C5 y C6 representa un enlace sencillo, y el hidrógeno en la posición 5 se encuentra en la conformación 5 $\beta$ . En determinadas realizaciones, la línea discontinua ----- entre C5 y C6 representa un doble enlace.

40

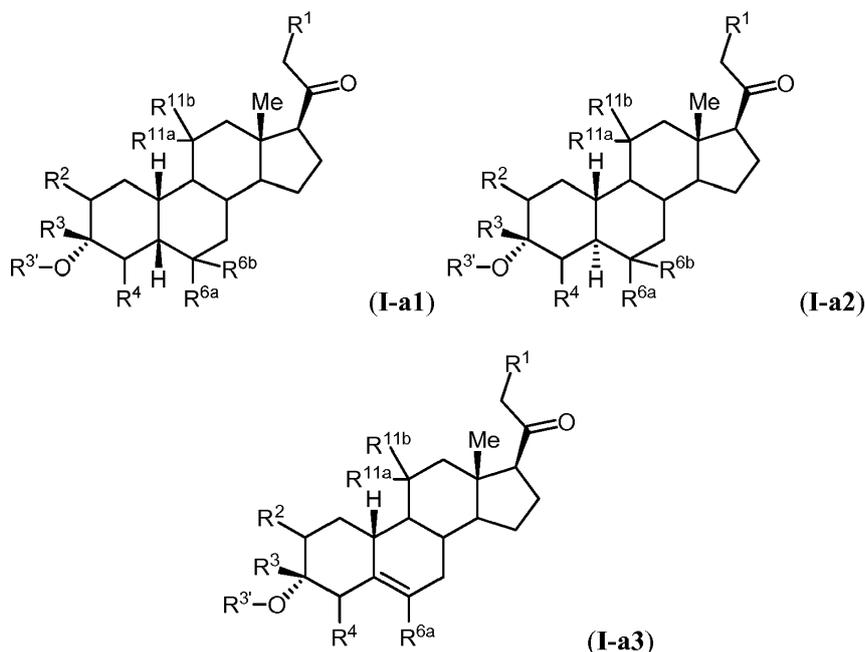
45 En determinadas realizaciones, en las que ----- representa un enlace sencillo, tanto R<sup>6a</sup> como R<sup>6b</sup> son hidrógenos.

En determinadas realizaciones, en las que ----- representa un doble enlace, R<sup>6a</sup> es hidrógeno.

50 En determinadas realizaciones, por lo menos uno de R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, cada uno de R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> es H.

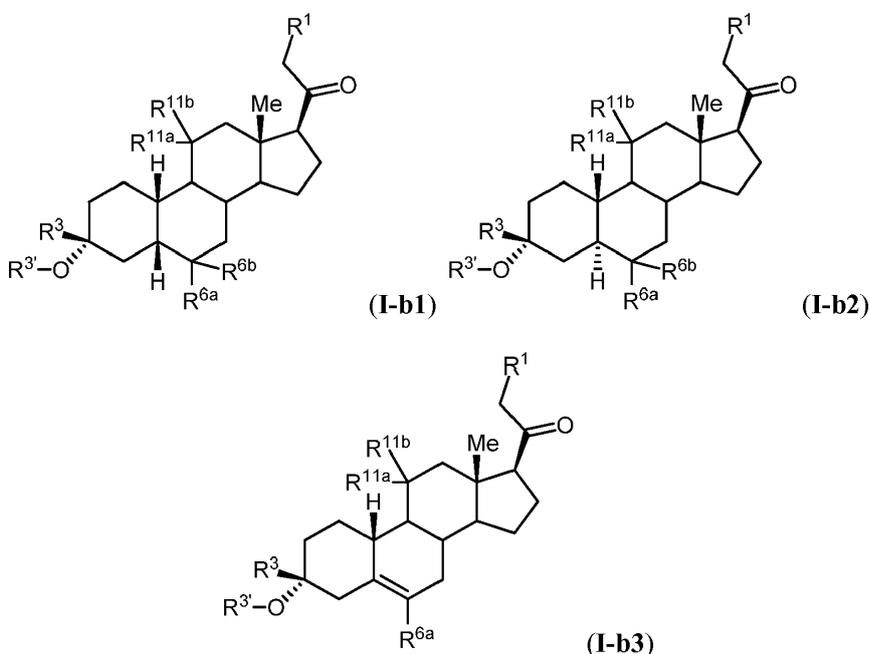
*Realizaciones adicionales de fórmula (I)*

55 Diversas combinaciones de las realizaciones anteriores se encuentran adicionalmente contempladas en la presente memoria. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (I-a1), (I-a2) o (I-a3):



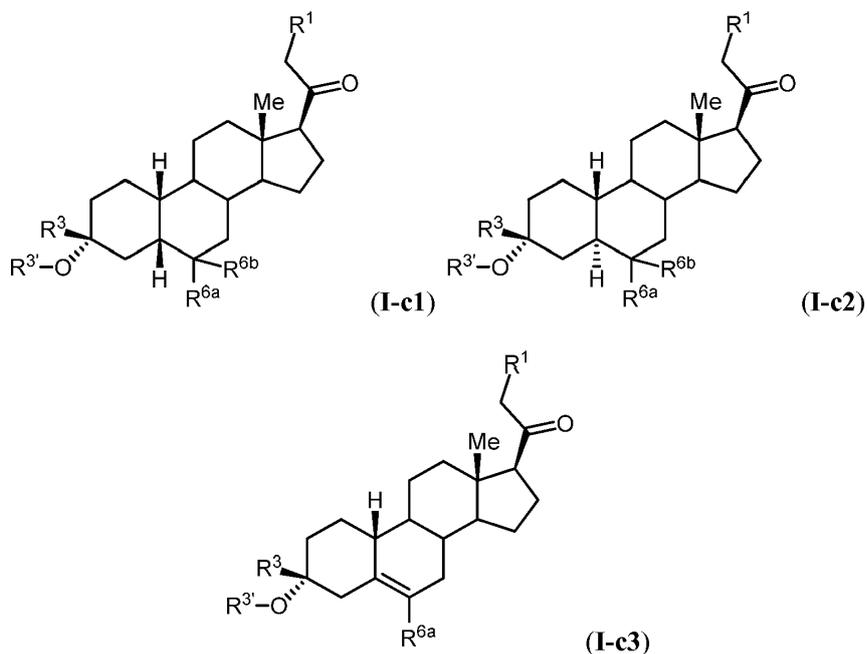
5 O una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos. R<sup>1</sup> es hidrógeno. R<sup>2</sup> es hidrógeno. R<sup>3</sup> es tal como se define en las reivindicaciones. R<sup>3</sup> es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R<sup>4</sup> es hidrógeno. Tanto R<sup>6a</sup> como R<sup>6b</sup> son hidrógenos. Tanto R<sup>11a</sup> como R<sup>11b</sup> son hidrógenos.

10 En determinadas realizaciones, en las que R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógenos, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (I-b1), (I-b2) o (I-b3):



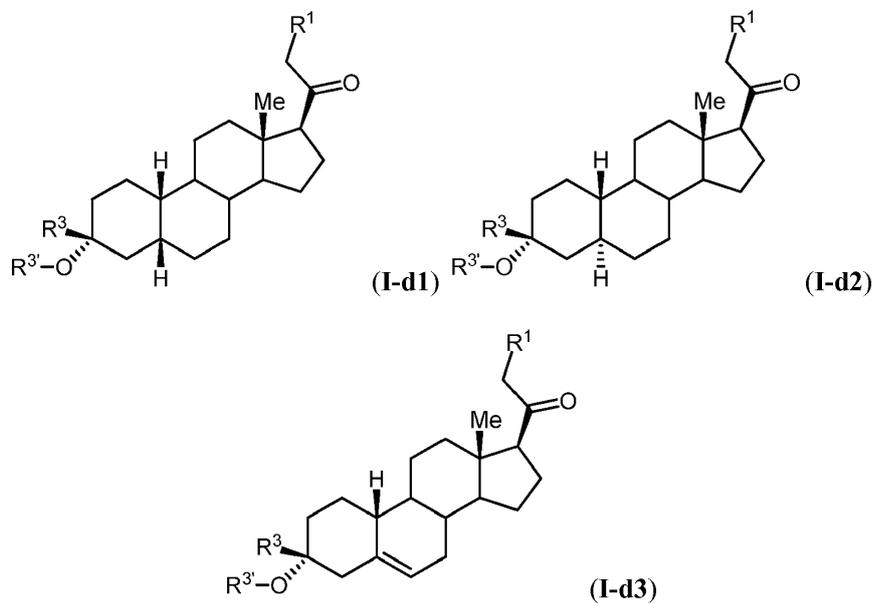
15 O una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos. R<sup>1</sup> es hidrógeno. R<sup>3</sup> es tal como se define en las reivindicaciones. R<sup>3</sup> es hidrógeno. Tanto R<sup>6a</sup> como R<sup>6b</sup> son hidrógenos. Tanto R<sup>11a</sup> como R<sup>11b</sup> son hidrógenos.

20 En determinadas realizaciones, en las que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> son hidrógenos, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (I-c1), (I-c2) o (I-c3):



5 o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación del mismo. R<sup>1</sup> es hidrógeno. R<sup>3</sup> es tal como se define en las reivindicaciones. R<sup>3</sup> es hidrógeno. Tanto R<sup>6a</sup> como R<sup>6b</sup> son hidrógenos.

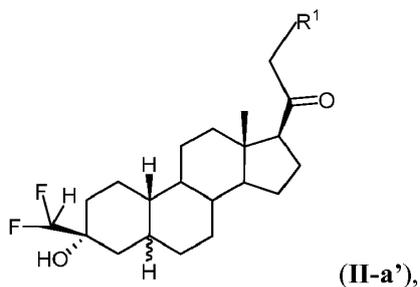
10 En determinadas realizaciones, en las que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> son hidrógenos, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (I-d1), (I-d2) o (I-d3):



15 o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos. R<sup>1</sup> es hidrógeno. R<sup>3</sup> es tal como se define en las reivindicaciones.

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno.

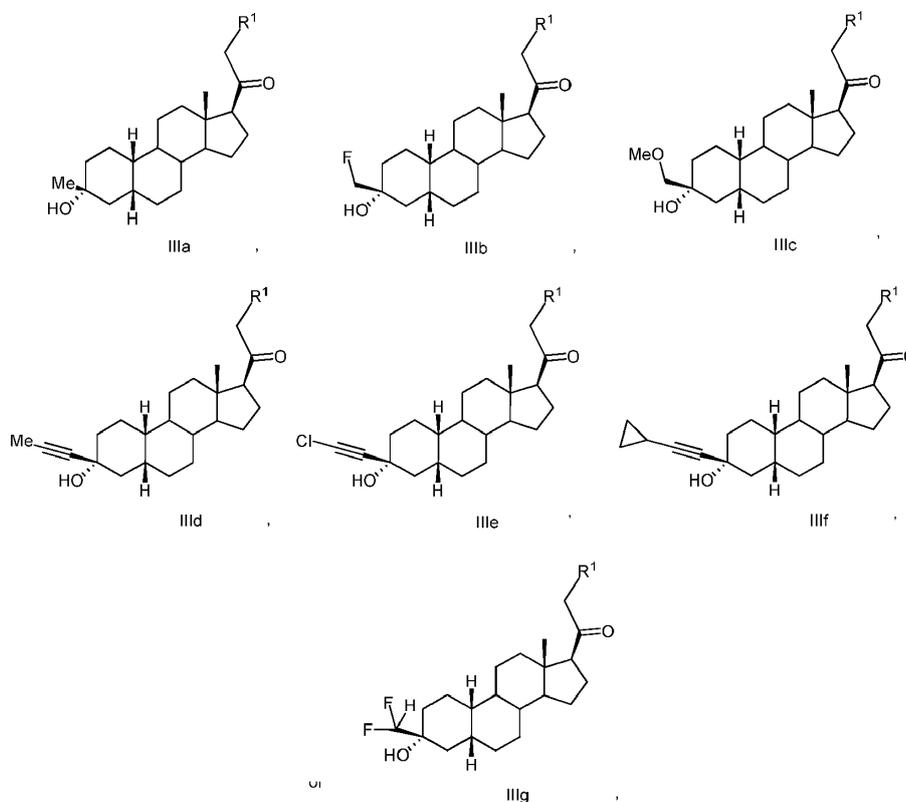
Se consideran adicionalmente realizaciones adicionales de fórmula (I) en la presente memoria. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) presenta la fórmula a continuación:



5 o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero, variante isotópica o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de cualquiera de las fórmulas IIIc y IIIg, fórmulas IIIa, IIIb y IIId-f son compuestos de referencia:

10

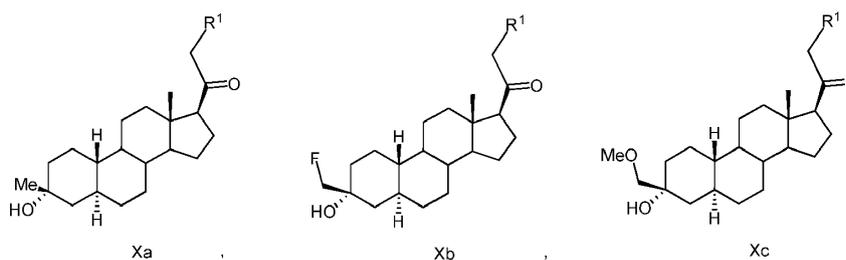


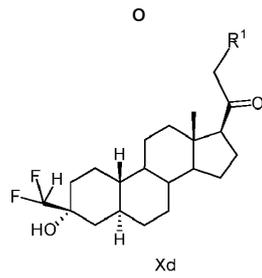
15

o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una combinación de los mismos.

20

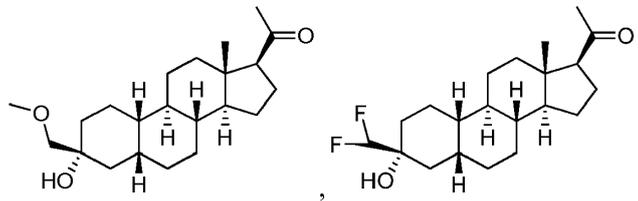
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de cualquiera de las fórmulas Xc y Xd siguientes, siendo Xa y Xb compuestos de referencia:



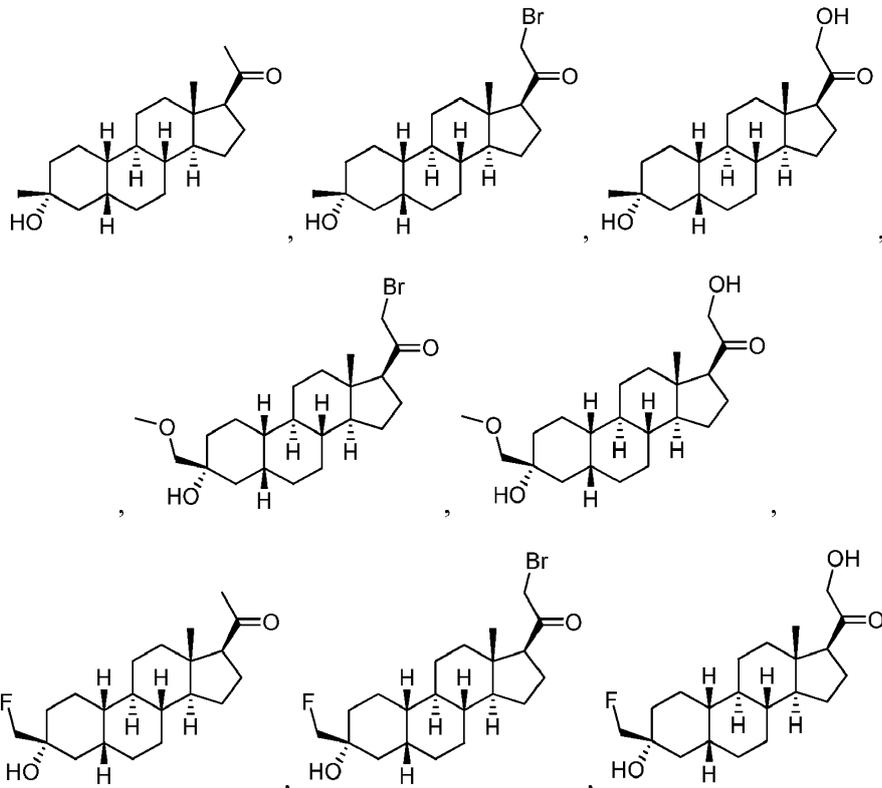


5 o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, tautómero o variante isotópica farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una combinación de los mismos.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de cualquiera de los compuestos siguientes, o una sal, solvato, estereoisómeros, tautómero, variante isotópica, N-óxido de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una combinación de los mismos:

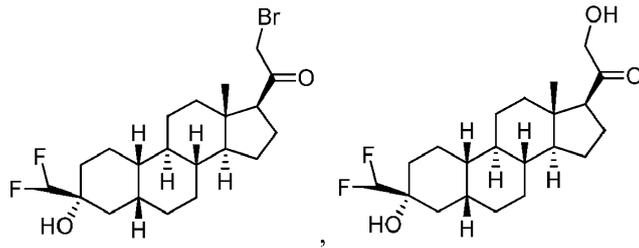


también se dan a conocer los compuestos de referencia a continuación:

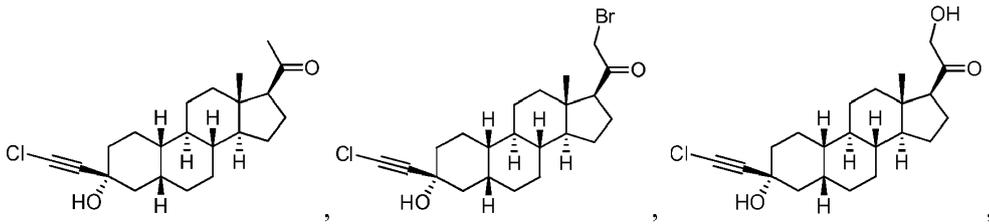


15

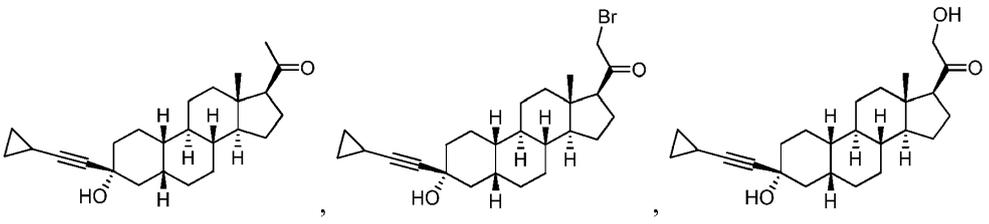
20



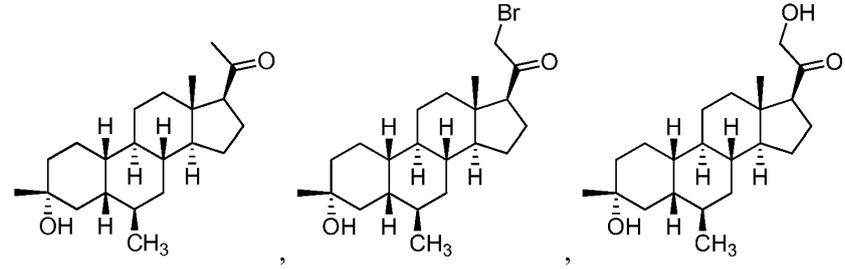
,



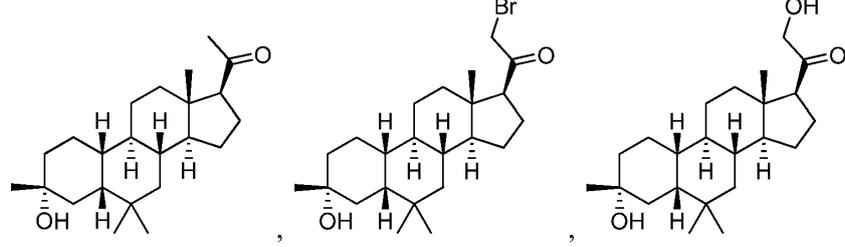
,



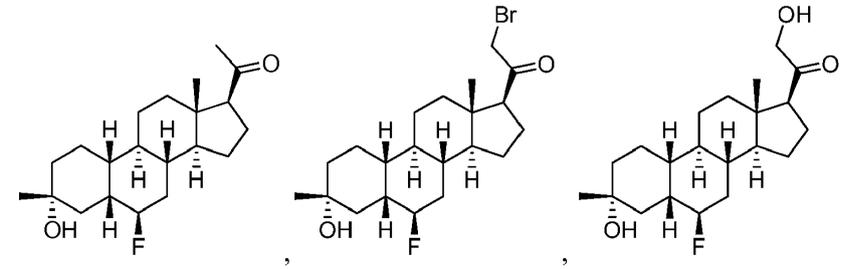
,



,



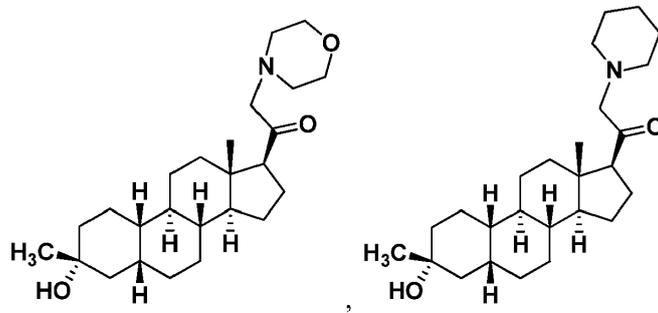
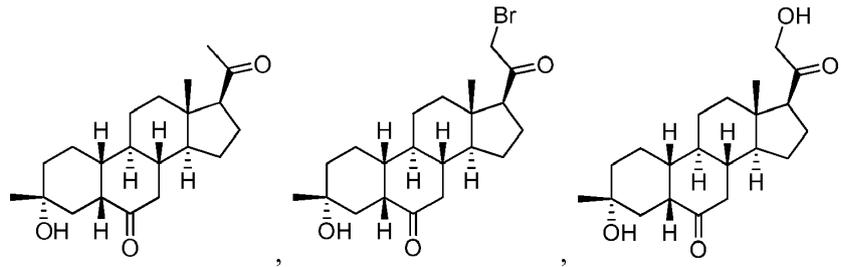
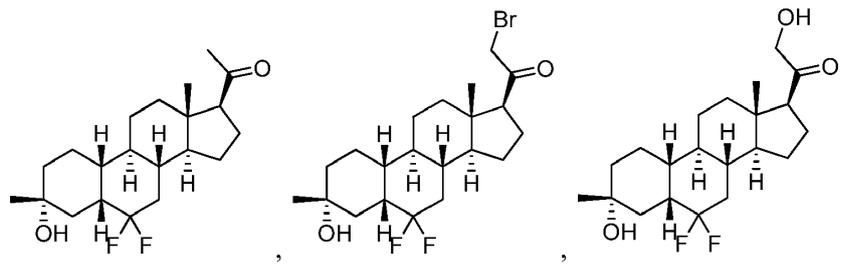
,



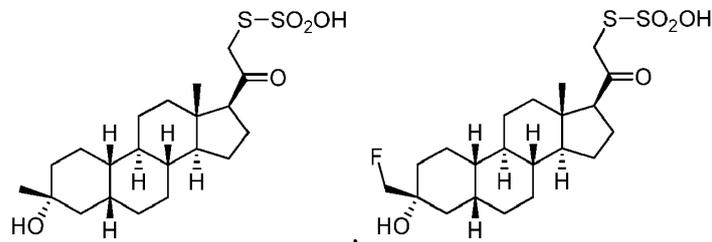
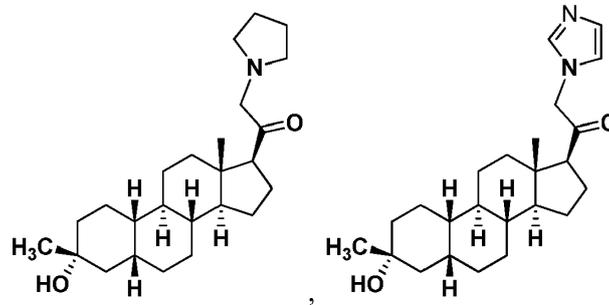
,

5

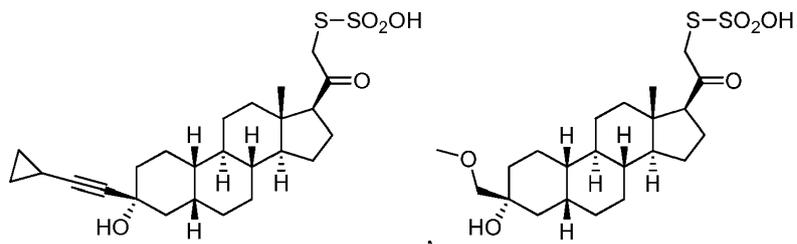
10

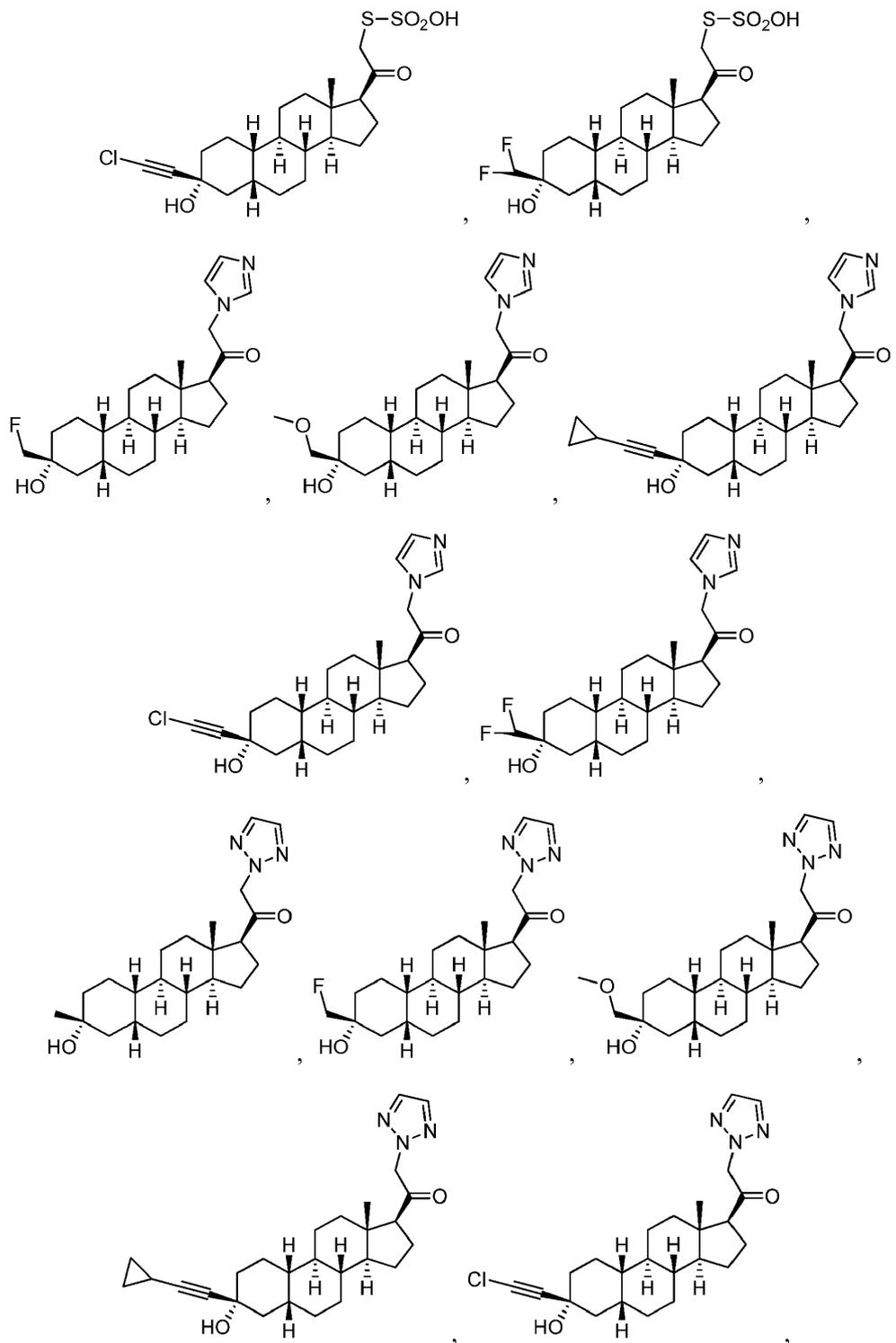


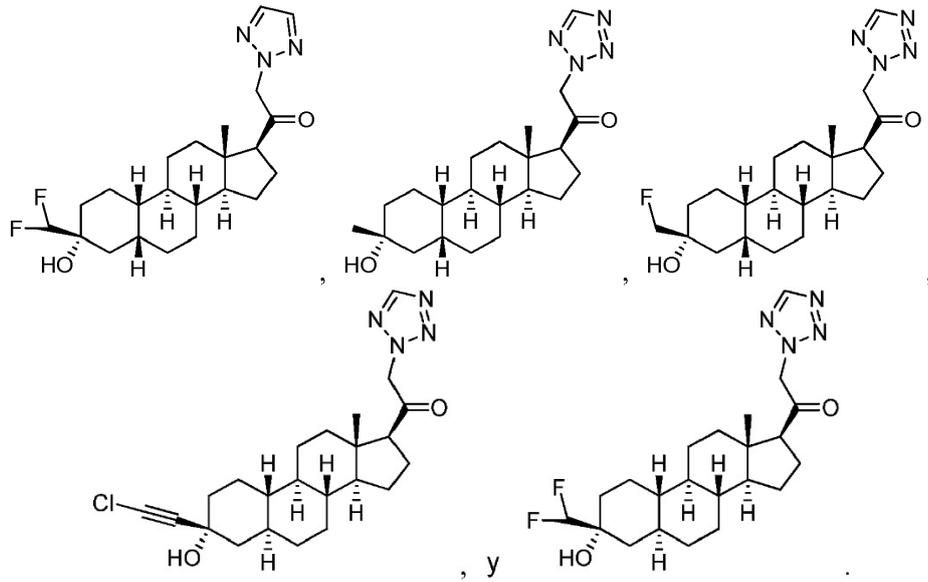
5



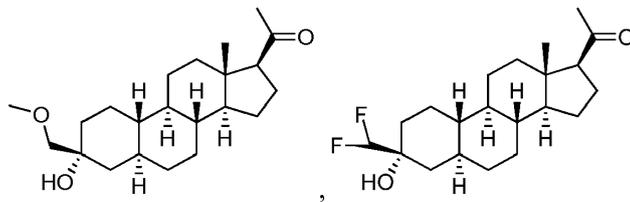
10



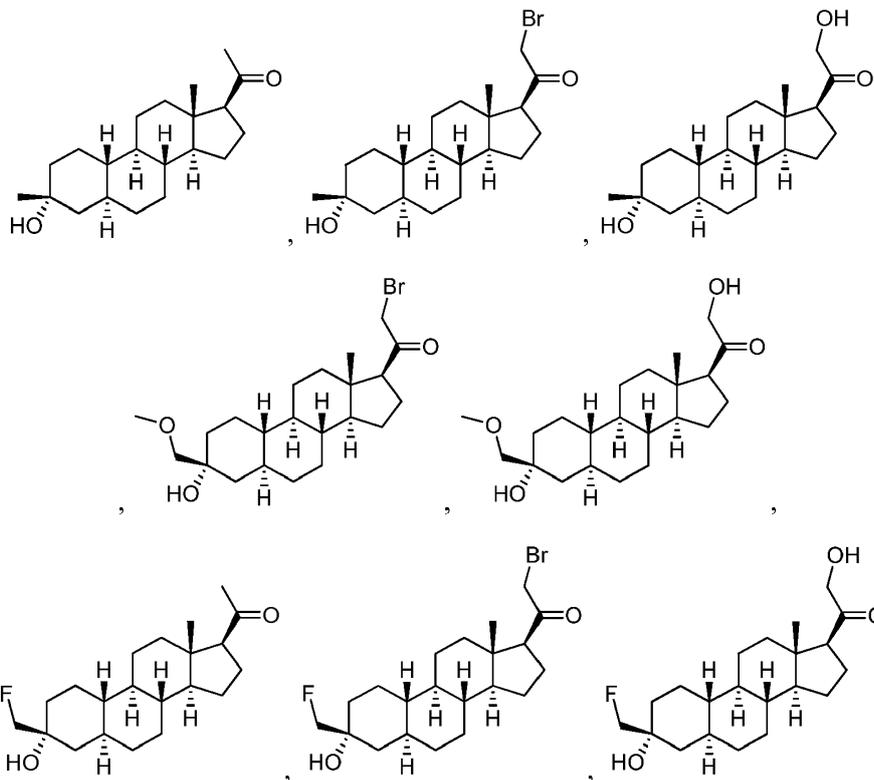




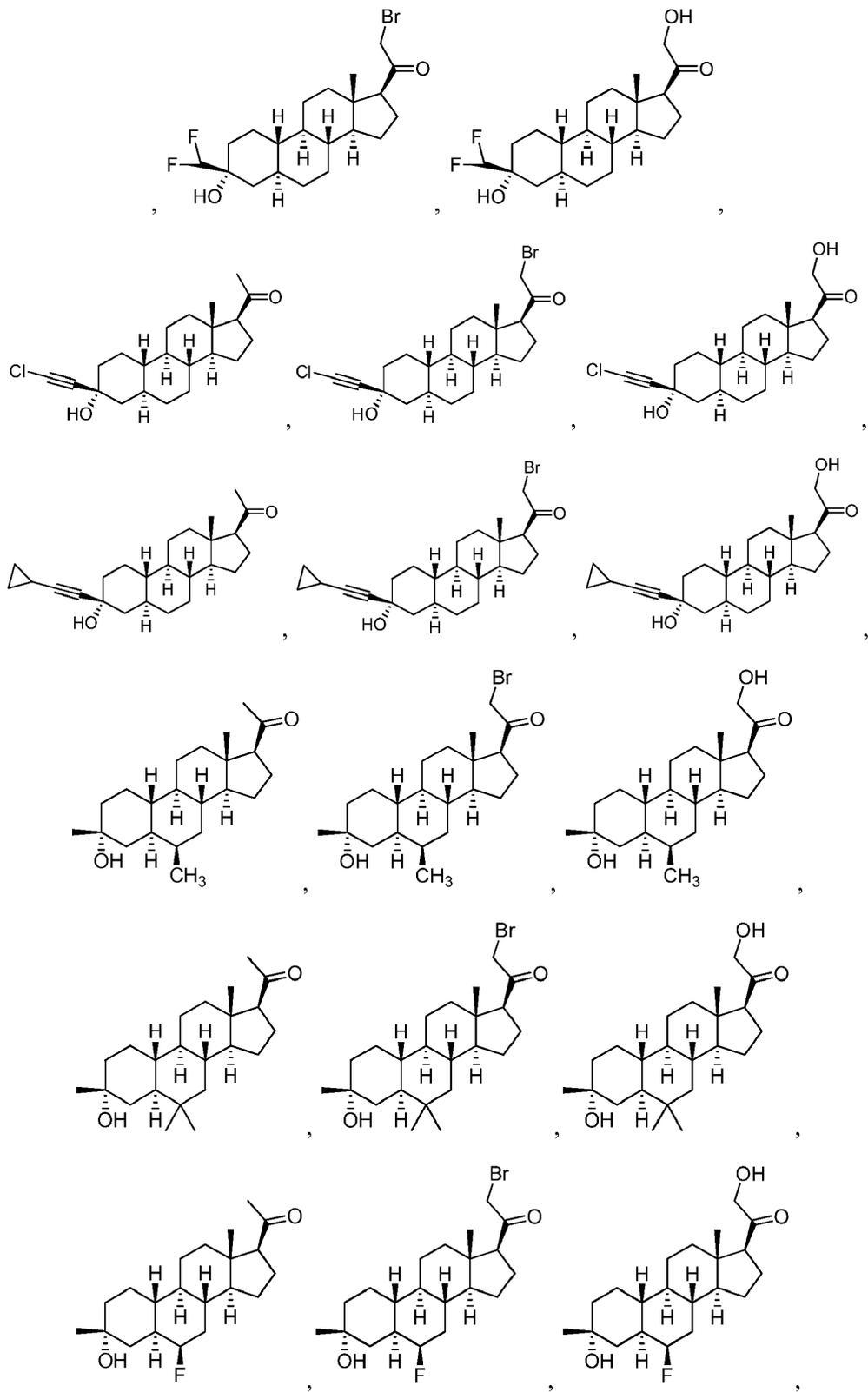
5 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de cualquiera de los compuestos siguientes, o una sal, solvato, estereoisómeros, tautómero, variante isotópica, N-óxido de los mismos farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos:

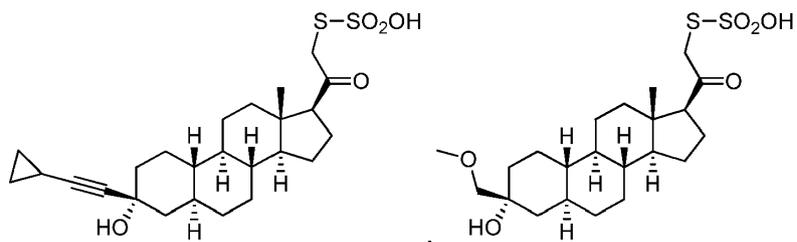
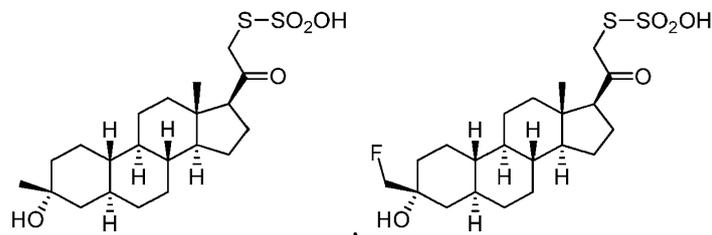
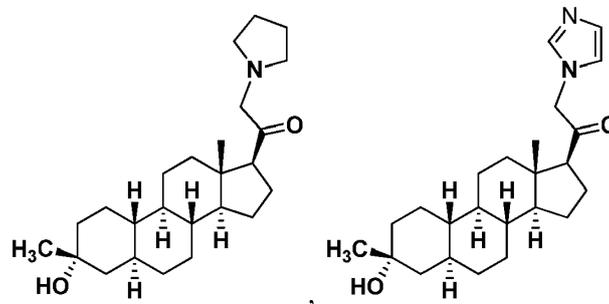
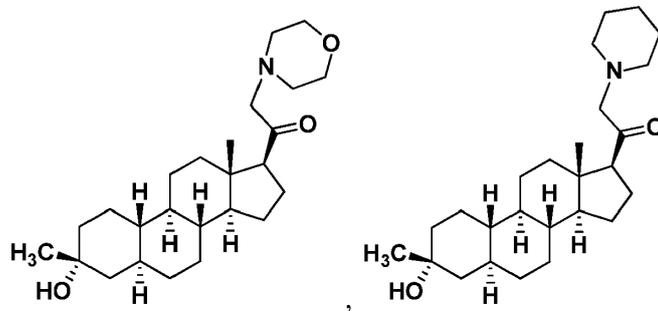
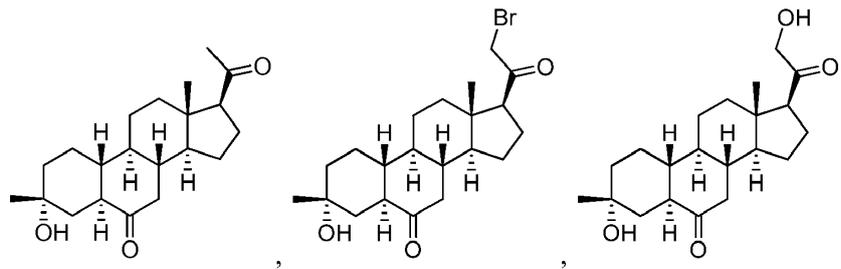
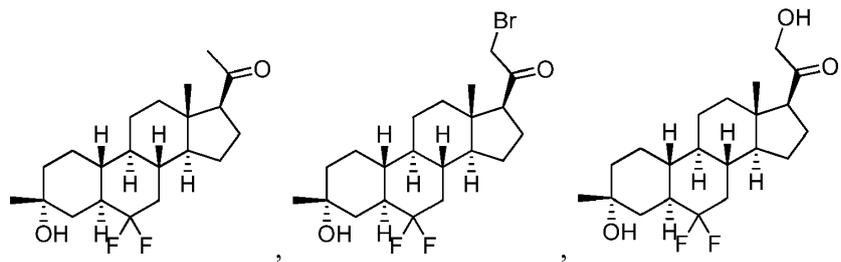


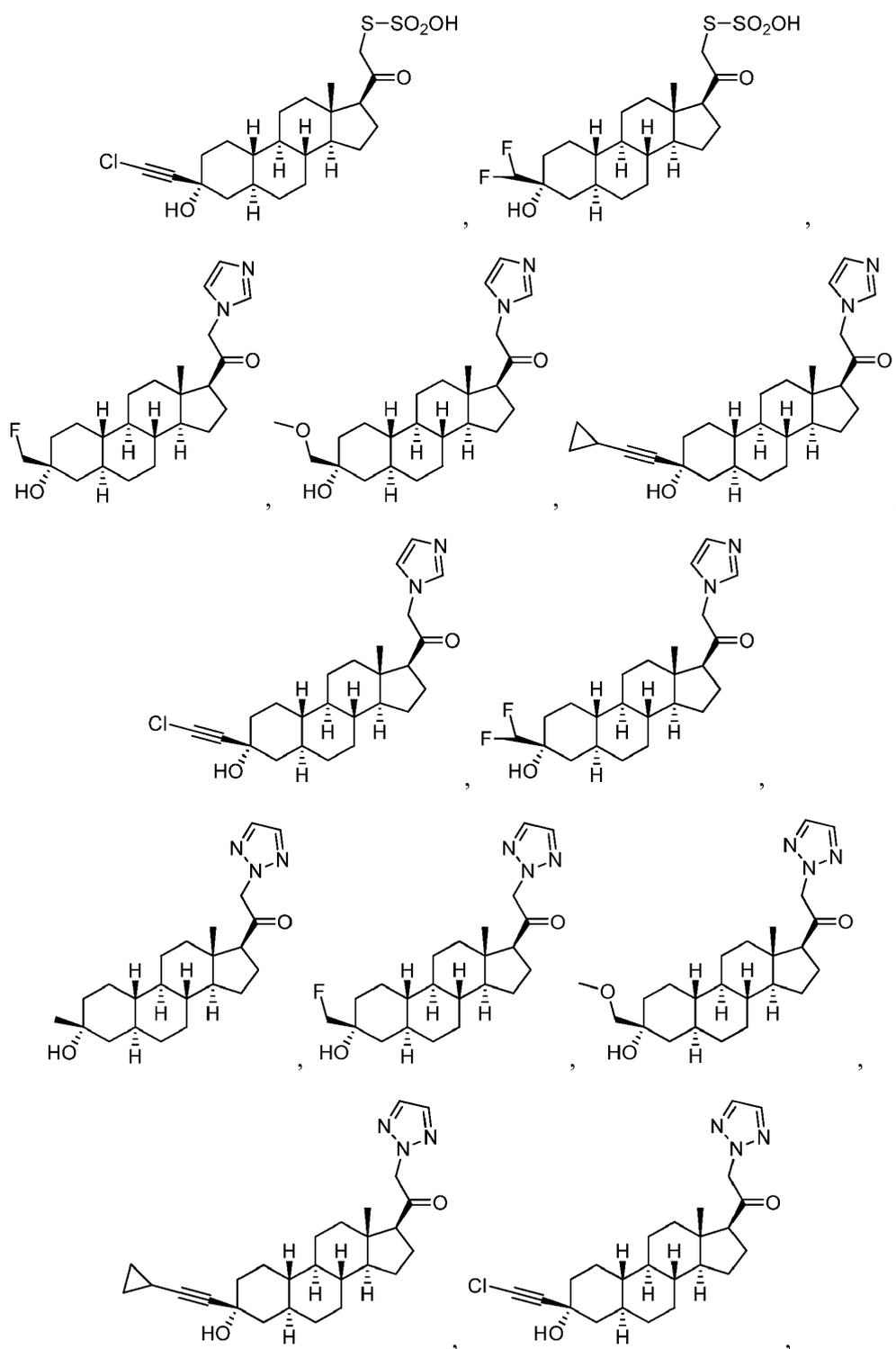
10 también se dan a conocer los compuestos de referencia a continuación:

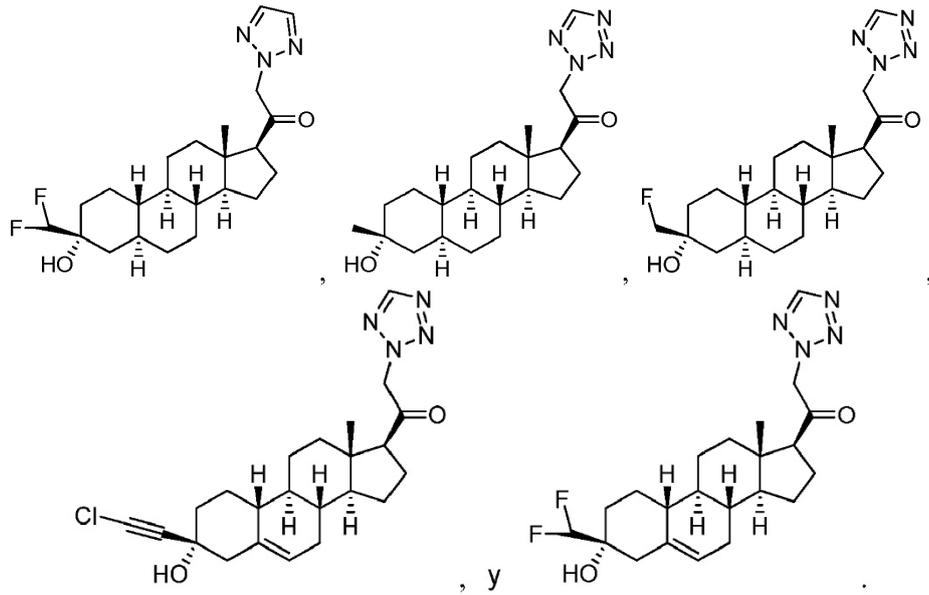


15

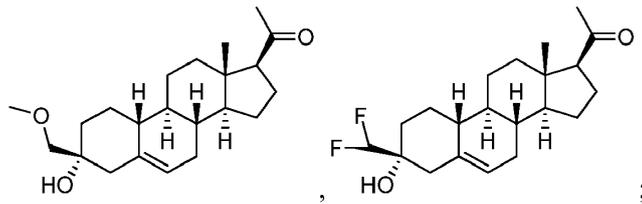




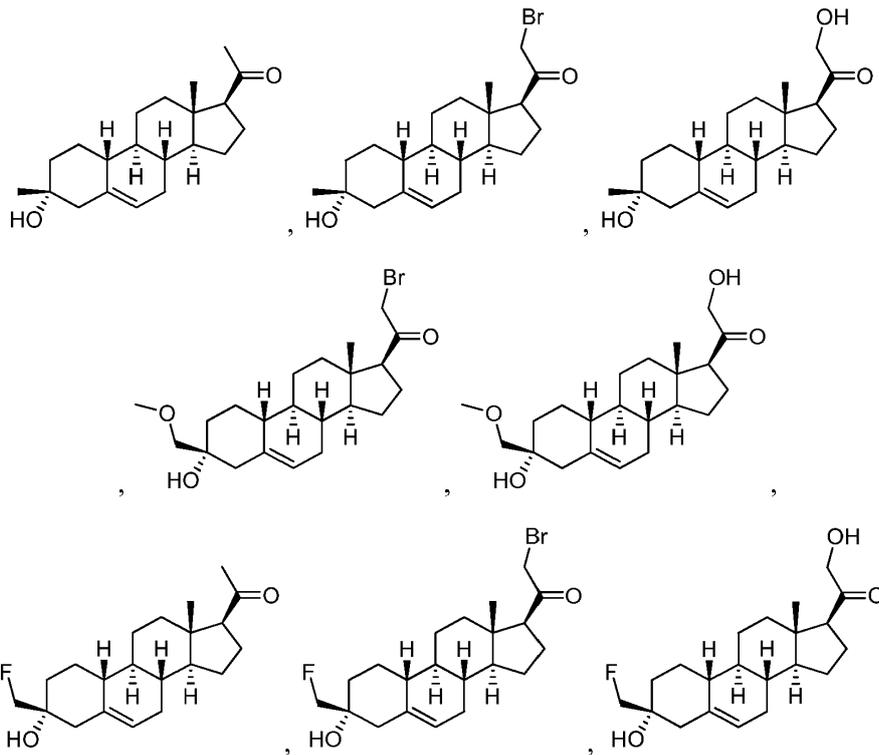




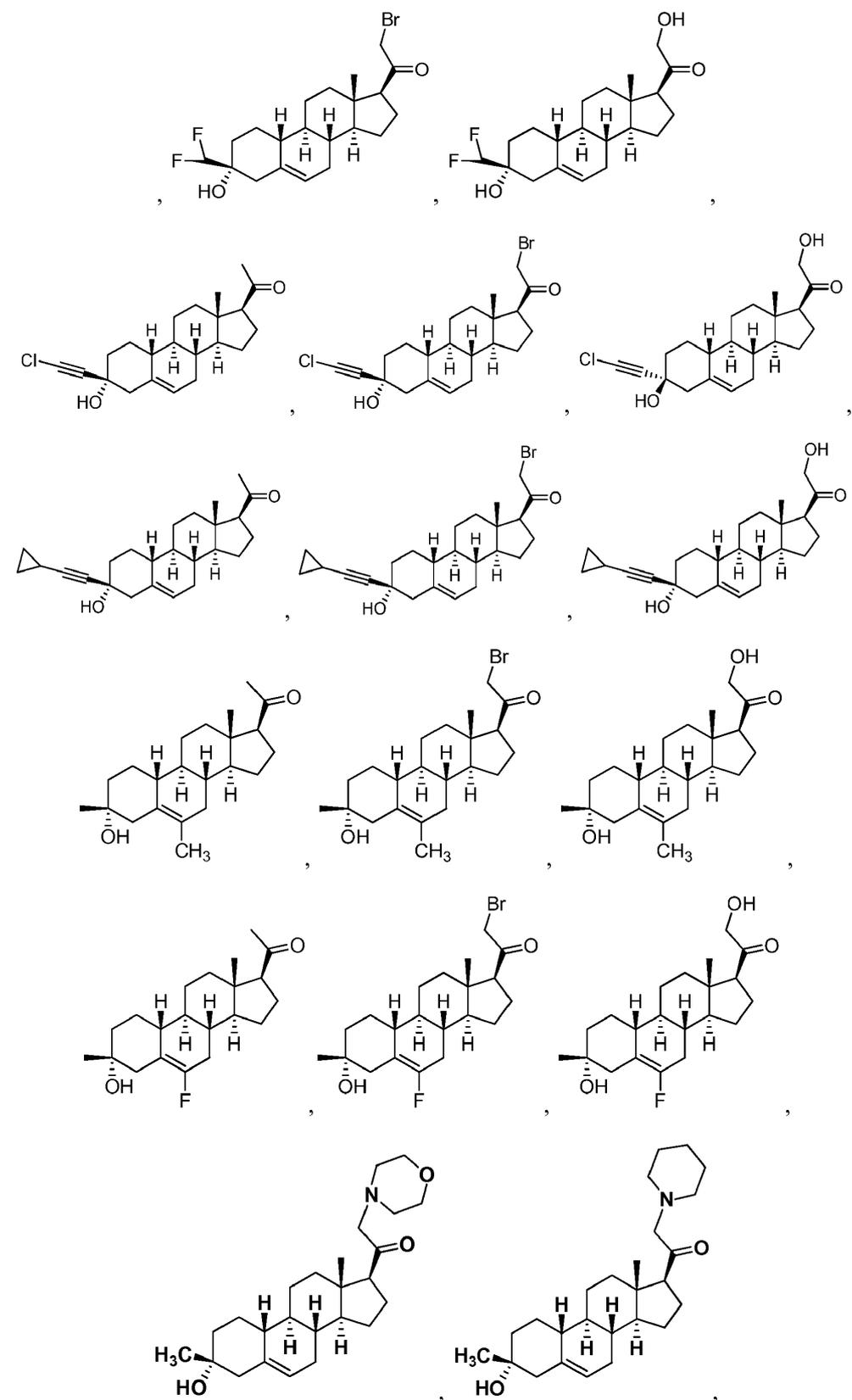
5 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de cualquiera de los compuestos siguientes, o una sal, solvato, estereoisómeros, tautómero, variante isotópica, N-óxido de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una combinación de los mismos:

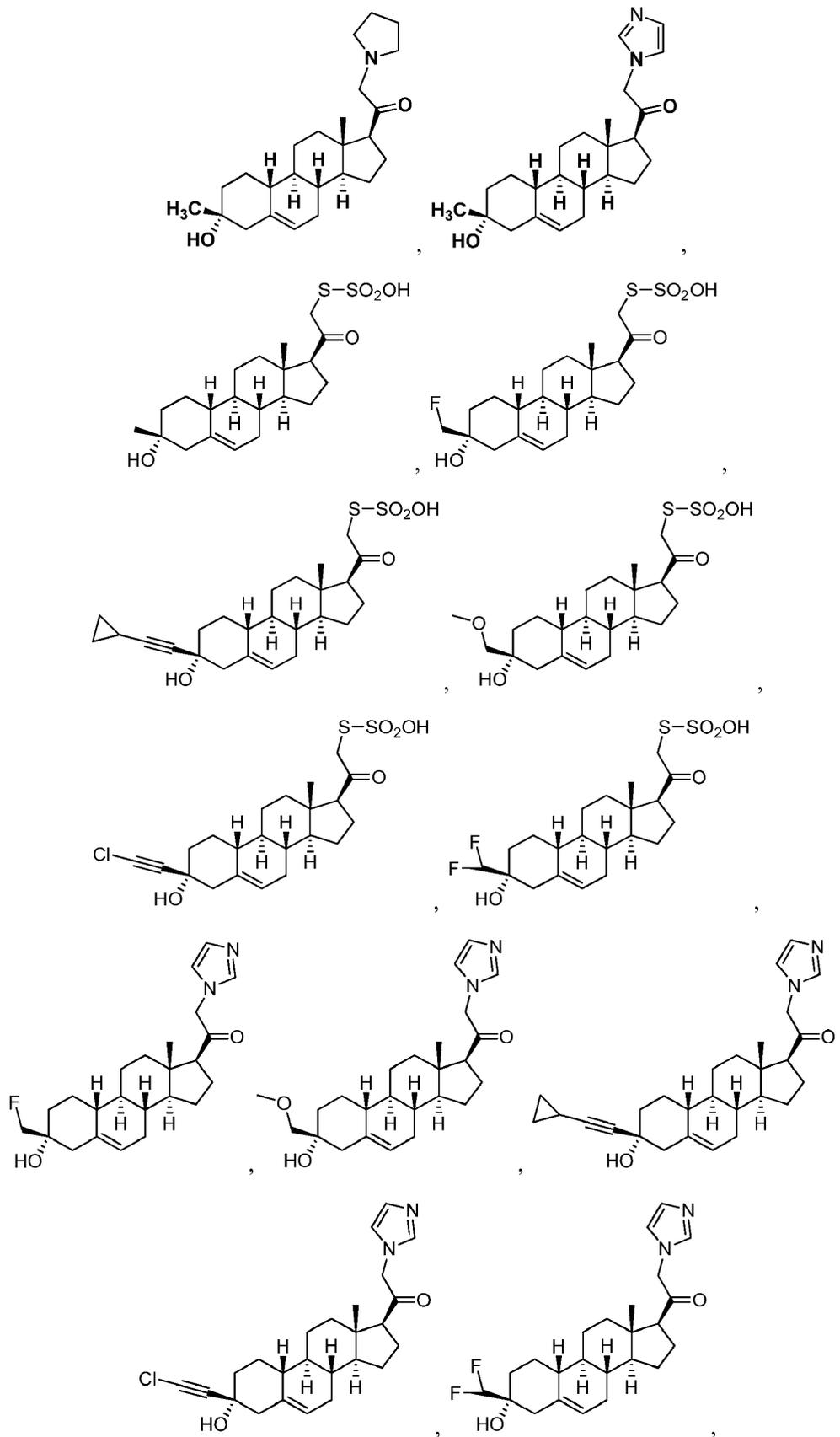


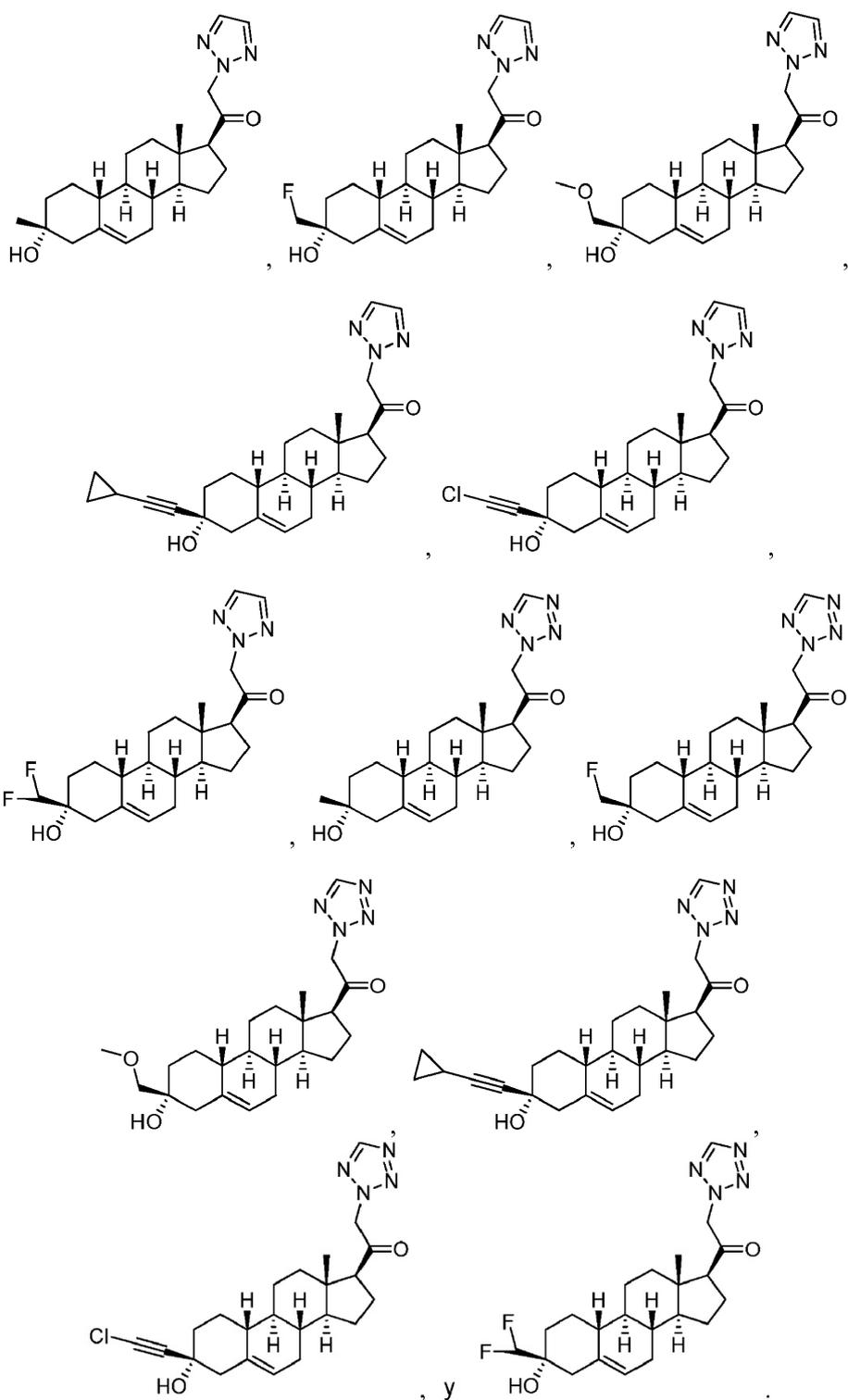
10 también se dan a conocer los compuestos de referencia a continuación:



15







5

10 *Composiciones farmacéuticas*

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz del compuesto. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica  
 15 comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad profilácticamente eficaz del compuesto.

En caso de utilizarse como farmacéuticos, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administran

típicamente en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida de la técnica farmacéutica y comprenden por lo menos un compuesto activo.

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

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

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

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

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también pueden administrarse crónicamente ("administración crónica"). La administración crónica se refiere a la administración de un compuesto o composición farmacéutica del mismo durante un periodo de tiempo prolongado, p.ej., 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, la administración crónica está destinada a proporcionar un nivel constante del compuesto en la sangre, p.ej., dentro de la ventana terapéutica durante el periodo de tiempo prolongado.

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

30 Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, saborizantes y similares. Entre las formas sólidas pueden incluirse, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes, o compuestos de una naturaleza similar: un ligante, tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa; un agente desintegrante, tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio; un glidante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina, o un agente saborizante, tal como piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

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

40 Las composiciones transdérmicas típicamente se formulan como pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos, generalmente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% en peso, y más preferentemente entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 15% en peso. Al formularse en una pomada, los ingredientes activos típicamente se combinan con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite-en-agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para potenciar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. La totalidad de tales formulaciones transdérmicas e ingredientes conocidos están incluidos dentro del alcance proporcionado en la presente memoria.

45 50 55 60 65 Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden administrarse mediante un dispositivo

transdérmico. De acuerdo con lo anterior, la administración transdérmica puede llevarse a cabo utilizando un parche, de tipo reservorio o de tipo membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

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

10 Los componentes anteriormente indicados para las composiciones administrables por vía oral, inyectables o tópicamente administrables son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares se proporcionan en Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 21a edición, 2005; Editor: Lippincott Williams & Wilkins.

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

20 La presente invención se refiere además 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 las  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ - ciclodextrinas que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa con enlace  $\alpha$ 1,4, respectivamente, que comprenden opcionalmente uno o más sustituyentes en las fracciones sacáridas unidas, que incluyen, aunque sin limitarse a ellas, la sustitución metilada, hidroxialquilada, acilada y sulfoalquil-éter. En determinadas realizaciones, la ciclodextrina es una sulfoalquil-éter  $\beta$ -ciclodextrina, p.ej., la sulfobutil-éter  $\beta$ -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Ver, p.ej., la patente n° US 5.376.645. En  
25 determinadas realizaciones, la formulación comprende hexapropil- $\beta$ -ciclodextrina (p.ej., al 10-50% en agua).

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

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

40 *Formulación ejemplar 1 - tabletas:* Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 240 a 270 mg (80 a 90 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

*Formulación ejemplar 2 - cápsulas:* Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de unos polvos secos con un diluyente almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se utiliza para llenar cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo en cada cápsula).

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

*Formulación ejemplar 4 - comprimidos:* Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 450 a 900 mg (150 a 300 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

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

60 *Formulación ejemplar 6 - tabletas:* Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 90 a 150 mg (30 a 50 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

65 *Formulación ejemplar 7 - tabletas:* Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Como lubricante se añade

una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 30 a 90 mg (10 a 30 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

5 *Formulación ejemplar 8 - tabletas:* Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 0,3 a 30 mg (0,1 a 10 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

10 *Formulación ejemplar 9 - tabletas:* Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 150 a 240 mg (50 a 80 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

15 *Formulación ejemplar 10 - tabletas:* Puede mezclarse un compuesto de la presente invención en forma de unos polvos secos con un ligante de gelatina seca en una proporción en peso de aproximadamente 1:2. Como lubricante se añade una cantidad menor de estearato de magnesio. La mezcla se forma en comprimidos de 270 a 450 mg (90 a 150 mg de compuesto activo en cada comprimido) en una tableteadora.

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

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

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

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

#### *Métodos de utilización y tratamiento*

45 Algunos estudios anteriores (ver, p.ej., Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423, 1987) demuestran que determinados esteroides 3 $\alpha$ -hidroxilados son órdenes de magnitud más potentes del CRG que lo informado por otros (ver, p.ej., 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. enseñan que los esteroides 3 $\alpha$ -hidroxilados-5-reducidos sólo son capaces de niveles mucho más bajos de eficacia. Actualmente los datos experimentales in vitro e in vivo han demostrado que la elevada potencia de estos esteroides permite que resulten terapéuticamente útiles en la modulación de la excitabilidad cerebral mediante el CRG (ver, p.ej., Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423, 1987; Wieland et al., *Psychopharmacology* 118(1):65-71, 1995).

55 Diversos esteroides sintéticos también se han preparado como esteroides neuroactivos. Ver, por ejemplo, la patente US nº 5.232.917, que da a conocer compuestos esteroides neuroactivos útiles en el tratamiento de estrés, ansiedad, insomnio, trastornos convulsivos y trastornos del humor, que son susceptibles a agentes activos en el CRG, tales como la depresión, de una manera terapéuticamente beneficiosa. Además, se ha demostrado anteriormente que estos esteroides interactúan en un sitio único en el CRG, que es diferente de otros sitios de interacción conocidos (p.ej., barbitúricos, benzodiazepinas y GABA), en donde se han inducido anteriormente efectos terapéuticamente beneficiosos sobre el estrés, ansiedad, sueño, trastornos del humor y trastornos convulsivos (ver, p.ej., 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, New York (1985), páginas 123 a 147; Lloyd, K.G. y Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs," in *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, N.Y. páginas 183 a 195, 1987, y Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423, 1987. Estos compuestos resultan deseables por su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

65

De acuerdo con lo anterior, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria encuentran utilidad como terapéuticos para evitar y/o tratar las condiciones del SNC en mamíferos, incluyendo seres humanos y mamíferos no humanos. De esta manera, y tal como se ha indicado anteriormente, la presente invención incluye en su alcance, y se extiende a, los métodos indicados de tratamiento, así como los compuestos para dichos métodos, y a la utilización de dicho compuesto para la preparación de medicamentos útiles para dichos métodos.

En un aspecto, se encuentran contemplados compuestos de la presente invención como agentes terapéuticos, p.ej. Para el tratamiento de condiciones del SNC en mamíferos, tales como para el tratamiento de insomnio, depresión, trastornos del humor, trastornos convulsivos, trastornos de la memoria, trastornos de la atención, trastornos de ansiedad (p.ej., estrés), trastorno bipolar (p.ej., I y/o II), esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, trastornos del humor, trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad, psicosis, trastornos compulsivos, trastorno de estrés post-traumático (TEPT), trastorno del espectro autista (TEA), distimia (depresión leve), trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), dolor (p.ej., un síndrome o trastorno de dolor, p.ej., dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático), trastornos del sueño, trastornos de la memoria, demencia, enfermedad de Alzheimer, un trastorno convulsivo (p.ej., epilepsia), lesión cerebral traumática, ictus, trastornos adictivos (p.ej., adicción a opiáceos, cocaína y/o alcohol), autismo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, síndrome de Rett, síndromes de abstinencia o tinitus. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención resultan útiles en el tratamiento de depresión, ansiedad, trastornos del humor, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, lesión cerebral traumática, ictus, epilepsia y esquizofrenia.

En otro aspecto, se proporciona una o más composiciones farmacéuticas indicadas en la presente memoria para la utilización en un método de tratamiento de un mamífero susceptible de, o que sufre de, una condición asociada a la excitabilidad cerebral.

En todavía otro aspecto, se proporciona la utilización de un compuesto de la presente invención como farmacéutico, p.ej., especialmente en el tratamiento o la prevención de las condiciones y enfermedades anteriormente indicadas.

En todavía otro aspecto, se proporciona un método de preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una de las condiciones y enfermedades anteriormente indicadas.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o la composición farmacéutica del mismo para la utilización en un método de prevención, tratamiento, mejora o control de una enfermedad o condición, que comprende administrar en un sujeto que necesita dicha prevención, tratamiento, mejora o gestión, una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una utilización de compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad o condición asociada a la excitabilidad cerebral. En una realización, la enfermedad o condición se selecciona de depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos del sueño, trastornos de la memoria y trastornos del humor.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o composición del mismo para la utilización en un método de tratamiento de un mamífero, p.ej., un ser humano, para tratar una enfermedad asociada a la excitabilidad cerebral.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. Tal como se entiende generalmente en la presente memoria, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse como agente activo único o pueden administrarse en combinación con otros agentes. La administración en combinación puede realizarse mediante cualquier técnica que resulte evidente al experto en la materia, incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, concurrente y alternante.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de la presente invención, o composición de mismo, para la preparación de un medicamento destinado a tratar una enfermedad o condición asociada al SNC de un sujeto. En determinadas realizaciones, la enfermedad o condición se selecciona de: trastornos del sueño, trastornos del humor, insomnio, ansiedad, depresión, LCT, estrés y epilepsia.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un método de modulación in vitro de complejo de receptor de GABA<sub>A</sub>-ionóforo de cloro en un sujeto mediante la unión al sitio neuroesteroide en dicho complejo, que comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz para modular dicho complejo de un compuesto de la presente invención.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un método para modular el complejo de receptor de GABA<sub>A</sub>-inóforo de cloro en un sujeto mediante la unión al sitio neuroesteroide en dicho complejo, que comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz para modular dicho complejo de un compuesto de la presente invención.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo para la utilización en un método de tratamiento o prevención del estrés o ansiedad en un sujeto.

5 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo para la utilización en un método de alivio o prevención de la actividad convulsiva en un sujeto.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo para la utilización en un método de alivio o prevención del insomnio en un sujeto.

10 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo para la utilización en un método de inducción del sueño y el mantenimiento sustancial del nivel de sueño REM que se observa en el sueño normal, en el que no se induce un insomnio de rebote sustancial.

15 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo para la utilización en un método de alivio o prevención de SPM o DPN en un sujeto.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo para la utilización en un método de tratamiento o prevención de trastornos del humor en un sujeto.

20 En determinadas realizaciones, el trastorno del humor es la depresión.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para la utilización en un método de inducción de anestesia en un sujeto. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones, el compuesto es un 3-éster o 3-diéster farmacéuticamente aceptable de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, propiónico, maleico, fumárico, ascórbico, pimérico, succínico, glutárico, bis-metilén-salicílico, metanosulfónico, etano-disulfónico, oxálico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, itacónico, glicólico,  $\gamma$ -aminobenzoico, aspártico, glutámico,  $\gamma$ -aminobutírico,  $\alpha$ -(2-hidroxi-etilamino)-propiónico, glicina y otros  $\alpha$ -aminoácidos, ácidos fosfórico, sulfúrico, glucurónico y 1-metil-1,4-dihidronicotínico.

30 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para la utilización en un método de potenciación de cognición o tratamiento de un trastorno de la memoria. En determinadas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el trastorno es el síndrome de Rett.

35 En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para la utilización en un método de tratamiento de los trastornos de atención. En determinadas realizaciones, el trastorno de la atención es el TDAH.

40 En determinadas realizaciones, el compuesto se administra en el sujeto crónicamente. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra en el sujeto por vía oral.

### Ejemplos

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

50 En los ejemplos a continuación, sólo los compuestos 14b, 9a, 52b y 65a son compuestos según la presente invención. Todos los demás compuestos dados a conocer en la presente memoria son intermediarios o se han dado a conocer con fines comparativos.

### *Materiales y métodos*

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

65 Además, tal como resultará evidente para el experto en la materia, pueden resultar necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la

protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley, New York, 1991, y referencias citadas en la misma.

5 Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándares conocidos. Entre dichos procedimientos se incluyen (aunque sin limitarse a ellos), la recristalización, la cromatografía de columna o la HPLC. Se presentan los esquemas siguientes con información sobre la preparación de biarilamidas sustituidas representativas que se han listado en la presente memoria. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse a partir de materias primas y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por el experto en el campo de la síntesis orgánica.

15 Los compuestos enantioméricamente puros proporcionados en la presente memoria pueden prepararse según cualesquiera técnicas conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse mediante síntesis quiral o asimétrica a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o obtenerse a partir de un racemato mediante cualquier técnica convencional, por ejemplo mediante resolución cromatográfica utilizando una columna quiral, CCF o mediante la preparación de diastereoisómeros, la separación de los mismos y la regeneración del enantiómero deseado. Ver, p.ej., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, de J. Jacques, A. Collet y S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet y J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725, 1977; E.L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y S.H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), and *Stereoselective Synthesis A Practical Approach*, Mihaly Nogradi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY).

25 En determinadas realizaciones, puede obtenerse un compuesto enantioméricamente puro de fórmula (I) mediante reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado. Entre los ácidos o bases adecuados se incluyen los indicados en Bighley et al., 1995, *Salt Forms of Drugs and Adsorption*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 13, Swarbrick & Boylan, eds., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve y H. Wynberg, *Journal of Organic Chemistry* 50:4508-4514, 1985; Dale y Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* 95:512, 1973; y *CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation*.

30 También pueden recuperarse compuestos enantioméricamente puros a partir del diastereómero cristalizado o a partir del licor madre, dependiendo de las propiedades de solubilidad del agente de resolución ácido particular utilizado y el enantiómero ácido particular utilizado. La identidad y la pureza óptica del compuesto particular recuperado de esta manera pueden determinarse mediante polarimetría u otros métodos analíticos conocidos de la técnica. Los diastereoisómeros pueden separarse a continuación, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada, y el enantiómero deseado regenerado mediante tratamiento con una base o ácido apropiado. El otro enantiómero puede obtenerse a partir del racemato de una manera similar o formarse a partir de los licores de la primera separación.

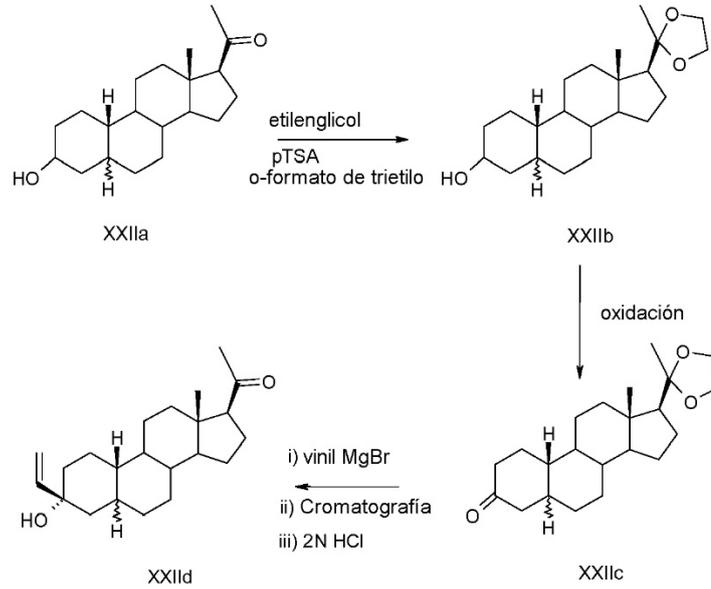
40 En determinadas realizaciones, puede separarse compuesto enantioméricamente puro a partir de un compuesto racémico mediante cromatografía quiral. Se encuentran disponibles diversas columnas quirales y eluyentes para la utilización en la separación de los enantiómeros y pueden determinarse empíricamente condiciones adecuadas para la separación mediante métodos conocidos por el experto en la materia. Entre las columnas quirales ejemplares para la utilización en la separación/purificación de enantiómeros proporcionados en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

#### *Procedimientos sintéticos*

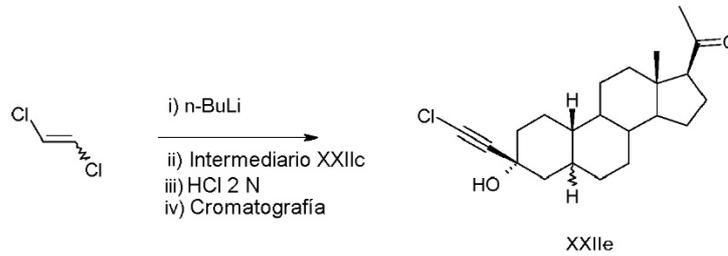
50 Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con métodos descritos en la técnica (Upasani et al., *J. Med. Chem. Letters* 40:73-84, 1997; y Hogenkamp et al., *J. Med. Chem.* 40:61-72, 1997), y utilizando los reactivos, materias primas y métodos de purificación apropiados conocidos por el experto en la materia. Se ilustran posteriormente unos cuantos métodos representativos. En cualquiera de los Esquemas, ilustrados posteriormente, los compuestos pueden ser isómeros 5 $\alpha$  o 5 $\beta$ .



Esquema 4. Síntesis ejemplar de 3β-etenil-3α-hidroxi-19-norpregnán-20-ona

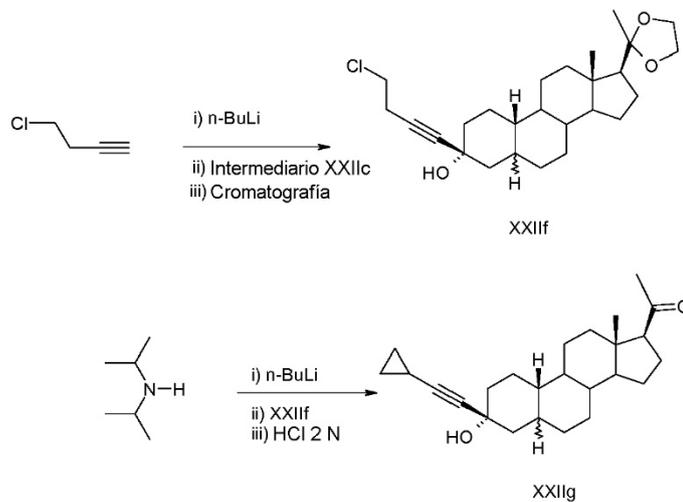


Esquema 5. Síntesis ejemplar de 3β-cloroetenil-3α-hidroxi-19-norpregnán-20-ona

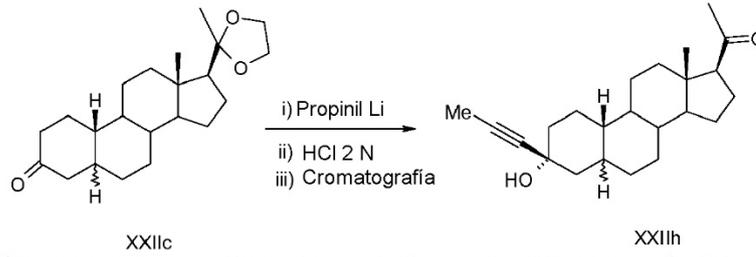


5

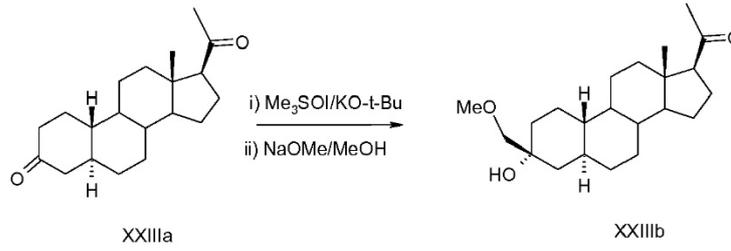
Esquema 6. Síntesis ejemplar de 3β-ciclopropiletinil-3α-hidroxi-19-norpregnán-20-ona



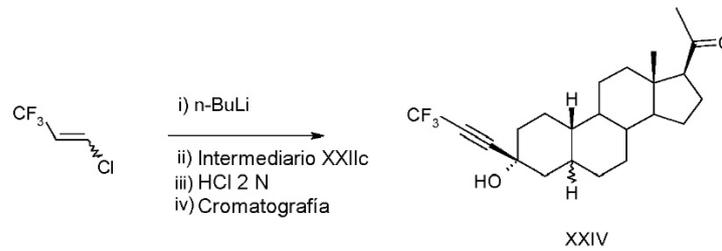
Esquema 7. Síntesis ejemplar de 3 $\beta$ -propinil-1-il-3 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregnán-20-ona



Esquema 8. Síntesis ejemplar de 3 $\beta$ -metoximetil-3 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregnán-20-ona

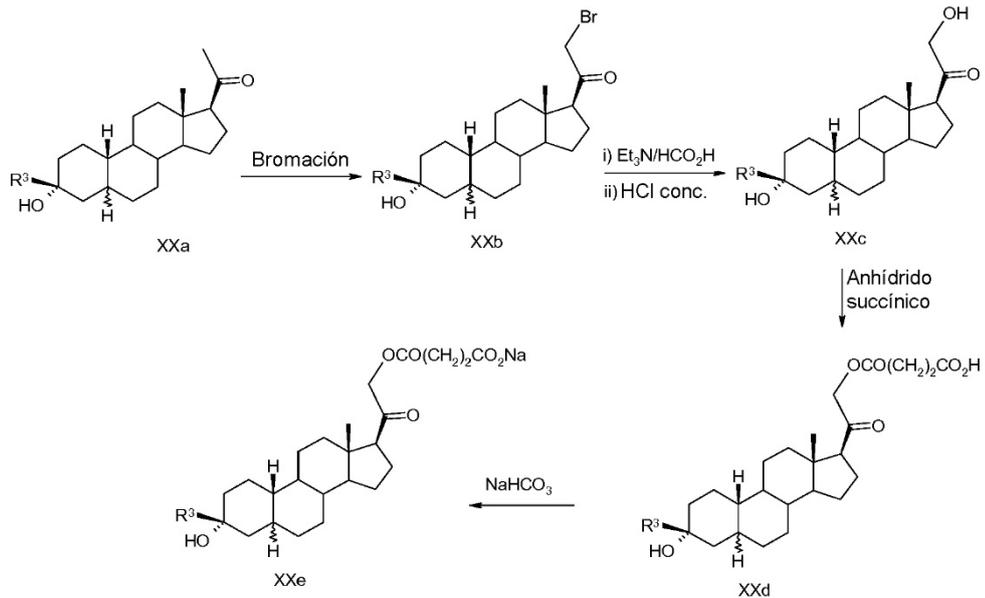


Esquema 9. Síntesis ejemplar de 3 $\beta$ -trifluoroetil-3 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregnán-20-ona

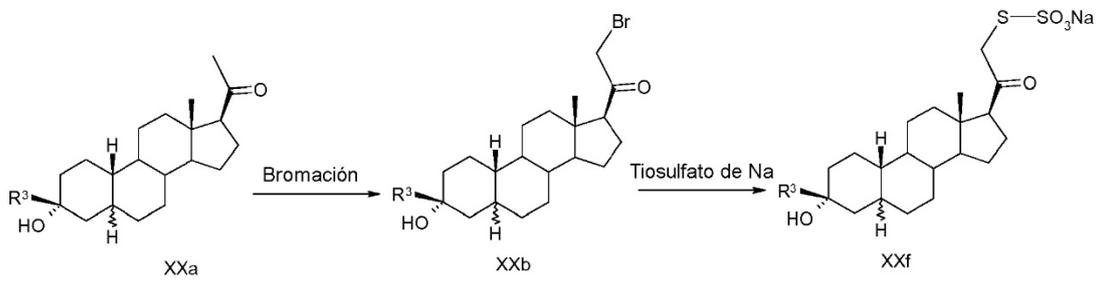


5

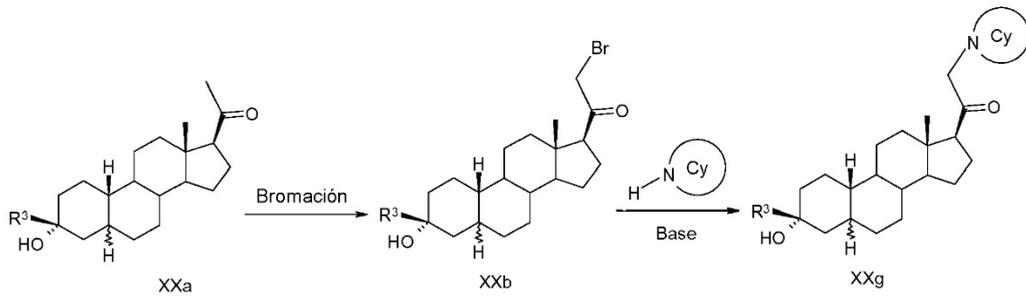
Esquema 10. Síntesis ejemplar de 21-hidroxi y 21-hemisuccinato 19-norpregnanos



Esquema 11. Síntesis ejemplar de 21-tiosulfatos de 19-norpregnano



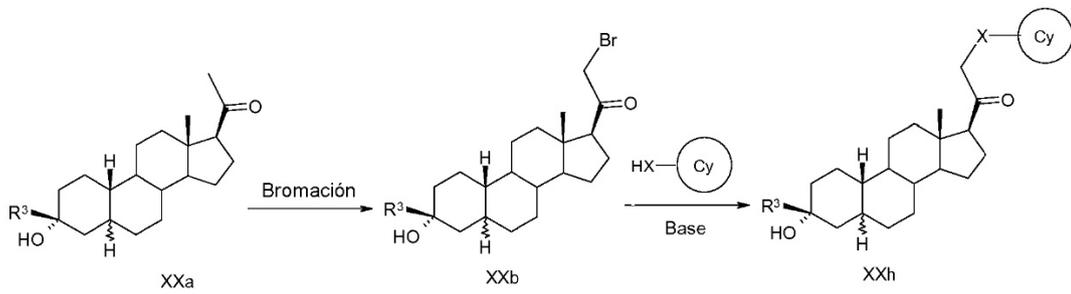
Esquema 12. Síntesis ejemplar de 21-heteroaril 19-norpregnanos



5

en la que Cy es heteroarilo que contiene Cy.

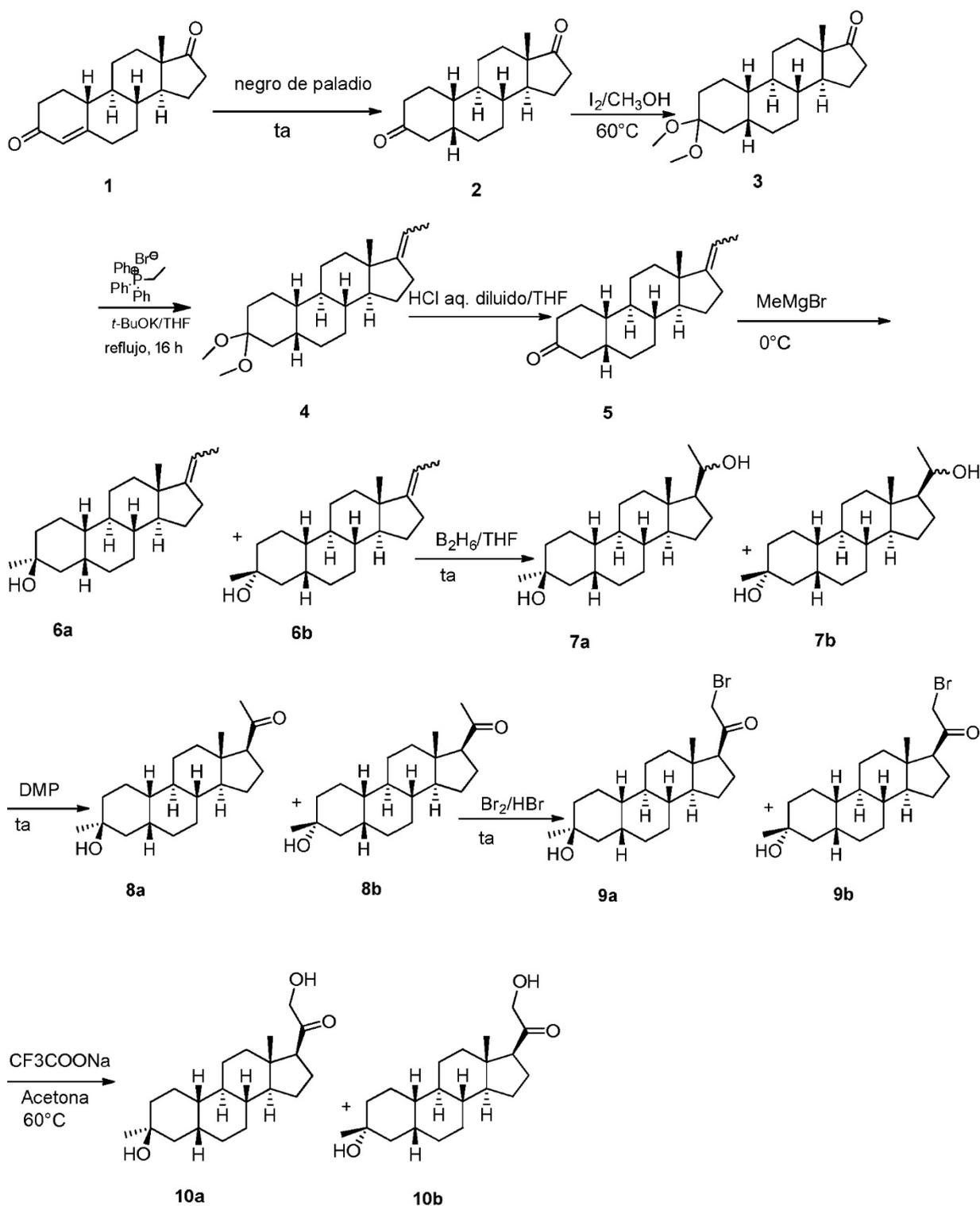
Esquema 13. Síntesis ejemplar de 21-heteroariloxi/tiooxi 19-norpregnanos



10

en la que Cy es heteroarilo y X es -O- o -S-.

Ejemplo 1. Síntesis de compuestos 8a/b, 9a/b y 10a/b



Síntesis de compuesto 2. Se hidrogenó con un balón de hidrógeno compuesto 1 (500 mg, 1,84 mmoles) y Pd/C al 10% (20 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y ácido bromhídrico concentrado (0,02 ml) Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La recristalización a partir de acetona proporcionó el compuesto 2 (367 mg, 1,34 mmoles, 73%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 2.61-2.54 (m, 1H), 0.98 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 3. A una solución de compuesto (274 mg, 1 mmol) en metanol (4 ml) se añadió yodo (0,1 mmoles). Tras agitar a  $60^\circ C$  durante 12 h, la CCF no mostró SM y se eliminó el solvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con  $NaHCO_3$  saturado (15 ml), solución hipersalina, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en alúmina básica (éter de

petróleo/acetato de etilo=9:1), proporcionando el compuesto 3 (280 mg, 0,87 mmoles, 87%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3.19 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 1H), 0.83 (s, 3H).

5 Síntesis de compuesto 4. A una suspensión de t-BuOK (300 mg, 2,68 mmoles) en THF (30 ml) a 0°C se añadió bromuro de etiltrifenilfosfonio (995 mg, 2,69 mmoles) lentamente. Tras agitar a 60°C durante 3 h, se añadió compuesto 3 (86 mg, 0,268 mmoles) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se vertió en cloruro amónico saturado y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto 4 (274 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Síntesis de compuesto 5. Una solución de compuesto en bruto 4 (274 mg) en THF (4 ml) se acidificó a pH=3 con HCl acuoso 1 N. Tras agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=10:1 a 5:1), proporcionando el compuesto 5 (60 mg, 0,21 mmoles, 78% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.13-5.08 (m, 3H), 0.73 (m, 3H).

20 Síntesis de los compuestos 6a y 6b. A una solución de MeMgBr (5 mmoles, 1 M en THF) en THF (20 ml) a 0°C se añadió una solución de compuesto 5 (858 mg, 3 mmoles) en THF seco (5 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 min. Tras agitar a 0°C durante 5 h, se dejó que se calentase la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo blanco se purificó mediante cromatografía flash de columna (éter de petróleo/acetato de etilo=20:1 a 10:1), proporcionando el compuesto 6a (450 mg, 1,49 mmoles, 50%; Rf=0,35, PE: EtOAc = 10:1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.14-5.08 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) y compuesto 6b (150 mg, 0.50 mmol, 17%; Rf = 0,30, PE: EtOAc = 10:1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.14-5.09 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

30 Síntesis de compuesto 7a. A una solución de compuesto 6a (200 mg, 0,66 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (2 ml de solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa de NaOH al 10% (1 ml) seguido de solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 l), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando compuesto en bruto 7a (260 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 Síntesis de compuesto 7b. A una solución de compuesto 6b (150 mg, 0,50 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,34 ml de solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa de NaOH al 10% (1 ml) seguido de solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 7b (200 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

45 Síntesis de compuesto 8a. A una solución de compuesto en bruto 7a (260 mg) disuelta en 10 ml de diclorometano saturado en H<sub>2</sub>O (se agitó el diclorometano con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y después se separó de la capa acuosa) se añadió peryodinato de Dess-Martin (449 g, 1,06 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 a 2:1), proporcionando el compuesto del título 8a (85 mg, 0,27 mmoles, 40% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

55 Síntesis de compuesto 8b. A una solución de compuesto en bruto 7b (200 mg) disuelta en 10 ml de diclorometano saturado en H<sub>2</sub>O (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y después se había separado de la capa acuosa) se añadió peryodinato de Dess-Martin (400 mg, 0,94 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=4:1 a 2:1), proporcionando el compuesto del título 8b (90 mg, 0,28 mmoles, 57% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.61 (s, 3H).

65 Síntesis de compuesto 9a. A una solución de compuesto 8a (70 mg, 0,22 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (100 mg, 0,63 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas

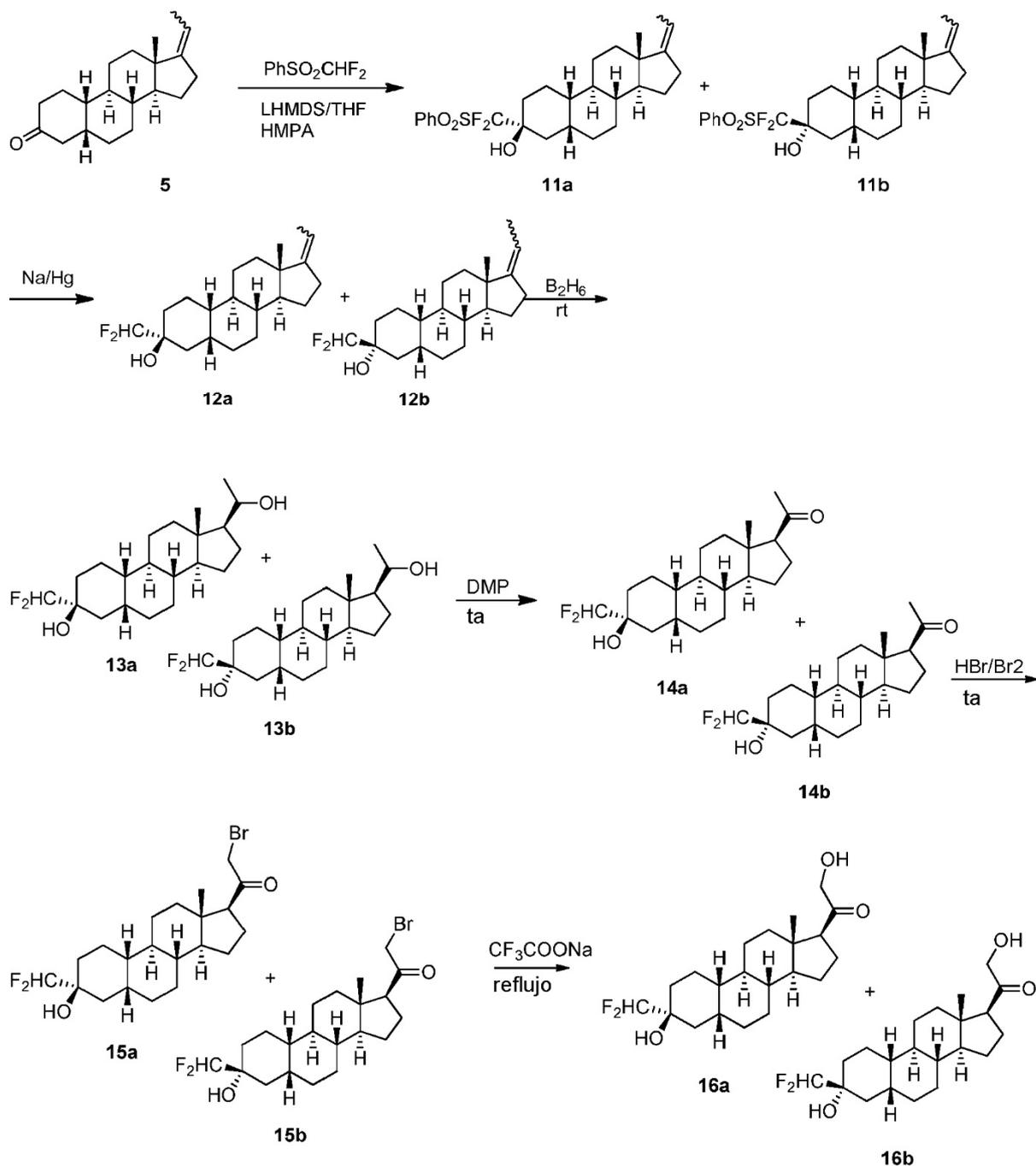
agrupadas, se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 9a (90 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 Síntesis de compuesto 9b. A una solución de compuesto 8b (80 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (100 mg, 0,63 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas, se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 9b (95 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación  
10 adicional.

Síntesis de compuesto 10a. Una solución de compuesto en bruto 9a (90 mg) en acetona (10 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,5 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió sal  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (540 mg, 3,97 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se  
15 eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (15 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando el compuesto 10a (25 mg, 0,075 mmoles, 34% en dos etapas). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,24-4,12 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H),  
20 1,07 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 10b. Una solución de compuesto en bruto 9b (95 mg) en acetona (10 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,5 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió sal  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (540 mg, 3,97 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se  
25 eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (15 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3: 1), proporcionando el compuesto 10b (34 mg, 0,10 mmoles, 41% en dos etapas). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,25-4,12 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H),  
30 1,32 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

## Ejemplo 2. Síntesis de compuesto 14a/b, 15a/b y 16a/b



Síntesis de compuestos 11a y 11b. A una solución de compuesto **5** (800 mg, 2,79 mmoles) y  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$  (540 mg, 2,79 mmoles) en THF (25 ml) y HMPA (0,5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió LHMDS (4 ml, 1 M en THF) gota a gota. Tras agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y después se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1), proporcionando la mezcla de compuestos **11a** y **11b** (700 mg). La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral, proporcionando el compuesto **11a** (200 mg,  $t_r=4,31$  min). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7,99-7,97 (d, 2H,  $J=7,6$  Hz), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 5,14-5,08 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); compuesto **11b** (260 mg,  $t_r=5,66$  min). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 8,00-7,98 (d, 2H,  $J=7,6$  Hz), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 5,14-5,09 (m, 1H), 0,88 (s, 3H). Condiciones de separación mediante HPLC quiral: Cosolvente: MeOH ( $\text{HNEt}_2$  al 0,1%), Columna: OZ-H (4,6\*250mm 5 $\mu\text{m}$ ), Temperatura de la columna: 38,9,  $\text{CO}_2$  Caudal: 2,0, Caudal de cosolvente: 0,9, % de cosolvente: 30, Longitud inicial del detector de matriz de fotodiodos (PDA, por sus siglas en inglés): 214 nm, Longitud de onda inicial del PDA: 359 nm, Pico 1: **11a** RT=4,31 min, Pico 2: **11b** RT=5,66 min

Síntesis de compuesto **12a**. A una solución de compuesto **11a** (100 mg, 0,209 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidro (100 mg)

5 en metanol anhidro (5 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió amalgama de Na/Hg (500 mg). Tras agitar a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se decantó la solución de metanol y el residuo sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 3 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con bromo (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1), proporcionando el compuesto 12a (30 mg, 0,089 mmoles, 42%), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5,60-5,45 (t, 1H,  $J=60$  Hz), 5,17-5,15 (m, 1H), 0,88 (m, 3H).

10 Síntesis de compuesto 12b. A una solución de compuesto 11b (100 mg, 0,209 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidro (100 mg) en metanol anhidro (5 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió amalgama de Na/Hg (500 mg). Tras agitar a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se decantó la solución de metanol y el residuo sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 3 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con bromo (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con éter/acetato de etilo=10/1), proporcionando el compuesto 12b (36 mg, 0,106 mmoles, 51%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 6,02-5,88 (t, 1H,  $J=49,2$  Hz), 5,17-5,15 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).

15 Síntesis de compuesto 13a. A una solución de compuesto 12a (150 mg, 0,443 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,34 ml, de solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (1 ml) seguido de solución acuosa al 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 l), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando compuesto en bruto 13a (200 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20 Síntesis de compuesto 13b. A una solución de compuesto 12b (150 mg, 0,443 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,34 ml, de solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (1 ml) seguido de solución acuosa al 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 13b (210 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Síntesis de compuesto 14a. A una solución de compuesto en bruto 13a (200 mg) disuelta en 10 ml de diclorometano saturado en  $\text{H}_2\text{O}$  (se agitó el diclorometano con varios mililitros de  $\text{H}_2\text{O}$  y después se separó de la capa acuosa) se añadió peryodinano de Dess-Martin (449 g, 1,06 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1), proporcionando el compuesto 14a (85 mg, 0,24 mmoles, 54%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5,60-5,71 (t, 1H,  $J=56,8$  Hz), 2,57-2,51 (m, 1H), 0,62 (s, 3H).

30 Síntesis de compuesto 14b. Una solución de compuesto en bruto 13b (210 mg) se disolvió en 10 ml de diclorometano saturado en  $\text{H}_2\text{O}$  (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de  $\text{H}_2\text{O}$  y después se había separado de la capa acuosa) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (380 mg, 0,896 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1), proporcionando el compuesto 14b (90 mg, 0,24 mmoles, 57%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 6,01-5,73 (t, 1H,  $J=56,4$  Hz), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

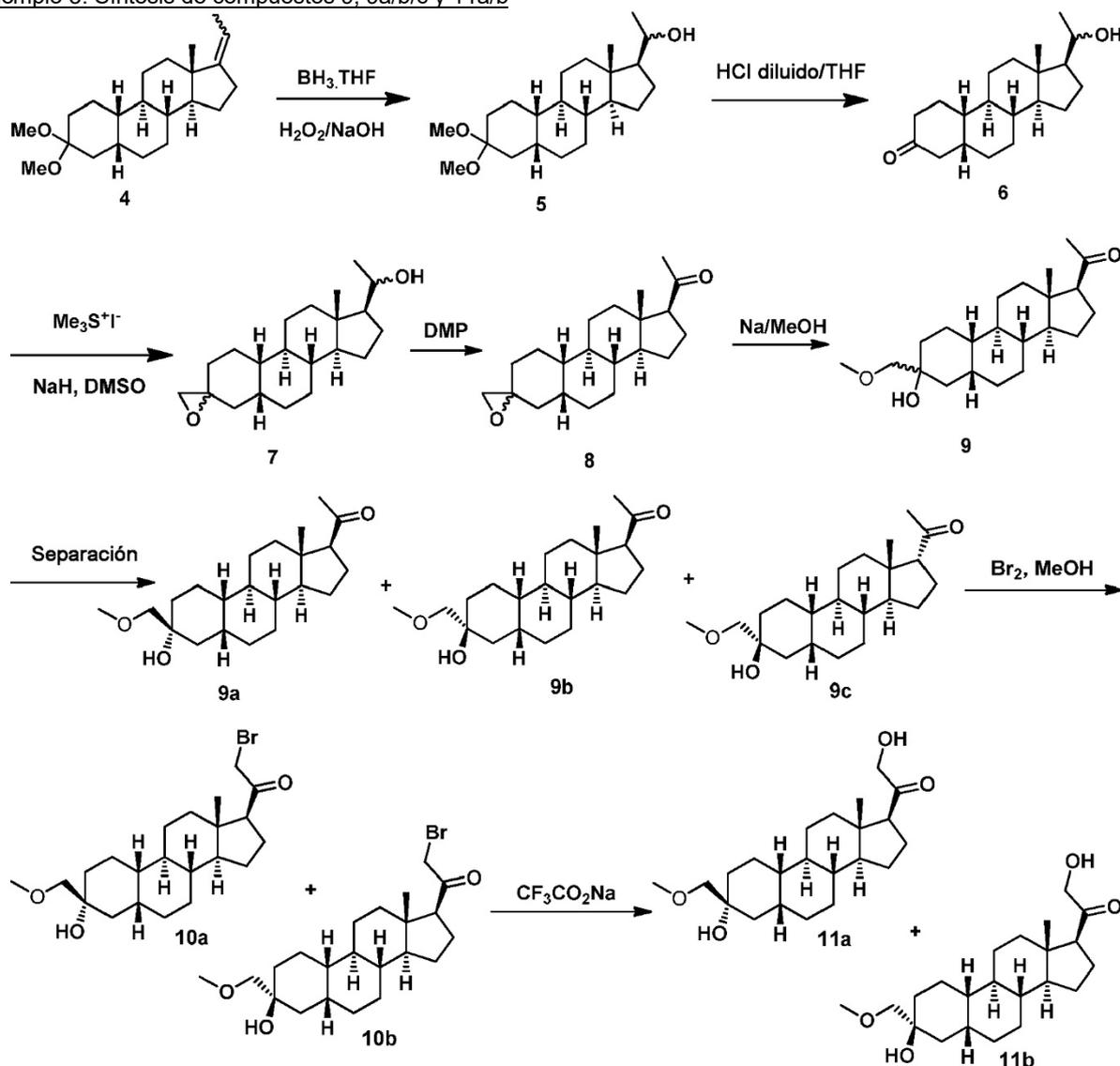
35 Síntesis de compuesto 15a. A una solución de compuesto 14a (70 mg, 0,197 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (100 mg, 0,63 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 15a (90 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 Síntesis de compuesto 15b. A una solución de compuesto 14b (80 mg, 0,226 mmol) en THF (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (100 mg, 0,63 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 15b (95 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de compuesto 16a. Una solución de compuesto en bruto 15a (90 mg) en acetona (10 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,5 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió sal  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (540 mg, 3,9 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (15 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1), proporcionando el compuesto 16a (25 mg, 0,067 mmoles, 34% en dos etapas). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5,60-5,31(t, 1H, J= 56,8 Hz), 4,22-4,18 (m, 2H), 0,64 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 16b. Una solución de compuesto en bruto 15b (95 mg) en acetona (10 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,5 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió sal  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (540 mg, 3,9 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (15 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:éter/acetato de etilo=3:1), proporcionando el compuesto 16b (38 mg, 0,102 mmoles, 46% en dos etapas). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 6,00-5,74 (t, 1H, J=51,2 Hz), 4,42-4,18 (m, 2H), 0,64 (s, 3H).

### Ejemplo 3. Síntesis de compuestos 9, 9a/b/c y 11a/b



Síntesis de compuesto 5. A una solución de 4 (5 g, 15 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (30 ml de solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de  $\text{NaOH}$  (56 ml) seguido de solución acuosa al 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (67 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto 5 (3,2 g, 9,0 mmoles). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 Síntesis de compuesto 6. A una solución de compuesto 5 (3,2 g, 9 mmoles) en THF (40 ml) se añadió ácido clorhídrico (3 ml, solución acuosa 3 M). Tras agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, se eliminó el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10:1 a 5:1), proporcionando el compuesto 6 (2,2 g, 81%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3,82-3,93 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,19-2,23 (m, 4H), 0,72 (s, 3H).

10 Síntesis de compuesto 7. A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (8,1 g, 36,9 mmoles) en DMSO (100 ml) se añadió NaH (al 60%, 1,26 g, 31,5 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión de compuesto 6 (2,2 g, 7,2 mmoles) en DMSO (20 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h adicionales, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con éter (100 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml x 3), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto 7 (1,6 g, 70%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3,69-3,71 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 1H), 0,68 (s, 3H).

15 Síntesis de compuesto 8. A una solución de compuesto 7 (1,6 g, 50 mmoles) en 60 ml de diclorometano saturado en  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se había agitado con varios mililitros de  $\text{H}_2\text{O}$  y después se había separado de la capa acuosa) se añadió peryodinano de Dess-Martin (4,2 g, 10 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 días, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1 a 10:1), proporcionando el compuesto 8 (1,2 g, 75%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 2,50-2,58 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

20 Síntesis de compuesto 9. A una solución de compuesto 8 (1,2 g, 3,8 mmoles) en metanol seco (250 ml) se añadió Na (262 mg, 11,4 mmoles). Tras calentar bajo reflujo durante 16 h, se eliminó el solvente al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), después se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 50 ml) y solución hipersalina (100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 5:1), proporcionando los compuestos 9a (300 mg, 25%), 9b (100 mg, 8%) y 9c (20 mg, 2%) en forma de un sólido blanco. Compuesto 9a: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3,38-3,43 (m, 5H), 2,52-2,56 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 0,60 (s, 3H), Compuesto 9b: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3,39 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,70(s, 3H), 0,61 (s, 3H), Compuesto 9c: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3,39 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,81-2,83 (d, 1H), 2,65(s, 3H), 0,61 (s, 3H).

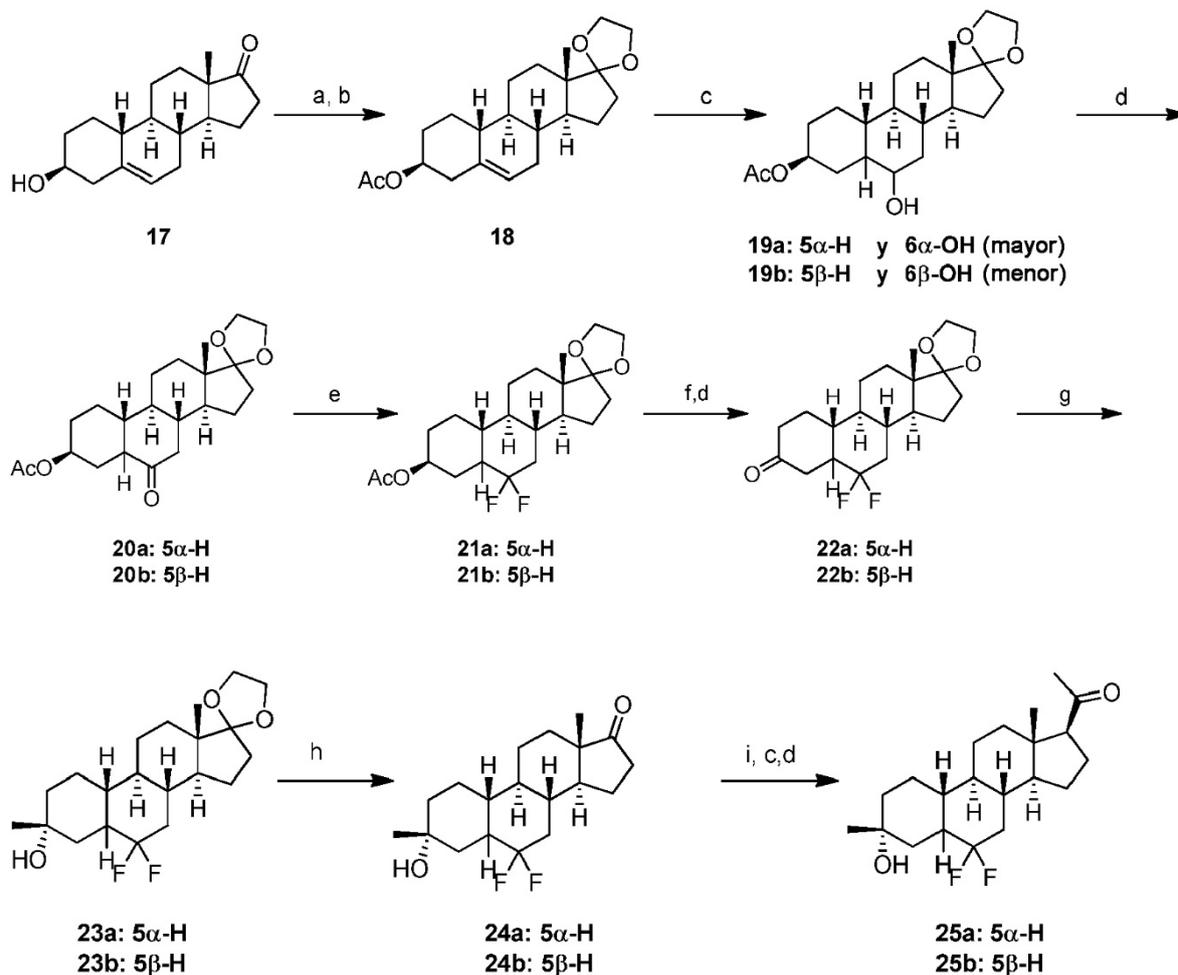
30 Síntesis de compuesto 10a. A una solución de compuesto 9a (50 mg, 0,14 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (6 gotas). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h adicional, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (50 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto 10a (46 mg, 0,11 mmoles). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Síntesis de compuesto 11a. Una solución de compuesto en bruto 10a (46 mg, 0,11 mmoles) en acetona (10 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,5 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (300 mg, 2,2 mmoles) en partes durante un periodo de 10 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con bromo (30 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 3:1), proporcionando el compuesto 11a (10 mg, 25%). Compuesto 11a: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,17-4,98 (m, 2H), 3,39-3,40 (m, 5H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 0,63 (s, 3H).

40 Síntesis de compuesto 10b. A una solución de compuesto 9b (50 mg, 0,14 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (6 gotas). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (50 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto 10b (46 mg, 0,11 mmoles). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

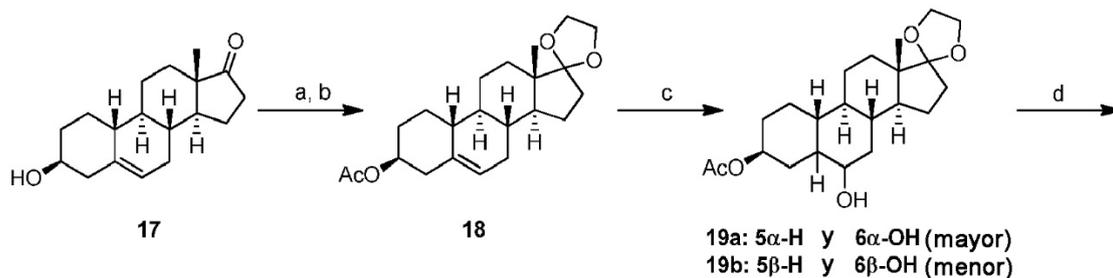
45 Síntesis de compuesto 11b. Una solución de compuesto 10a (46 mg, 0,11 mmoles) en acetona (10 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,5 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (300 mg, 2,2 mmoles) en partes durante un periodo de 10 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con bromo (30 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 3:1), proporcionando el compuesto 11a (10 mg, 25%). Compuesto 11b: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,16-4,19 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,23-2,45 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 2H), 0,64 (s, 3H).

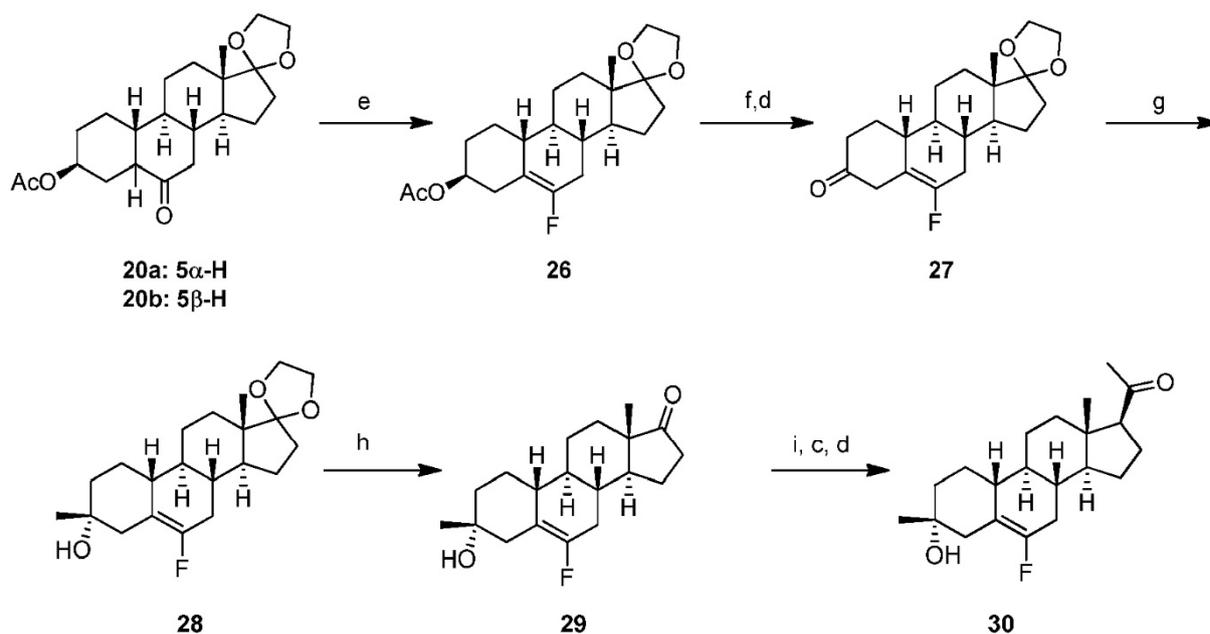
60 Síntesis de compuesto 11b. Una solución de compuesto 10a (46 mg, 0,11 mmoles) en acetona (10 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,5 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (300 mg, 2,2 mmoles) en partes durante un periodo de 10 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con bromo (30 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 3:1), proporcionando el compuesto 11a (10 mg, 25%). Compuesto 11b: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,16-4,19 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,23-2,45 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 2H), 0,64 (s, 3H).

## Ejemplo 3. Síntesis de análogos 6-difluoro



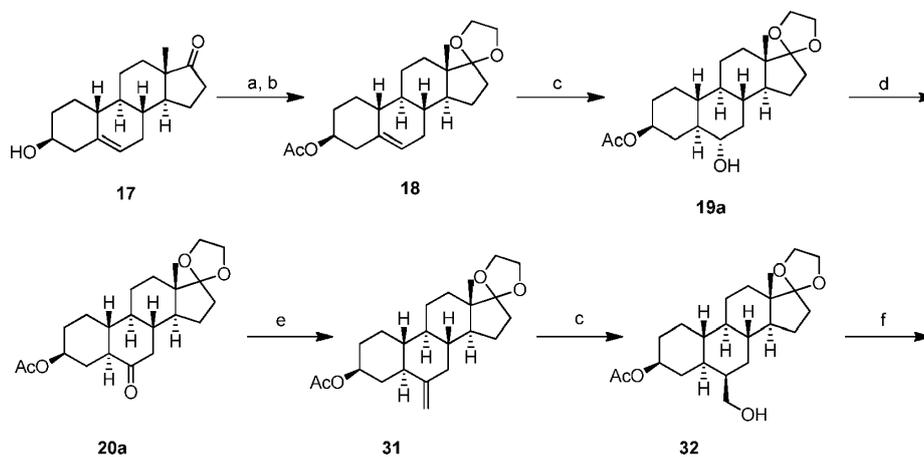
(a) Etano-1,2-diol, TsOH cat., tolueno, reflujo durante la noche; (b) Ac<sub>2</sub>O, piridina, ta durante la noche; (c) BH<sub>3</sub>, THF, NaOH/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0°C seguido de ta; (d) peryodinano de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta la noche; (e) DAST (puro), 40°C, 4 días; (f) carbonato potásico, MeOH, ta la noche; (g) MeMgBr, THF, 0°C; (h) HCl 3 M, acetona; (i) bromuro de (etil)-trifenilfosfonio, t-BuOK, THF, 65°C; , 65°C;

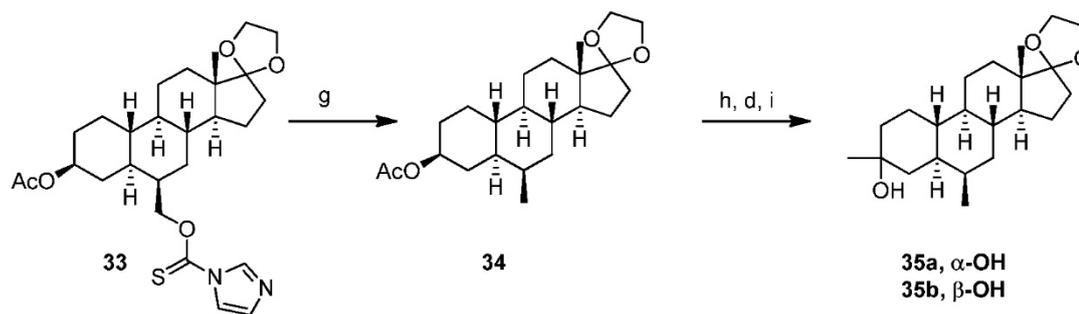
5 Ejemplo 4. Síntesis de análogos 5 $\beta$ -alquenil-6-monofluoro



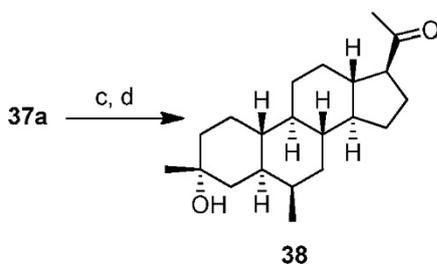
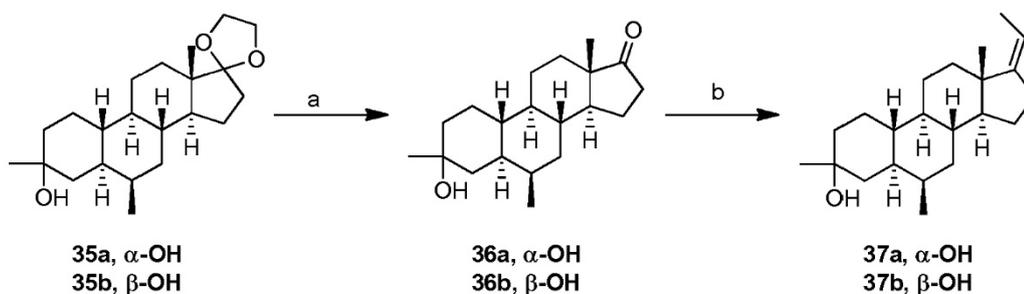
(a) Etano-1,2-diol, TsOH cat., tolueno, reflujo durante la noche; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, ta la noche; (c)  $\text{BH}_3$ , THF,  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  después ta; (d) Peryodinano de Dess-Martin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta la noche; (e) DAST (puro),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  fumante cat.; (f) carbonato potásico, MeOH, ta la noche; (g)  $\text{MeMgBr}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ ; (h) HCl 3 M, acetona; (i) bromuro de (etil)-trifenilfosfonio, t-BuOK, THF,  $65^\circ\text{C}$ .

#### Ejemplo 5. Síntesis de análogos 6 $\beta$ -Me



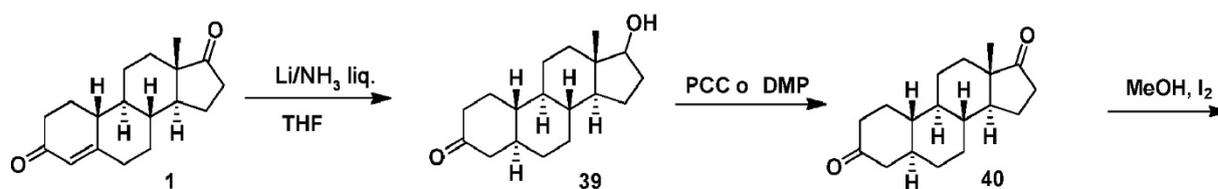


(a) Etano-1,2-diol, TsOH cat., tolueno, reflujo la noche; (b) Ac<sub>2</sub>O, piridina, ta la noche; (c) BH<sub>3</sub>, THF, NaOH/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0°C después ta; (d) Peryodinano de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta la noche; (e) bromuro de metiltrifenilfosfonio, terc-butóxido potásico, THF, temperatura ambiente; (f) TCDI, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C; (g) Ph<sub>3</sub>SnH, AIBN, tolueno, 110 °C; (h) carbonato potásico, MeOH, ta durante la noche; (i) MeMgBr, THF, 0°C.

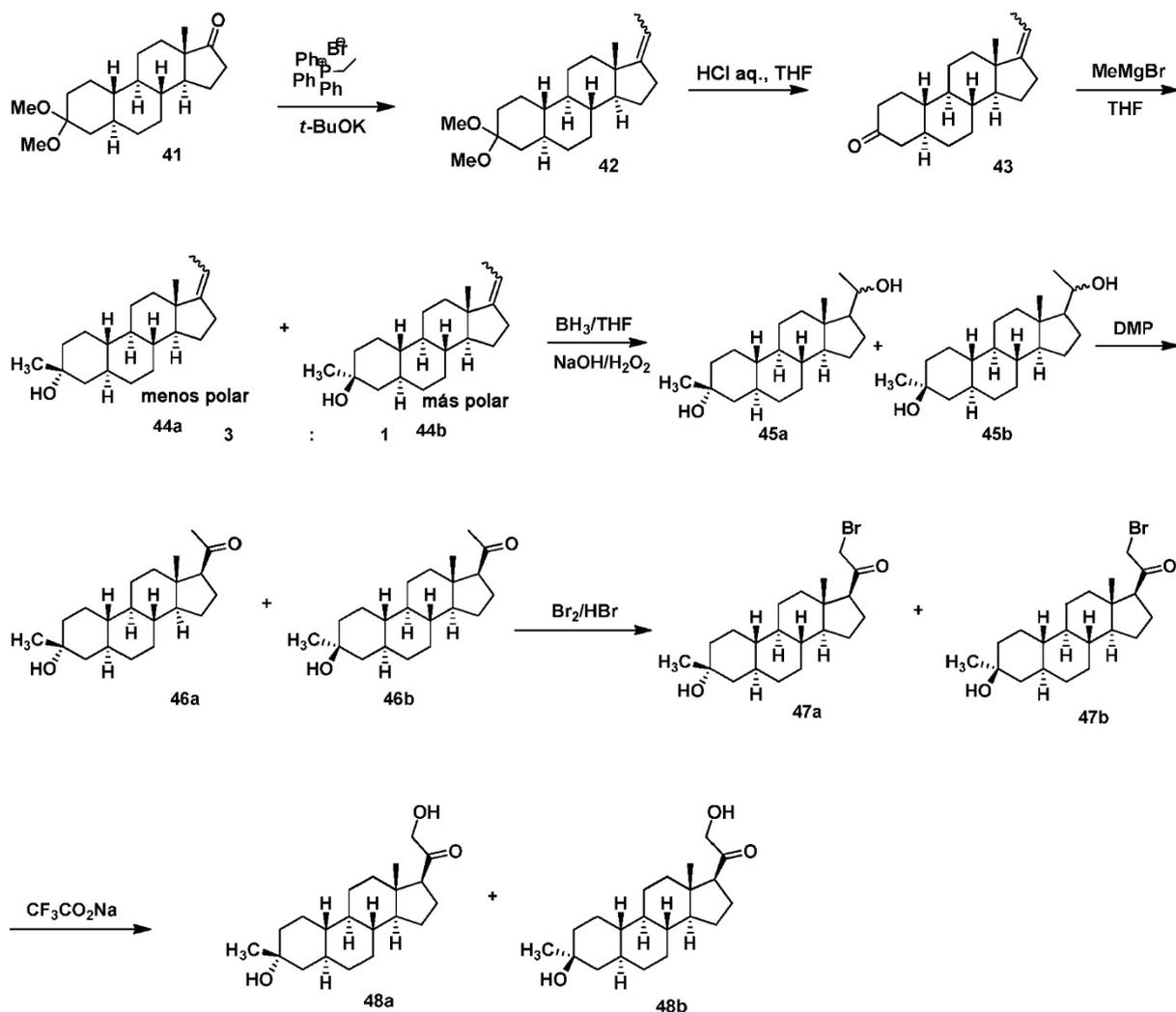


(a) HCl 3 M, acetona; (b) bromuro de (etil)-trifenilfosfonio, t-BuOK, THF, 65°C; (c), 65°C; (c) BH<sub>3</sub>, THF, NaOH/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0°C después ta; (d) Peryodinano de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta la noche

#### Ejemplo 6.



5



5 Síntesis de compuestos 39 y 40. Se añadieron trozos pequeños de litio (7,63 g, 1,1 moles) a 2,7 l de amonio condensado en un matraz de tres cuellos a  $-70^\circ\text{C}$ . Tan pronto como se disolvió el litio, la solución azul se calentó hasta  $-50^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota una solución de 19-norandrost-4-en-3,17diona 1 (1,30 g, 110 mmoles) y  $\text{tert-BuOH}$  (8,14 g, 110 mmoles) en 800 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se agitó durante 90 min hasta que la mezcla de reacción se tornó amarillo pálido. Se añadió cloruro amónico (70 g) y se dejó que el amonio en exceso se evaporase. El residuo se extrajo con  $\text{HCl}$  0,5 N (500 ml) y diclorometano (500 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando una mezcla de 39 y 40 (21 g, 70%) que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. Se añadió una suspensión de 39 y 40 (21 g, 76 mmoles) en 50 ml de diclorometano anhidro a una suspensión de clorocromato de piridinio (PCC) (32,8 g, 152 mmoles) en 450 ml de diclorometano. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió solución de  $\text{NaOH}$  2 N (500 ml) a la mezcla de reacción marrón oscuro y se agitó durante 10 min adicionales. La solución resultante se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas agrupadas se lavaron con  $\text{HCl}$  2 N, solución hipersalina, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1 a 10:1), proporcionando el compuesto 40 (16,8 g, 80%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  de 39 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3.65 (t, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H), 0.77 (s, 3H). RMN  $^1\text{H}$  de 40 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 0.88 (s, 3H).

20 Síntesis de compuesto 41. A una solución de compuesto 40 (16,8 g, 61,3 mmoles) en metanol (250 ml) se añadió yodo (1,54 g, 6,1 mmoles). Tras agitar a  $60^\circ\text{C}$  durante 12 h, se eliminó el solvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (150 ml), solución hipersalina, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en alúmina básica (éter de petróleo/acetato de etilo=100:1), proporcionando compuesto 41 (14 g, 43,8 mmoles, 71%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3.18 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 42. A una suspensión de  $t\text{-BuOK}$  (7,36 g, 65,7 mmoles) en THF (100 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió bromuro de etiltrifenilfosfonio (26 g, 70 mmoles) lentamente. Tras agitar a  $60^\circ\text{C}$  durante 3 h, se añadió el compuesto 41 (7 g, 21,9 mmoles) y la mezcla se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 2 h adicionales. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente,

la mezcla de reacción se vertió en cloruro amónico saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 42 (7,36 g, 100%). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 Síntesis de compuesto 43. Una solución de compuesto en bruto 42 (7,36 g, 21,9 mmoles) en THF (50 ml) se acidificó a pH=3 con HCl acuoso 1 N. Tras agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:éter/acetato de etilo=30:1 a 20:1), proporcionando el compuesto 43 (4,8 g, 16,7 mmoles, 76% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5,12-5,10 (m, 1H), 1,64-1,63 (m, 3H), 0,77 (s, 3H).

15 Síntesis de compuesto 44a y 44b. A una solución de MeMgBr (28 mmoles, 1 M en THF) en THF (50 ml) a 0°C se añadió una solución de compuesto 43 (4,8 g, 16,8 mmoles) en THF seco (10 ml) mediante bomba de jeringa durante 30 min. Tras agitar a 0°C durante 5 h, se dejó que se calentase la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo blanco se purificó mediante cromatografía flash de columna (éter de petróleo:éter/acetato de etilo=20:1 a 10:1), obtenida el compuesto 44a (2,5 g, 8,28 mmoles, 49%; R<sub>f</sub>=0,35 PE: EtOAc = 10:1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5,05-5,03 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,90 (s, 3H) y compuesto 44b (800 mg, 2,64 mmol, 16%; R<sub>f</sub> = 0,30, PE: EtOAc = 10:1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5,12-5,10 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

20 Síntesis de compuesto 45a. A una solución de compuesto 44a (2 g, 6,62 mmoles) en THF seco (50 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (20 ml, solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (10 ml) seguido de solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto 45a (2 g, 100%). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Síntesis de compuesto 46a. A una solución de compuesto en bruto 45a (2 g, 6,62 mmoles) en 60 ml de diclorometano húmedo (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y después separado de la capa acuosa) se añadió peryodinato de Dess-Martin (5,5 g, 13 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 días, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 5:1), proporcionando el compuesto 46a (1 g, 3,14 mmoles, 47% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,62(s, 3H).

35 Síntesis de compuesto 47a. A una solución de compuesto 46a (600 mg, 1,89 mmoles) en MeOH (20 ml) se añadieron 5 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (302 mg, 1,89 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 47a (600 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 Síntesis de compuesto 48a. Una solución de compuesto 47a (600 mg, 1,5 mmoles) en acetona (10 ml) se trató con CF<sub>3</sub>COOH (6,8 ml) y Et<sub>3</sub>N (9,5 ml). Tras someter a reflujo durante 30 min, se añadió sal CF<sub>3</sub>COONa (4,49 g, 33 mmoles) en partes durante un periodo de 10 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10:1 a 3:1), proporcionando 48a (300 mg, rendimiento: 50% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 4,23-4,13 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

55 Síntesis de compuesto 45b. A una solución de compuesto 44b (500 mg, 1,66 mmoles) en THF seco (13 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (5 ml, solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (2,5 ml) seguido de solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 ml). Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (25 ml), solución hipersalina (25 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto 45b (500 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

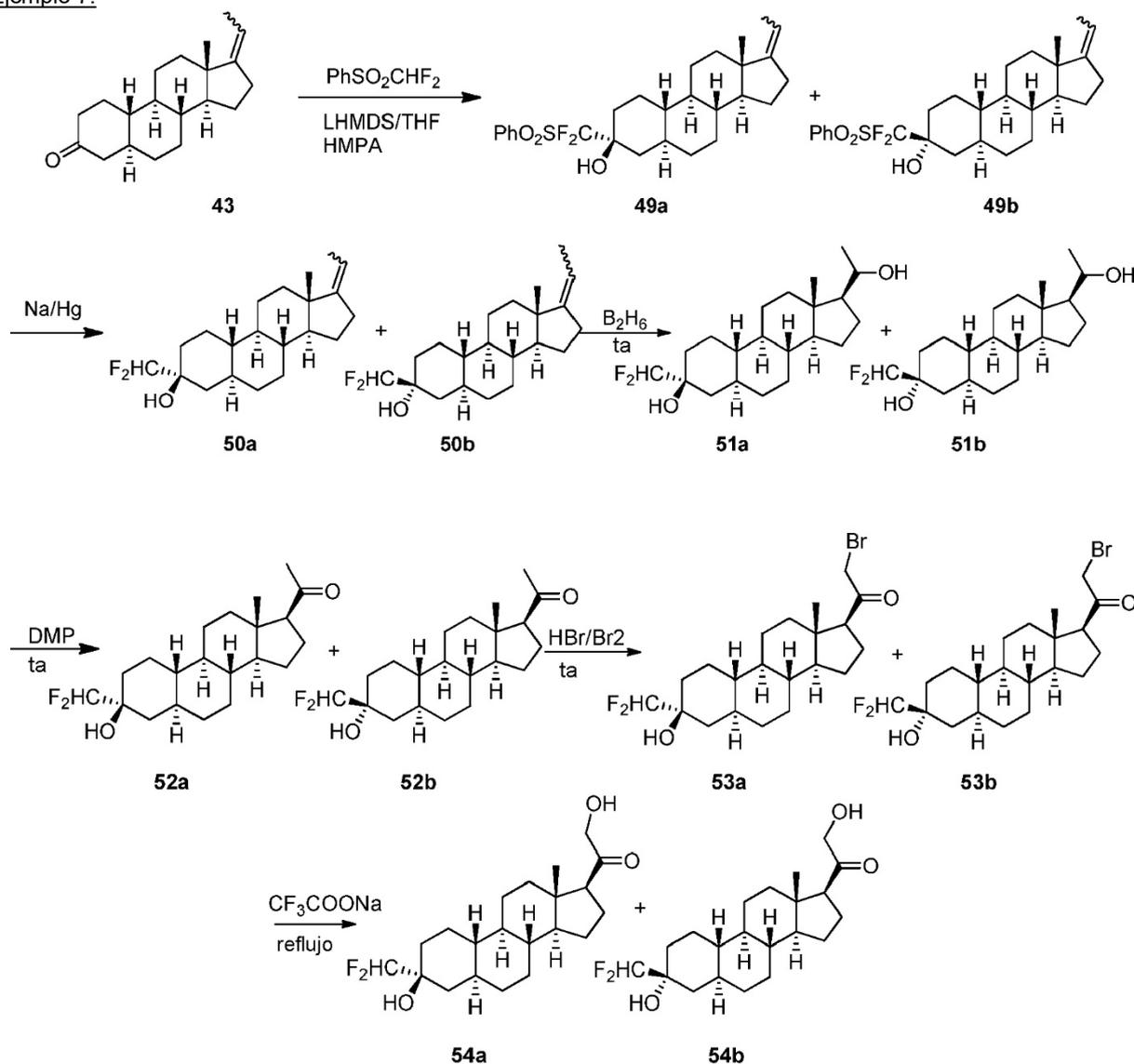
60 Síntesis de compuesto 46b. Una solución de compuesto en bruto 45b (500 mg, 1,66 mmol) en 15 ml de diclorometano húmedo (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y después se había separado de la capa

acuosa) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,38 g, 3,3 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 días, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (25 ml), solución hipersalina (25 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 5:1), proporcionando el compuesto 46b (250 mg, 0,79 mmoles, 47% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,62(s, 3H).

Síntesis de compuesto 47b. A una solución de compuesto 46b (250 mg, 0,79 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (126 mg, 0,79 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 47b (250 mg). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de compuesto 48b. Una solución de compuesto 47b (60 mg, 0,15 mmoles) en acetona (10 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,7 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,9 ml). Tras someter a reflujo durante 30 min, se añadió sal  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (449 mg, 3,3 mmoles) en partes durante un periodo de 10 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10:1 a 3:1), proporcionando 48b (20 mg, rendimiento: 33% en dos etapas). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,24-4,12 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

#### Ejemplo 7.



- 5 Síntesis de los compuestos 49a y 49b. A una solución de compuesto 43 (800 mg, 2,79 mmoles) y  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$  (540 mg, 2,79 mmoles) en THF (25 ml) y HMPA (0,5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió LHMDs (4 ml, 1 M en THF) gota a gota. Tras agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y después se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con éter/acetato de etilo=10/1), proporcionando la mezcla de compuestos 49a y 49b (650 mg). La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral, proporcionando el compuesto 49a (250 mg,  $t_r=3,29$  min) y 49 b (230 mg,  $t_r=3,89$  min). Condiciones de la HPLC quiral: Eluyente = MeOH(Dea al 0,1%); Columna = AS-H (4,6\*250mm, 5  $\mu\text{m}$ ).
- 10 Síntesis de compuesto 50a. A una solución de compuesto 49a (250 mg, 0,524 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidro (150 mg) en metanol anhidro (5 ml) a  $-20^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió amalgama de Na/Hg (800 mg). Tras agitar a una temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, se decantó la solución de metanol y el residuo sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 3 ml). La fase orgánica agrupada se separó bajo vacío y se añadieron 20 ml de solución hipersalina, seguido de extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase de éter agrupada se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EA=10/1), proporcionando el compuesto 49a (130 mg, 73 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5.60-5.30 (t, 1H, J= 63.6 Hz), 5.14-5.09 (m, 1H), 0.88 (m, 3H).
- 15 Síntesis de compuesto 50b. A una solución de compuesto 49b (230 mg, 0,489 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidro (150 mg) en metanol anhidro (5 ml) a  $-20^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió amalgama de Na/Hg (700 mg). Tras agitar a una temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, se decantó la solución de metanol y el residuo sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 3 ml). La fase orgánica agrupada se separó bajo vacío y se añadieron 20 ml de solución hipersalina, seguido de extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase de éter agrupada se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EA=10/1), proporcionando el compuesto 50b (120 mg, 73 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 6.02-5.88 (t, 1H, J= 59.6 Hz), 5.13-5.08 (m, 1H), 0.92(s, 3H).
- 20 Síntesis de compuesto 51a. A una solución de compuesto 50a (130 mg, 0,384 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,3 ml, solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (10 ml) seguido de solución acuosa al 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto 51a (200 mg, en bruto). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 25 Síntesis de compuesto 51b. A una solución de compuesto 50b (120 mg, 0,355 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,20 ml, solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (10 ml) seguido de solución acuosa al 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto 51b (180 mg, en bruto). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 30 Síntesis de compuesto 52a. Una solución de compuesto en 51a (200 mg, en bruto) en 10 ml de diclorometano húmedo (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de  $\text{H}_2\text{O}$  y después se había separado de la capa acuosa) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (400 mg, 0,94 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1: 5), proporcionando el compuesto 52a (75 mg, 55,1% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5,58-5,32 (t, 1H, J= 52,0 Hz), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).
- 35 Síntesis de compuesto 52b. Una solución de compuesto en 51b (180 mg, en bruto) en 10 ml de diclorometano húmedo (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de  $\text{H}_2\text{O}$  y después se había separado de la capa acuosa) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (380 mg, 0,896 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1: 5), proporcionando el compuesto 52b (70 mg, 55,7% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5,90-5,61 (t, 1H, J= 60 Hz), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 0,55 (s, 3H).
- 40 Síntesis de compuesto 53a. A una solución de compuesto 52a (40 mg, 0,113 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (100 mg, 0,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron,
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

proporcionando el compuesto en bruto 53a (84 mg, en bruto). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

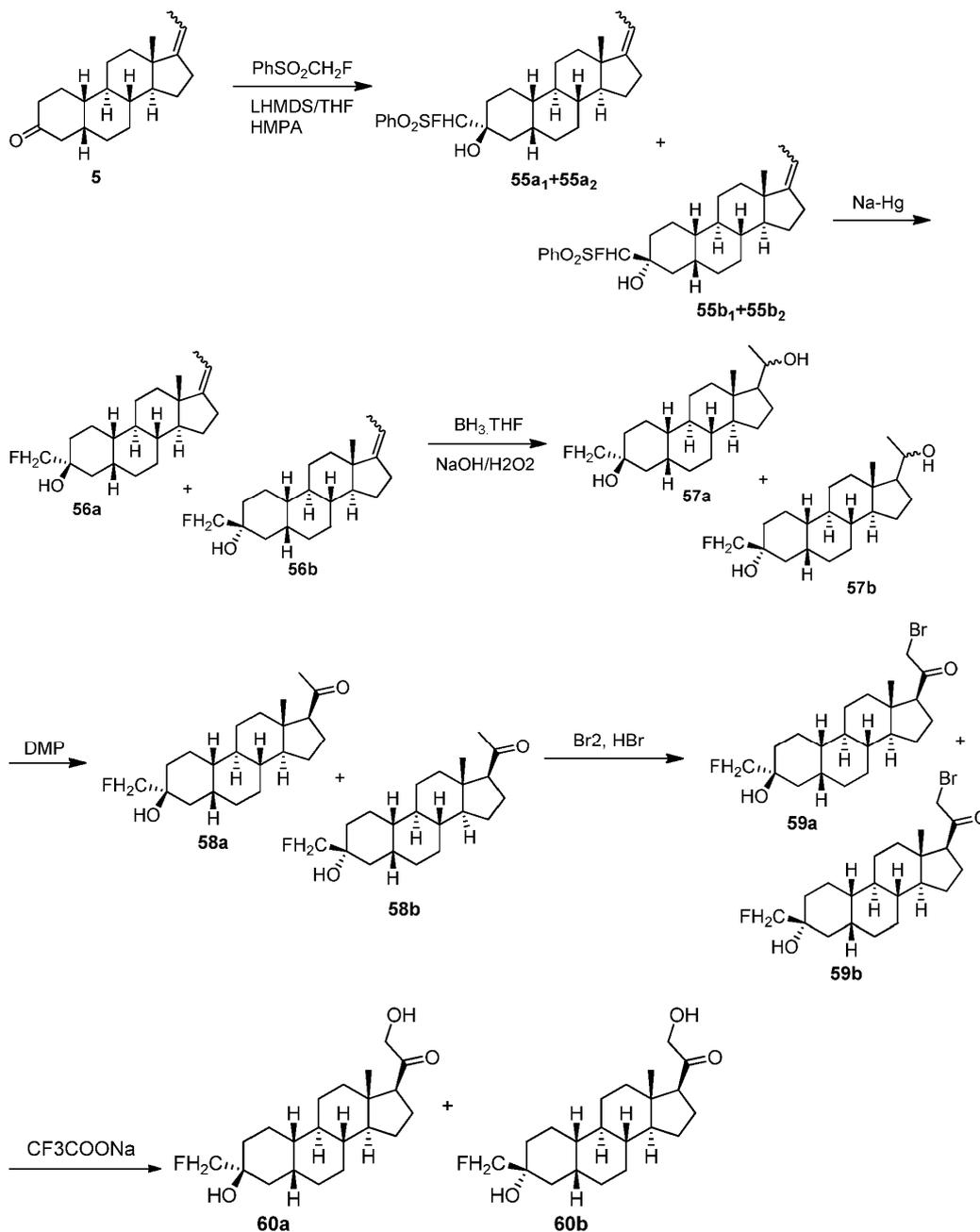
5 Síntesis de compuesto 53b. A una solución de compuesto 52b (50 mg, 0,14 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (100 mg, 0,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 53b (72 mg, en bruto). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Síntesis de compuesto 54a. Una solución de compuesto en 53a (84 mg, en bruto) en acetona (6 ml) se trató con CF<sub>3</sub>COOH (0,3 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,5 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió sal CF<sub>3</sub>COONa (432 mg, 3,12 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1), proporcionando el compuesto 54a (15 mg, 36% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5,56-5,33 (t, 1H, J=56,5 Hz), 4,22-4,13 (m, 2H), 3,25-3,23 (m, 1H), 0,64 (s, 3H).

20 Síntesis de compuesto 54b. Una solución de compuesto en 53b (72 mg, en bruto) en acetona (5 ml) se trató con CF<sub>3</sub>COOH (0,3 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,45 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió sal CF<sub>3</sub>COONa (270 mg, 1,95 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1), proporcionando el compuesto 54b (10 mg, 19,2% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5,96-5,68 (t, 1H, J= 56 Hz), 4,24-4,10 (m, 2H), 3,2 (s, 1H), 0,64 (s, 3H).

25 Ejemplo 8.

30



5 Síntesis de los compuestos 55a y 55b. A una solución de compuesto **5** (1,2 g, 4,2 mmoles) y  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$  (730 mg, 4,2 mmoles) en THF (25 ml) y HMPA (0,5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió LHMDS (5,5 ml, 1 M en THF) gota a gota. Tras agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 horas, la mezcla de reacción se refrescó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con éter/acetato de etilo=10/1), proporcionando la mezcla de compuestos **55a** y **55b** (1,4 g). La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral, proporcionando el compuesto **55a<sub>1</sub>** (220 mg,  $t_r=3,62$  min). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7,99-7,97 (d, 2H,  $J=7,6$  Hz), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,88-4,78 (d, 1H,  $J=46$  Hz), 0,88 (s, 3H); **55a<sub>2</sub>** (200 mg,  $t_r=3,94$  min)  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7,97-7,95 (d, 2H,  $J=7,6$  Hz), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 5,11-5,10 (m, 1H), 4,88-4,78 (d, 1H,  $J=46$  Hz), 0,88 (s, 3H); **55b<sub>1</sub>** (235 mg,  $t_r=4,95$  min), RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7,98-7,96 (d, 2H,  $J=7,5$  Hz), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 5,37-5,27 (d, 1H,  $J=46$  Hz), 5,07-5,05 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); **55b<sub>2</sub>** (220 mg,  $t_r=6,92$  min), RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7,98-7,96 (d, 2H,  $J=7,5$  Hz), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 5,37-5,27 (d, 1H,  $J=46$  Hz), 5,07-4,98 (m, 1H), 0,88 (s, 3H). Condiciones de la HPLC quiral: Eluyente = MeOH (DEA al 0,1%); Columna = IC (4,6\*250mm, 5  $\mu\text{m}$ ).

20 Síntesis de compuesto **56a**. A una solución de compuesto **55a<sub>1</sub>** (200 mg, 0,434 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidro (100 mg)

en metanol anhidro (15 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió amalgama de Na/Hg (400 mg). Tras agitar a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se decantó la solución de metanol y el residuo sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 3 ml). La fase orgánica agrupada se separó bajo vacío y se añadieron 20 ml de solución hipersalina, seguido de extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase de éter agrupada se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EA=10/1), proporcionando el compuesto 56a (90 mg, 65%). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5,12-5,11 (m, 1H), 4,2-4,15 (d, 2H, J=48 Hz), 0,62 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 56b. A una solución de compuesto 55b2 (200 mg, 0,434 mmoles) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidro (100 mg) en metanol anhidro (5 ml) a  $-20^{\circ}\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió amalgama de Na/Hg (500 mg). Tras agitar a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se decantó la solución de metanol y el residuo sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 3 ml). La fase orgánica agrupada se separó bajo vacío y se añadieron 20 ml de solución hipersalina, seguido de extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase de éter agrupada se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (PE/EA=10/1), proporcionando el compuesto 56b (95 mg, 68%). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5,14-4,10 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 0,79 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 57a. A una solución de compuesto 56a (90 mg, 0,281 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 ml, solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (10 ml) seguido de solución acuosa al 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto 57a (130 mg, en bruto). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de compuesto 57b. A una solución de compuesto 56b (95 mg, 0,297 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,1 ml, solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (10 ml) seguido de solución acuosa al 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto 57b (135 mg, en bruto). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

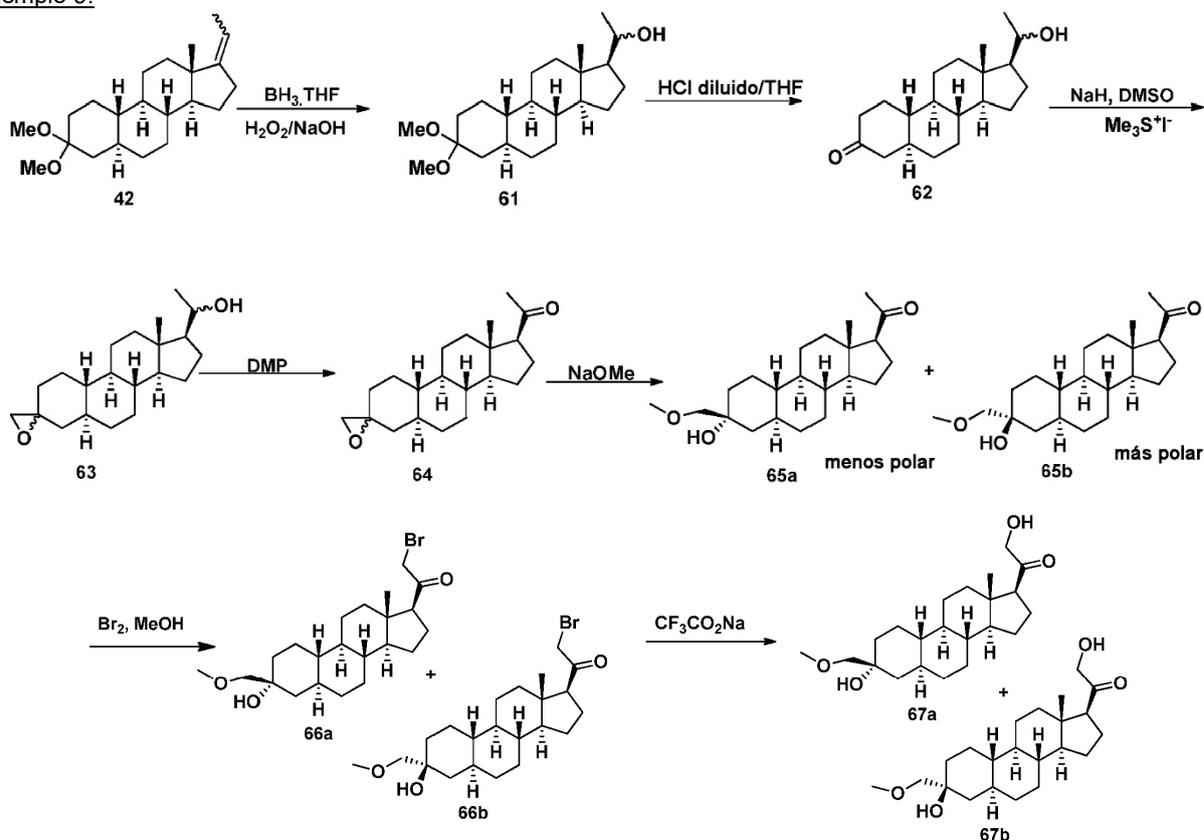
Síntesis de compuesto 58a. Una solución de compuesto 57a (130 mg, en bruto) en 10 ml de diclorometano húmedo (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de  $\text{H}_2\text{O}$  y después se había separado de la capa acuosa) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (300 mg, 707 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1: 5), proporcionando el compuesto 58a (60 mg, 64% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,23-4,11 (d, 2H, J= 60 Hz), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 58b. Una solución de compuesto en 57b (135 mg, en bruto) en 10 ml de diclorometano húmedo (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de  $\text{H}_2\text{O}$  y después se había separado de la capa acuosa) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (380 mg, 0,896 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1: 5), proporcionando el compuesto 58b (68 mg, 69%) en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,50-4,34 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,15(s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 59a. A una solución de compuesto 58a (40 mg, 0,119 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (100 mg, 0,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 59a (60 mg, en bruto). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de compuesto 60a. Una solución de compuesto en 59a (60 mg, en bruto) en acetona (5 ml) se trató con  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,1 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,17 ml). Tras calentar bajo reflujo durante 30 min, se añadió sal  $\text{CF}_3\text{COONa}$  (180 mg, 1,3 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (15 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1), proporcionando el compuesto 60a (15 mg, 36% en dos etapas). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4,21-4,11 (m, 4H), 3,39-3,36 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 0,65 (s, 3H).

## Ejemplo 9.



5

Síntesis de compuesto 61. A una solución de compuesto 42 (5 g, 15 mmoles) en THF seco (20 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (30 ml, solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (56 ml) seguido de solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (67 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

Síntesis de compuesto 62. Una solución de compuesto en bruto 61 (3,2 g, 9 mmoles) en THF (50 ml) se acidificó a pH=3 con HCl acuoso 1 N. Tras agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=30:1 a 20:1), proporcionando el compuesto 62 (2,2 g, 7 mmoles, 81% en dos etapas). M/z (ES+APCI)<sup>+</sup>: [M+H]<sup>+</sup> 305.

20

Síntesis de compuesto 63. A una solución bajo agitación de yoduro de trimetilsulfonio (8,1 g, 36,9 mmoles) en 100 ml de DMSO se añadió NaH (al 60%, 1,26 g, 31,5 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión de compuesto 62 (2,2 g, 7,2 mmoles) en DMSO (20 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 h adicionales y después se vertió en agua helada y se extrajo con éter (100 ml x 3). A continuación, las capas de éter agrupadas se lavaron con éter (100 ml x 3), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto 63 en bruto (2,2 g). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25

Síntesis de compuesto 64. Una solución de compuesto en bruto 63 (1,6 g, 5 mmol) en 60 ml de diclorometano húmedo (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y después se había separado de la capa acuosa) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (4,2 g, 10 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 días, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (100 ml), solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1 a 10:1), proporcionando el compuesto 64 (1,2 g, 3,8 mmoles, 75% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 2,63-2,58 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

35

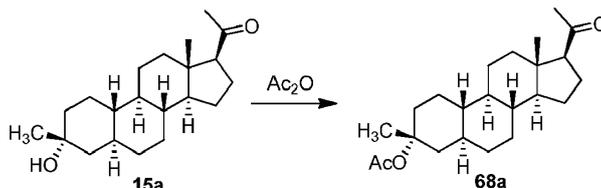
Síntesis de compuesto 65. A una solución de compuesto 64 (1,2 g, 3,8 mmoles) en metanol seco (250 ml) se añadió

Na (262 mg, 11,4 mmoles). Tras someter a reflujo durante 16 h, se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en diclorometano. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 50 ml), solución hipersalina (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bRUto se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1 a 5:1), proporcionando el compuesto 65a (300 mg, 25%) y el compuesto 65b (100 mg, 8%) en forma de un sólido blanco. 65a, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3,38 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 0,61 (s, 3H), 65b, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3,40 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Síntesis de compuesto 66a. A una solución de compuesto 65a (50 mg, 0,14 mmoles) en MeOH (10 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (al 48%) seguido de bromo (23 mg, 0,14 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 66a (46 mg, 92%). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

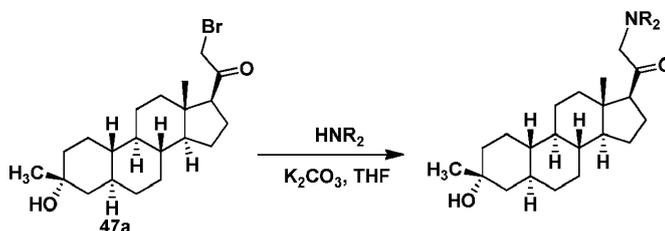
Síntesis de compuesto 67a. Una solución de compuesto 66a (46 mg, 0,11 mmoles) en acetona (10 ml) se trató con CF<sub>3</sub>COOH (0,5 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,7 ml). Tras someter a reflujo durante 30 min, se añadió sal CF<sub>3</sub>COONa (300 mg, 2,2 mmoles) en partes durante un periodo de 10 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10:1 a 3:1), proporcionando 67a (10 mg, rendimiento: 25% en dos etapas). 67a, RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,48-2,45 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 0,64 (s, 3H).

#### Ejemplo 10.

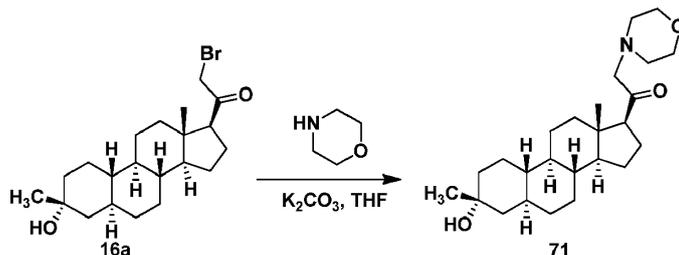


Síntesis de compuesto 68a. A una solución de compuesto 15a (200 mg, 0,63 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) se añadió piridina (50 mg, 0,63 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). A continuación, las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml x 3), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto en bruto 68a (160 mg, 80%). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 2,55-2,50 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

#### Ejemplo 11.



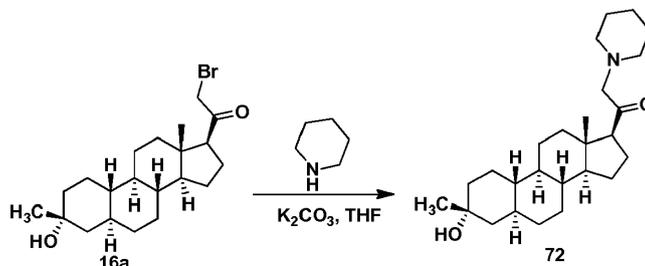
#### Síntesis de compuesto 71



A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,18 mmoles) en THF (5 ml) se añadió morfolina (16 mg, 0,18 mmoles) y compuesto 16a (36 mg, 0,09 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se

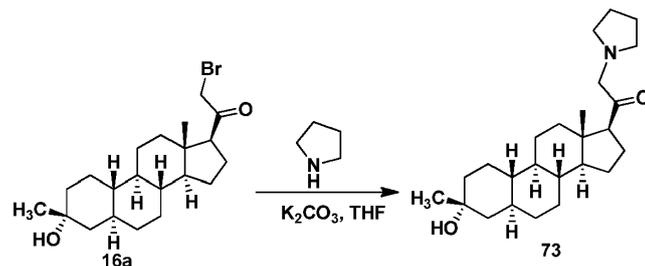
vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg, 33%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3,77-3,75 (m, 4H), 3,19-3,18 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 5H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

#### Síntesis de compuesto 72



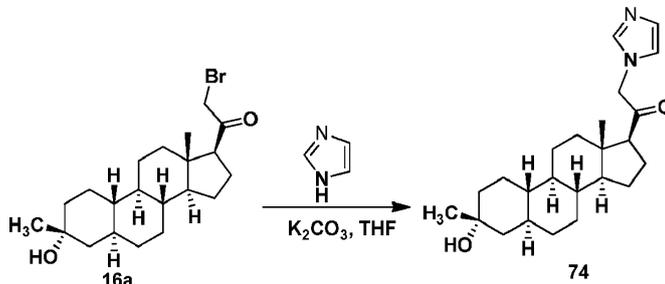
A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,18 mmoles) en THF (5 ml) se añadió piperidina (16 mg, 0,18 mmoles) y compuesto **16a** (36 mg, 0,09 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezclas de reacción se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (12 mg, 33%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,57-2,53 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,59-2,50 (m, 5H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

#### Síntesis de compuesto 73



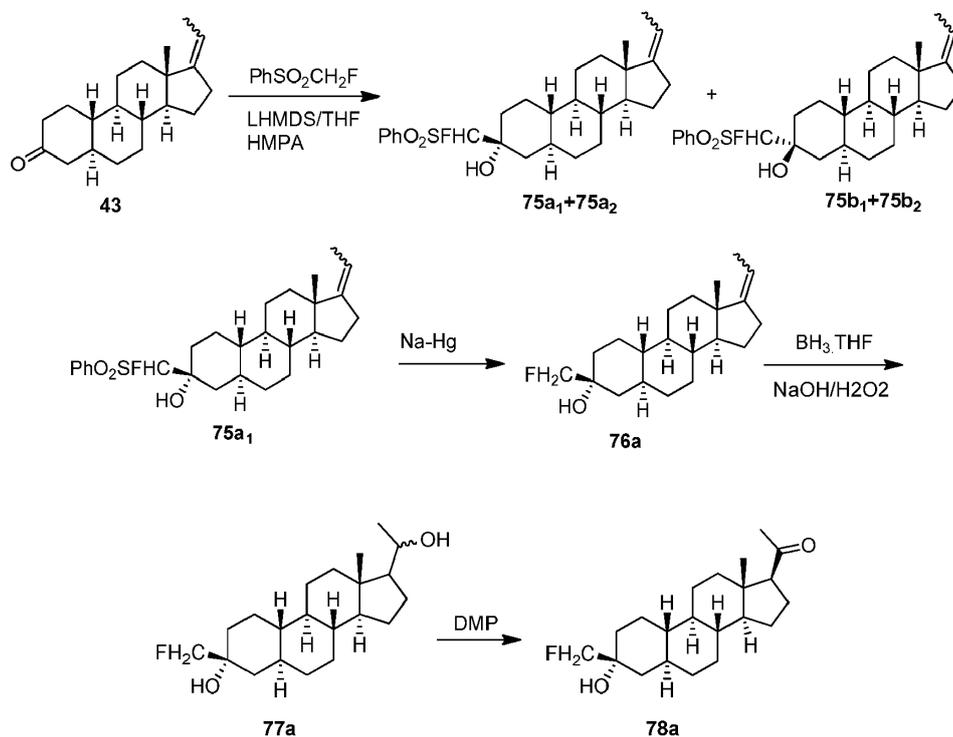
A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,18 mmoles) en THF (5 ml) se añadió pirrolidina (13 mg, 0,18 mmoles) y compuesto **16a** (36 mg, 0,09 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg, 42%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3,43-3,31 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 5H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

#### Síntesis de compuesto 74



A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 mg, 0,10 mmoles) en THF (5 ml) se añadió 1H-ilmidazol (7 mg, 0,10 mmoles) y compuesto **16a** (20 mg, 0,05 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7 mg, 35%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 7,49 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,75-4,66 (m, 2H), 2,60-2,56 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,68 (s, 3H).

## Ejemplo 12.



5

10

15

20

Síntesis de los compuestos 75a y 75b. A una solución de compuesto 43 (1,3 g, 4,5 mmoles) y PhSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H (790 mg, 4,5 mmoles) en THF (25 ml) y HMPA (0,5 ml) a -78°C bajo N<sub>2</sub> se añadió LHMDS (5,5 ml, 1 M en THF) gota a gota. Tras agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y después se extrajo con Et<sub>2</sub>O (20 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyendo con éter/acetato de etilo=10/1), proporcionando la mezcla de compuestos 75a y 75b (1,53 g). La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC quiral, proporcionando el compuesto 75a<sub>1</sub> (220 mg, t=3,41min). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDC13), 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, J=42 Hz), 0,88 (s, 3H); 75a<sub>2</sub> (200 mg, t= 3,66 min); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDC13), 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, J= 46,5 Hz), 0,88 (s, 3H); 75b<sub>1</sub> (235 mg, t= 4,9min), RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDC13), 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, J=43 Hz), 4,88-4,78 (m,1H), 0,88 (s, 3H); 75b<sub>2</sub> (220 mg, t= 5,2 min), RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDC13), δ (ppm), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 5,30-5,20 (d, 1H, J= 46,5 Hz), 5,09-5,08 (m,1H), 0,88 (s, 3H). Condiciones de la HPLC quiral: Eluyente = MeOH (0.1%DEA); Columna = IC (4.6\*250mm, 5 μm).

25

30

Síntesis de compuesto 76a. A una solución de compuesto 75a<sub>1</sub> (200 mg, 0,434 mmoles) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> anhidro (100 mg) en metanol anhidro (15 ml) a -20°C bajo N<sub>2</sub> se añadió amalgama de Na/Hg (400 mg). Tras agitar a una temperatura de -20°C a 0°C durante 1 h, se decantó la solución de metanol y el residuo sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O (5 x 3 ml). El solvente de la fase orgánica agrupada se eliminó bajo vacío y se añadieron 20 ml de solución hipersalina, seguido de extracción con Et<sub>2</sub>O. La fase éter agrupada se secó con MgSO<sub>4</sub> y el éter se eliminó, proporcionando el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=10/1), proporcionando el compuesto 76a (99 mg, 69%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,21-24,11 (d, 2H, J= 47,5 Hz), 0,88 (s, 3H).

35

40

Síntesis de compuesto 77a. A una solución de compuesto 76a (95 mg, 0,296 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 ml, solución 1,0 M en THF). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (10 ml) seguido de solución acuosa al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,2 ml). Se dejó la mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto 77a (120 mg, en bruto). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de compuesto 78a. Una solución de compuesto 77a (120 mg, en bruto) se disolvió en 10 ml de diclorometano húmedo (diclorometano que había sido agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O) y después se había separado de la capa

acuosa) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (300 mg, 707 nmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10% (10 ml), solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1: 5), proporcionando el compuesto 78a (70 mg, 70% en dos etapas) en forma de un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDC13), δ (ppm), 4,21-4,11 (d, 2H, J= 48 Hz), 2,19 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

#### Métodos de ensayo

10 Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden evaluarse utilizando diversos ensayos in vitro e in vivo; se describen posteriormente ejemplos de ellos.

#### *Inhibición con esteroide de la unión de TBPS*

15 Los ensayos de unión de TBPS utilizando membranas corticales cerebrales de rata en presencia de GABA 5 μM han sido descritos (Gee et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 241, 346-353, 1987; Hawkinson et al., Mol. Pharmacol. 46, 977-985, 1994).

20 Brevemente, se extrajeron los córtex rápidamente tras la decapitación de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con dióxido de carbono (200 a 250 g). Se homogeneizaron los córtex en 10 volúmenes de sacarosa 0,32 M helada utilizando un homogeneizador de vidrio/teflón y se centrifugaron a 1500 x g durante 10 min a 4°C. Los sobrenadantes resultantes se centrifugaron a 10.000 x g durante 20 min a 4°C, obteniendo los pellets P2. Los pellets P2 se resuspendieron en tampón de NaCl 200 mM/fosfato de Na-K 50 mM, pH 7,4, y se centrifugaron a 10.000 x g durante 10 min a 4°C. Se repitió dos veces este procedimiento y los pellets se resuspendieron en 10 volúmenes de tampón.

25 Se incubaron alícuotas (100 μl) de las suspensiones membranales con [<sup>35</sup>S]-TBPS 2 nM y alícuotas de 5 μl de fármaco de ensayo disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO) (0,5% final) en presencia de GABA 5 μM. La incubación se llevó a un volumen final de 1,0 ml con tampón. Se determinó la unión no específica en presencia de TBPS no marcado 2 μM y era de entre 15% y 25%. Tras una incubación de 90 min a temp. ambiente, se terminaron los ensayos mediante filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell, nº 32) utilizando un recolector celular (Brandel) y se enjuagaron tres veces con tampón helado. Se midió la radioactividad unida a los filtros mediante espectrometría de centelleo líquido. El ajuste a una curva no lineal de los datos globales para cada fármaco promediados para cada concentración se llevó a cabo utilizando Prism (GraphPad). Los datos se ajustaron a un modelo de inhibición parcial, y no completa, en el caso de que la suma de cuadrados fuese significativamente inferior según la prueba de F. De manera similar, los datos se ajustaron a un modelo de inhibición de dos componentes en lugar de uno de un

35 componente en el caso de que la suma de cuadrados fuese significativamente inferior según la prueba de F. La concentración de compuesto de ensayo que producía una inhibición de 50% (IC<sub>50</sub>) de la unión específica y el grado máximo de inhibición (Imax) se determinaron para los experimentos individuales con el mismo modelo utilizado para los datos globales y después se calcularon las medias ± SEM de los experimentos individuales.

40 Se criban, o pueden cribarse, diversos compuestos para determinar su potencial como moduladores de la unión de [<sup>35</sup>S]-TBPS in vitro. Estos ensayos se llevan a cabo o pueden llevarse a cabo con los procedimientos anteriormente comentados.

#### *Farmacología in vivo*

45 Se obtuvieron ratones NSA macho que pesaban entre 15 y 20 g de Harlan Sprague-Dawley (San Diego, CA). Tras su llegada, se alojaron en jaulas de policarbonato estándares (4 en cada jaula) que contenían un material de lecho esterilizado en una sala de temp. constante (23,0° ± 2,5°C) con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luz entre 07.00 y 19.00). Se encontraba libremente disponible alimento (Teklad LM 485) y agua. Los ratones fueron aclimatados un

50 mínimo de 4 días antes de los experimentos.

#### *Convulsiones inducidas con pentilentetrazol*

55 Se indujeron convulsiones mediante la administración de 85 mg/kg s.c. de pentilentetrazol (periodo de observación: 30 min). Se determinó previamente que la dosis utilizada fuese la CD<sub>97</sub>. Una convulsión clónica se define como un clono en extremidad superior de ≥ 3 s de duración. Los datos se trataron cuánticamente.

#### *Convulsiones inducidas por shock eléctrico máximo*

60 Se indujeron convulsiones mediante la aplicación de corriente (50 mA, 60 pulsos/s, anchura de pulso de 0,8 ms, 1 s de duración, D.C.) utilizando un dispositivo ECT Ugo Basile (modelo 7801). Se restringió el movimiento de los ratones agarrando la piel suelta en su superficie dorsal y se sujetan suavemente electrodos corneales recubiertos con solución salina contra las dos córneas. Se aplica corriente y se observaron los ratones durante un periodo de hasta 30 s para la aparición de una respuesta tónica de extensión de las extremidades traseras. Se define una convulsión tónica como una extensión de extremidad trasera superior a 90 grados respecto al plano del cuerpo. Los resultados se trataron cuánticamente.

65

*Prueba de la percha*

5 La prueba de la percha hizo uso de un aparato construido ex profeso que consistía en un alambre metálico (2 mm de diámetro) suspendido horizontalmente sobre una superficie almohadillada (25 cm). Se sujetaron los ratones por la base de la cola, se colocaron sus patas delanteras en contacto con el alambre y después se soltaron. Se requirió que los animales pusiesen en contacto ambas patas traseras con el alambre dentro de 5 s a fin de puntuarse como un pase. Los resultados se trataron cuánticamente.

10 *Metabolismo del fármaco y farmacocinética Ensayos de HERG.*

15 Se utilizaron células HEK 293 que expresaban establemente el canal de potasio HERG para los estudios electrofisiológicos. La metodología para la transfección estable de este canal en células HEK puede encontrarse en otros sitios (Zhou et al., Biophys. J. 74:230-41, 1998). Antes del día de la experimentación, se recolectaron las células de los matraces de cultivo y se sembraron sobre cubreobjetos de vidrio en un medio esencial mínimo (MEM) estándar con suero de feto bovino (FCS, por sus siglas en inglés) al 10%. Las células en placa se almacenaron en un incubador a 37°C mantenido en una atmósfera de 95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub>. Las células se estudiaron 15 a 28 horas después de la recolección.

20 Se estudiaron las corrientes de HER utilizando técnicas estándares de pinza de parche en el modo de células completas. Durante el experimento, las células se superfundieron con una solución externa estándar de la composición siguiente (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl<sub>2</sub>, 2; MgCl<sub>2</sub>, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Se realizaron registros de células completas utilizando un amplificador de pinza de parche y pipetas de parche que presentaban una resistencia de 1 a 3 MOhm llenas con la solución interna estándar de la composición siguiente (mM): KCl, 130; MgATP, 5; MgCl<sub>2</sub>, 1.0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 con KOH. Sólo aquellas células con resistencias al acceso inferior a 15 MOhm y resistencias de sello >1 GOhm fueron aceptadas para la experimentación posterior. Se aplicó compensación de las resistencias en serie hasta un máximo de 80%. No se realizó substracción de fugas. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependía de la magnitud de las corrientes registradas y del nivel de compensación de las resistencias en serie que puedan utilizarse con seguridad. Tras conseguir la configuración de célula completa y dejar suficiente tiempo para la diálisis celular con solución de pipeta (>5 min), se aplicó un protocolo de voltaje estándar a la célula para inducir corrientes de membrana. El protocolo de voltaje fue el siguiente. Se despolarizó la membrana con un potencial de fijación de -80 mV a +40 mV durante 1000 ms. A lo anterior siguió una rampa de voltaje descendente (tasa 0,5 mV ms<sup>-1</sup>) de vuelta al potencial de fijación. Se aplicó el protocolo de voltaje a una célula continuamente durante el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió la amplitud de la corriente pico inducida en torno a -40 mV durante la rampa. Una vez se habían obtenido respuestas de corriente inducida estables en la solución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en la solución externa estándar) durante 10 a 20 min con una bomba peristáltica. En el caso que se produjesen cambios mínimos en la amplitud de la respuesta de corriente inducida en la condición de control de vehículo, se aplicaba el compuesto de ensayo, 0,3, 1, 3 o 10 mM, durante un periodo de 10 min. El periodo de 10 min incluía el tiempo durante el que pasaba solución de suministro por el tubo desde el depósito de solución hasta la cámara de registro mediante la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución de compuesto fue superior a 5 min después de que la concentración de fármaco en el pocillo con cámara alcanzase la concentración deseada. Se realizó un periodo de lavado posterior de 10 a 20 min para evaluar la reversibilidad. Finalmente, las células se expusieron a una dosis elevada de dofetilida (5 mM), un bloqueante de IKr específico, para evaluar la corriente endógena insensibil.

45 Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente (23 ± 1°C). Se registraron en línea las corrientes de membrana inducidas, en un ordenador, se filtraron a 500-1 KHz (Bessel -3 dB) y se muestrearon a 1-2 KHz utilizando el amplificador de pinza de parche y un software de análisis específico de datos. En el ordenador se midió fuera de línea la amplitud de corriente pico, que se produjo aproximadamente en -40 mV.

50 Se calculó la media aritmética de los diez valores de amplitud bajo las condiciones de control de vehículo y en presencia de fármaco. Se obtuvo el porcentaje de reducción de IN en cada experimento mediante el valor de corriente normalizado utilizando la fórmula a continuación:  $IN = (1-ID/IC) \times 100$ , donde ID es el valor de corriente medio en presencia de fármaco e IC es el valor de corriente medio bajo condiciones de control. Se llevaron a cabo experimentos separados para cada concentración de fármaco o control de tiempos correspondientes y se definió la media aritmética en cada experimento como el resultado del estudio.

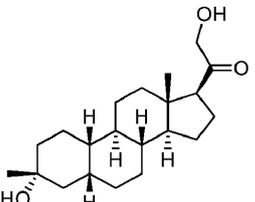
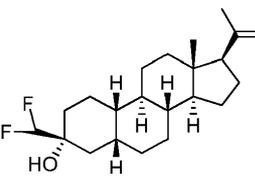
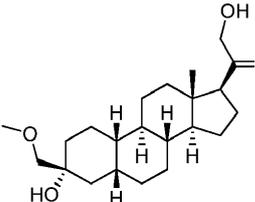
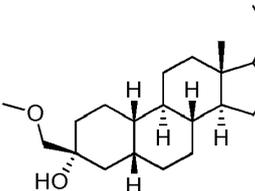
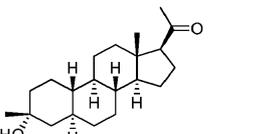
*Electrofisiología de pinza de parche de receptores GABA<sub>A</sub>  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  recombinantes*

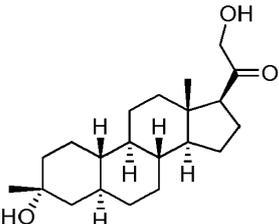
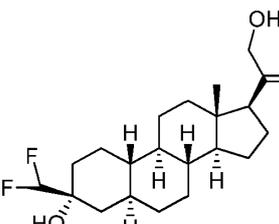
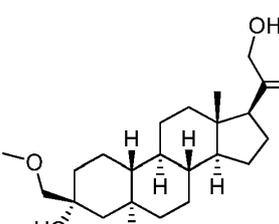
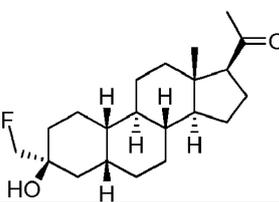
60 Se utilizó la electrofisiología celular para medir la potencia y eficacia in vitro de los moduladores de receptor de GABA<sub>A</sub> de los presentes inventores en células Ltk. Cada compuesto se sometió a ensayo para su capacidad de afectar a las corrientes mediadas por GABA a una dosis agonista submáxima (EC<sub>10</sub> GABA=0,5 μM) en una técnica de pinza de parche de células completas utilizando un amplificador EPC-10 HEKA Electronics y el software PatchMaster. Estos experimentos miden las propiedades de potencia, eficacia (Emax), activación directa y desensibilización aguda. Se añadió el artículo de ensayo a concentraciones de 0,1, 1,0 y 10 μM.

*Metabolismo del fármaco y farmacocinética Semivida en microsomas hepáticos humanos (MHH)*

Se incubaron compuestos de ensayo (1  $\mu\text{M}$ ) con  $\text{MgCl}_2$  3,3 mM y 0,78 mg/ml de HLM (HL101) en tampón de fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en la placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos: un grupo no P450 y un grupo P450. Sólo se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Se recogió una alícuota de las muestras del grupo P450 en los puntos temporales de 0, 10, 30 y 60 min, donde el punto temporal 0 min indica el tiempo en que se añade NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo no P450 en los puntos temporales de -10 y 65 min. Las alícuotas recogidas se extrajeron con solución de acetonitrilo que contenía un estándar interno. La proteína precipitada se pelletizó en una centrífuga (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el sobrenadante se midió mediante un sistema de CL/EM/EM. Se obtuvo el valor de la semivida representando gráficamente el logaritmo natural de la proporción de superficies de pico de compuestos/estándar interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de ajuste óptimo a través de los puntos proporciona la tasa del metabolismo (k). Lo anterior se convierte en un valor de semivida utilizando la ecuación:  $\text{Semivida} = \ln 2 / k$ .

15

| Tabla 1. Potenciación electrofisiológica de pinza de parche y datos de unión de TBPS |                         |                          |                           |                                       |
|--|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Estructura   | % potenciación a 100 nM | % potenciación a 1000 nM | % potenciación a 10000 nM | IC <sub>50</sub> de unión a TBPS (nM) |
| Ejemplo de referencia  | nº 101                  | nº 163                   |                           | nº 86                                 |
|    |                         |                          |                           |                                       |
|   |                         |                          |                           | nº 33                                 |
| Ejemplo de referencia  |                         |                          |                           | nº 170                                |
|   |                         |                          |                           |                                       |
|   |                         |                          |                           | nº 41                                 |
| Ejemplo de referencia  | nº 80                   | nº 157                   | nº 270                    | nº 93                                 |
|   |                         |                          |                           |                                       |
| Ejemplo de referencia  |                         | nº 130                   | nº 227                    | nº 220                                |

|   |  |      |        |        |
|---|--|------|--------|--------|
|    |  |      |        |        |
| Ejemplo de referencia   |  | n° 0 | n° 100 | >10000 |
|    |  |      |        |        |
| Ejemplo de referencia   |  |      |        | n° 94  |
|   |  |      |        |        |
| Ejemplo de referencia   |  |      |        | n° 100 |
|  |  |      |        |        |

Otras realizaciones

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

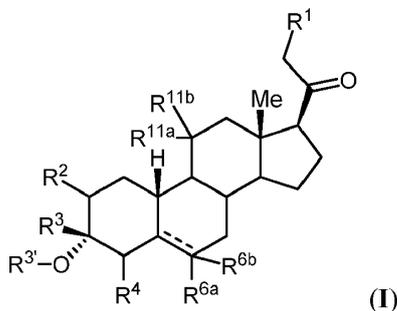
15 Además, la invención comprende todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones listadas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que sea dependiente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

ordinario en la materia, los valores que se expresan en forma de intervalos pueden adoptar cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta un décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



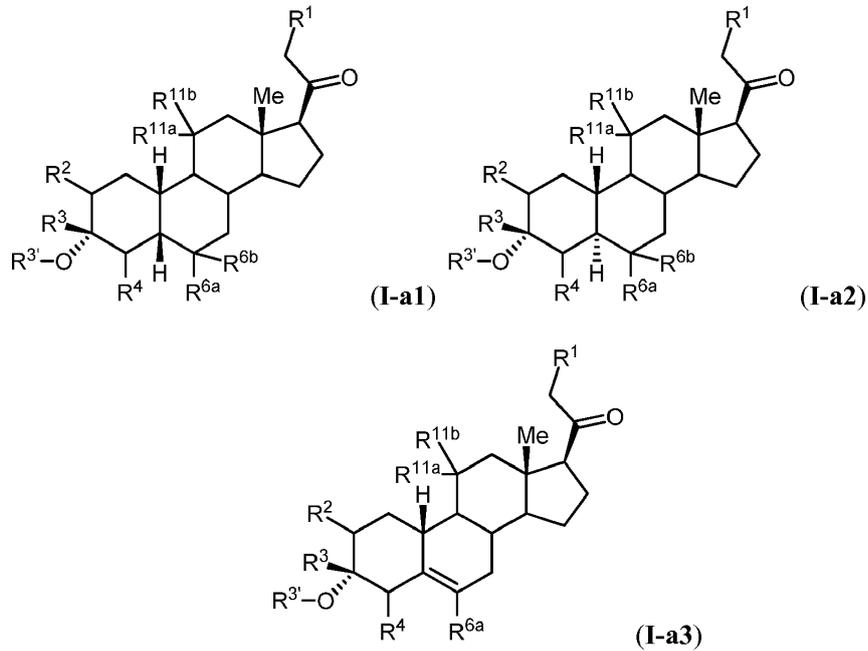
5

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

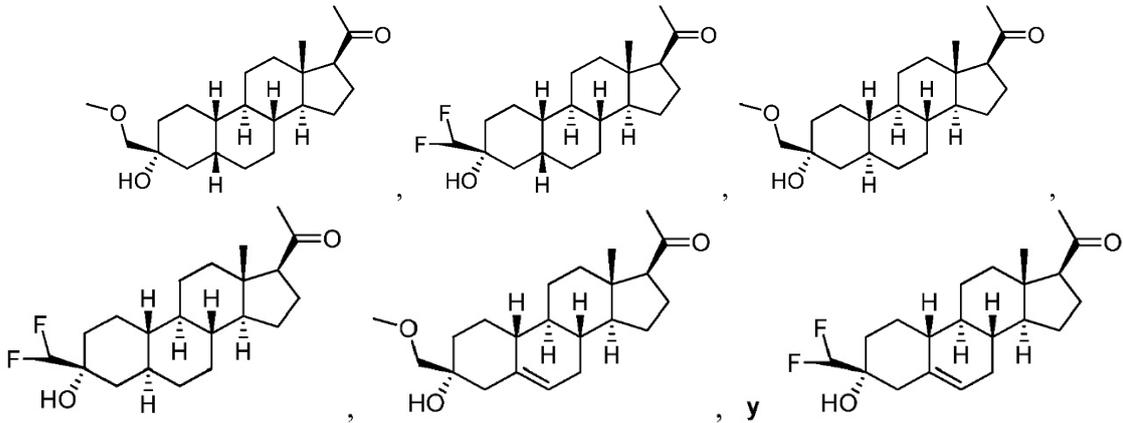
- 10  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>3</sup> es difluorometilo, metoximetilo o etoximetilo,  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido,  
 alquino sustituido o no sustituido, carbociclo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no  
 15 sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,  
 cada uno de R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> es hidrógeno,  
 cada uno de R<sup>11a</sup> y R<sup>11b</sup> es hidrógeno, y  
 en el que ----- representa un enlace sencillo o doble, con la condición de que, en el caso de que se  
 encuentre presente un doble enlace, uno de R<sup>6a</sup> o R<sup>6b</sup> se encuentra ausente, y en el caso de que se  
 encuentre presente un enlace sencillo en el Anillo B, el hidrógeno en C5 se encuentra en la posición *alfa*  
 20 o *beta*.

20

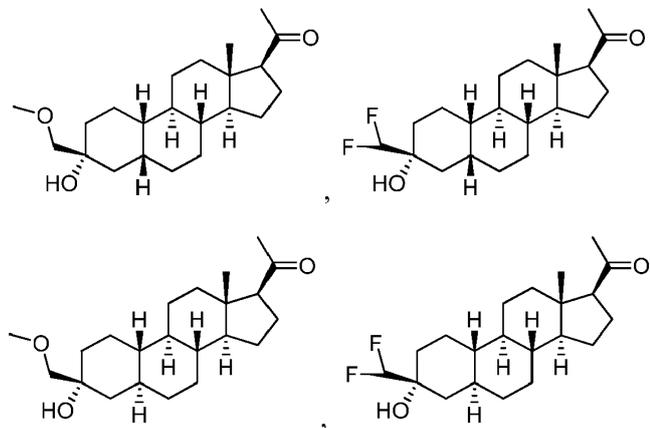
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno.  
 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es difluorometilo o metoximetilo  
 25 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es difluorometilo.  
 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es metoximetilo.  
 30 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es etoximetilo.  
 7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (I-a1), (I-a2), o (I-a3):

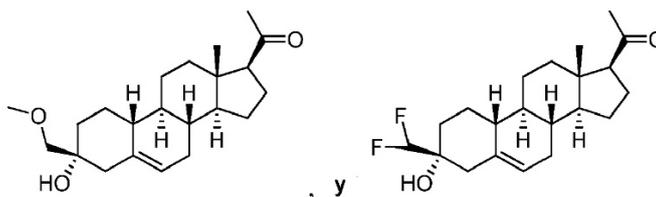


- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de entre el grupo que consiste de:



9. Sal farmacéuticamente aceptable del compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





10. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 5 11. Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto.
- 10 12. Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización según la reivindicación 11, en el que la enfermedad o condición es insomnio, depresión, trastornos del humor, trastornos convulsivos, trastornos de la memoria, trastornos de la atención, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, trastornos del humor, trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad, psicosis, trastornos compulsivos, trastorno de estrés post-traumático, trastorno del espectro autista, distimia, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la memoria, demencia, enfermedad de Alzheimer, trastorno convulsivo, lesión cerebral traumática, ictus, trastornos adictivos, autismo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, síndrome de Rett, síndromes de abstinencia o tinnitus.
- 15 13. Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización según la reivindicación 11, en el que el compuesto se administra por vía oral.
- 20 14. Compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización según la reivindicación 11, en el que el compuesto se administra crónicamente.

25