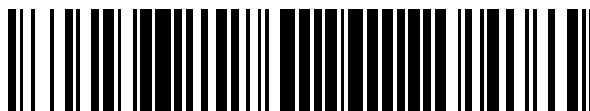


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 237**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|-------------------|-----------|------------------|-----------|
| C07J 3/00 | (2006.01) | C07J 9/00 | (2006.01) |
| C07J 17/00 | (2006.01) | | |
| C07J 43/00 | (2006.01) | | |
| A61K 31/56 | (2006.01) | | |
| A61P 25/08 | (2006.01) | | |
| A61P 25/00 | (2006.01) | | |
| A61K 45/06 | (2006.01) | | |
| C07J 31/00 | (2006.01) | | |
| C07J 33/00 | (2006.01) | | |
| C07J 41/00 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2015 PCT/CN2015/095765**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016 WO16082789**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2015 E 15862506 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3224269**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

27.11.2014 WO PCT/CN2014/092369

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

13.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 793 237 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

Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos del SNC

5 **Antecedentes de la invención**

La excitabilidad cerebral se define como el nivel de alerta de un animal, un continuo que va desde el coma hasta convulsiones, y está regulada por diversos neurotransmisores. En general, los neurotransmisores son responsables de la regulación de la conductancia iónica a través de las membranas neuronales. En reposo, la membrana neuronal posee un potencial (o voltaje de membrana) de aproximadamente -70 mV, siendo negativo el interior de la célula con respecto al exterior. El potencial (voltaje) es el resultado del equilibrio iónico (K^+ , Na^+ , Cl^- , aniones orgánicos) a través de la membrana semipermeable neuronal. Los neurotransmisores de almacenan en vesículas presinápticas y se liberan bajo la influencia de potenciales de acción neuronales. Al liberarse en la hendidura sináptica, un transmisor químico excitador tal como la acetilcolina causará la despolarización de la membrana, p.ej., un cambio de potencial de -70 mV a -50 mV. Dicho efecto está mediado por receptores nicotínicos postsinápticos que resultan estimulados por la acetilcolina, incrementando la permeabilidad de la membrana a los iones Na^+ . El potencial de membrana reducido estimula la excitabilidad neuronal en forma de un potencial de acción postsináptico.

En el caso del complejo del 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, ya que hasta 40% de las neuronas cerebrales utiliza GABA como un neurotransmisor. GABA regula la excitabilidad de las neuronas individuales mediante la regulación de la conductancia de iones cloruro a través de la membrana neuronal. GABA interactúa con su sitio de reconocimiento en el CRG, facilitando el flujo de iones cloruro bajando un gradiente electroquímico del CRG hacia el interior de la célula. Un incremento intracelular de los niveles de dicho anión causa la hiperpolarización del potencial transmembrana, haciendo que la neurona sea menos susceptible a las entradas de excitación, es decir, una excitabilidad neuronal reducida. En otras palabras, a mayor concentración de iones cloruro en la neurona, menor excitabilidad cerebral y nivel de excitación.

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

Los esteroides neuroactivos pueden ser endógenos. Los esteroides neuroactivos más potentes son 3α -hidroxi-5-pregnano reducido-20-ona y 3α -21-dihidroxi-5-pregnano reducido-20-ona, metabolitos de los esteroides hormonales progesterona y desoxicorticosterona, respectivamente. La capacidad de dichos metabolitos esteroides de alterar la excitabilidad cerebral fue identificada 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. Está bien documentado 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 bien documentada. Dichos síntomas, que se han asociado al síndrome premenstrual (SPM), incluyen estrés, ansiedad y cefaleas migrañosas (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2a edición, Chicago Yearbook, Chicago, 1984). Los sujetos con SPM presentan una recurrencia mensual de síntomas que se encuentran presentes premenstrualmente y ausentes postmenstrualmente.

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 los metabolitos de la progesterona (Rosciszewska et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49:47-51, 1986). Además, en sujetos con epilepsia menor generalizada primaria, la incidencia temporal de convulsiones se ha correlacionado con la incidencia de los síntomas del síndrome premenstrual (Backstrom, T. et al., *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2:8-20, 1983). Se ha encontrado que la desoxicorticosterona esteroide 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 los 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 la DPN. Los síntomas de la DPN varían de depresión leve a psicosis que requiere la hospitalización. La DPN también está asociada a ansiedad severa e irritabilidad. La depresión asociada a 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).

Colectivamente, dichas observaciones implican un papel crucial de la progesterona y la desoxicorticosterona, y más específicamente sus metabolitos, en la regulación homeostática de la excitabilidad cerebral, que se manifiesta en un incremento de la actividad convulsiva o de síntomas asociados a la epilepsia catamenial, SPM y DPN. La correlación entre los niveles reducidos de progesterona y los síntomas asociados al 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 utilizar 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 es consistentemente eficaz en el tratamiento de los síndromes anteriormente indicados. Por ejemplo, no existe una 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 n° WO 2014/169831 se refiere a esteroides 19-nor-C3,3-disustituídos que se contemplan para la utilización en el tratamiento de condiciones relacionadas con el SNC. El documento n° WO 2014/169832 se refiere a compuestos 19-nor-esteroidales 3,3-disustituídos que se contemplan para la utilización en el tratamiento de condiciones relacionadas con el SNC.

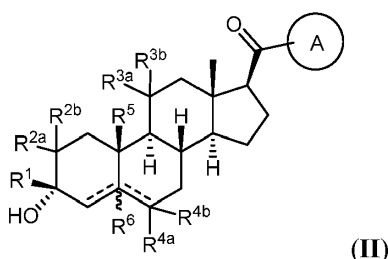
Se requieren nuevos y mejorados esteroides neuroactivos que actúan como agentes moduladores para la excitabilidad cerebral, así como agentes para la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el SNC. Los compuestos, composiciones y métodos indicados en la presente memoria están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

Sumario de la invención

El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Cualesquiera referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para la utilización en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

En la presente memoria se proporcionan esteroides neuroactivos sustituidos en C21 diseñados para, por ejemplo, actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, se contempla que dichos compuestos resulten útiles como agentes terapéuticos para la inducción de anestesia y/o sedación en un sujeto. En algunas realizaciones, se contempla que dichos compuestos resulten útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC (p.ej., trastorno del sueño, un trastorno del humor, un trastorno del espectro esquizofrénico, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno de la movilidad, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinitus) en un sujeto que lo necesita (p.ej., un sujeto con síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil o síndrome de Angelman).

En Un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran Unidos, forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno

o -N(RA)C(O)R^{A3}; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O); cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbocíclico C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que, en el caso de que un ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que un ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.

En la presente memoria se proporcionan además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y métodos de utilización y tratamiento, p.ej., tales como para inducir sedación y/o anestesia, para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC.

Los esteroides de fórmula (I), subgéneros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se denominan colectivamente en la presente memoria "compuestos de la presente invención".

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

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

De esta manera, en otro aspecto, se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar en el sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC se selecciona del grupo que consiste en un trastorno del sueño, un trastorno del humor, un trastorno del espectro esquizofrénico, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno de la movilidad, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, y tinitus. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, subcutánea, intravenosa o intramuscular. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra crónicamente. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra continuamente, p.ej., mediante infusión intravenosa continua.

Otros objetivos y ventajas resultarán evidentes para el experto en la materia a partir de una consideración de la descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones, posteriormente.

Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en mayor detalle posteriormente. 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 generalmente tal como se indica en dicha obra. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica, así como fracciones funcionales específicas y reactividad, en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5a edición, 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.

Pueden aislarse isómeros a partir de mezclas mediante métodos conocidos por el experto en la materia, incluyendo cromatografía líquida de alta presión (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).

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% de excipiente y aproximadamente 10% de 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, en

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, en peso total del compuesto. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo puede formularse con poco o nada de excipiente o portador.

El compuesto descrito en la presente memoria puede comprender además una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio), y ^3H (T o tritio); C puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O , y similares.

Los artículos “un” y “una” pueden utilizarse en la presente memoria para referirse a uno o más de uno (es decir, por lo menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A título de ejemplo, “un análogo” se refiere a un análogo o a más de un análogo.

En el caso de que se indique un intervalo de valores, se pretende que se encuentren comprendido cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, “alquilo C_{1-6} ” se pretende que comprenda alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} y C_{5-6} .

Los términos siguientes se pretende que presenten los significados presentados posteriormente y resultan útiles para comprender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

El término “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_{1-20} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 12 átomos de carbono (“alquilo C_{1-12} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo C_{1-8} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C_{1-6} ”, también denominado en la presente memoria “alquilo inferior”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo C_{1-5} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C_{1-4} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo C_{1-3} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo C_{1-2} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 1 átomo de carbono (“alquilo C_1 ”). En algunas realizaciones, un grupo alquilo presenta 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo C_{2-6} ”). Entre los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} se incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), isobutilo (C_4), n-pentilo (C_5), 3-pentanilo (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3-metil-2-butanilo (C_5), amilo terciario (C_5), y n-hexilo (C_6). Entre los ejemplos adicionales de grupos alquilo se incluyen n-heptilo (C_7), n-octilo (C_8) y similares. A menos que se indique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un “alquilo no sustituido”) o sustituido (un “alquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes, p.ej., de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} no sustituido (p.ej., $-\text{CH}_3$). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} sustituido. Entre las abreviaturas de alquilo comunes se incluyen Me ($-\text{CH}_3$), Et ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), iPr ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), nPr ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), n-Bu ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), o i-Bu ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

El término “alqueniilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que presenta 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y ningún triple enlace (“alqueniilo C_{2-20} ”). En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo presenta 2 a 10 átomos de carbono (“alqueniilo C_{2-10} ”). En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo presenta 2 a 8 átomos de carbono (“alqueniilo C_{2-8} ”). En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo presenta 2 a 6 átomos de carbono (“alqueniilo C_{2-6} ”). En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo presenta 2 a 5 átomos de carbono (“alqueniilo C_{2-5} ”). En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo presenta 2 a 4 átomos de carbono (“alqueniilo C_{2-4} ”). En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo presenta 2 a 3 átomos de carbono (“alqueniilo C_{2-3} ”). En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo presenta 2 átomos de carbono (“alqueniilo C_2 ”). El enlace o enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Entre los ejemplos de grupos alqueniilo C_{2-4} se incluyen etenilo (C_2), 1-propeniilo (C_3), 2-propeniilo (C_3), 1-butenilo (C_4), 2-butenilo (C_4), butadieniilo (C_4), y similares. Entre los ejemplos de grupos alqueniilo C_{2-6} se incluyen los grupos alqueniilo C_{2-4} anteriormente indicados, así como penteniilo (C_5), pentadieniilo (C_5), hexeniilo (C_6), y similares. Entre los ejemplos adicionales de alqueniilo se incluyen hepteniilo (C_7), octeniilo (C_8), octatrieniilo (C_8), y similares. A menos que se indique lo contrario, cada caso de un grupo alqueniilo se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un “alqueniilo no sustituido”) o sustituido (un “alqueniilo sustituido”) con uno o más sustituyentes, p.ej., de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alqueniilo es alqueniilo C_{2-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alqueniilo es alqueniilo C_{2-10} sustituido.

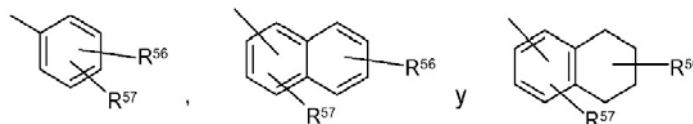
El término “alquinilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que presenta 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono y opcionalmente uno o más dobles enlaces (“alquinilo C_{2-20} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo presenta 2 a 10 átomos de carbono (“alquinilo C_{2-10} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo presenta 2 a 8 átomos de carbono (“alquinilo C_{2-8} ”). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo presenta 2 a 6 átomos de carbono (“alquinilo C_{2-6} ”). En algunas realizaciones, un

grupo alquinilo presenta 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo presenta 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo presenta 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo presenta 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El enlace o enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Entre los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄), y similares. Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ se incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ anteriormente indicados, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), y similares. Entre los ejemplos adicionales de alquinilo se incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares. A menos que se indique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes, p.ej., de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

El término "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos 4n+2 monocíclico o policíclico (p.ej., bicíclico o tricíclico) (p.ej., con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) con 6 a 14 átomos de carbono anular y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("arilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo presenta seis átomos de carbono anular ("arilo C₆", p.ej., fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo presenta diez átomos de carbono anular ("arilo C₁₀", p.ej., naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo presenta catorce átomos de carbono anular ("arilo C₁₄", p.ej., antracilo). El término "arilo" incluye además sistemas de anillos en los que el anillo arilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclicos o heterocíclicos, en el que el radical o punto de unión se encuentra en el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos arilo. Entre los grupos arilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se indique lo contrario, cada caso de un grupo arilo se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sustituido.

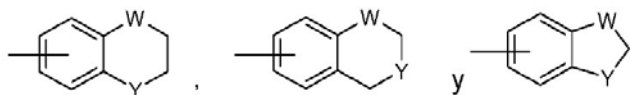
En determinadas realizaciones, un grupo arilo se encuentra sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈ y amino.

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



en los que uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y por lo menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ se selecciona, cada uno independientemente, de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, heterociclilo de 4 a 10 elementos, alcanilo, alcoxi C₁₋₈, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COO-alquilo, COO-arilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquilo, SO-alquilo, SO₂-alquilo, S-arilo, SO-arilo, SO₂-arilo, o R⁵⁶ y R⁵⁷ pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R⁶⁰ y R⁶¹ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5 a 10 elementos o heteroarilo de 5 a 10 elementos sustituido.

Otros grupos arilo representativos con un grupo heterociclilo fusionado incluyen los siguientes:



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

"Halo" o "halógeno", independientemente o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se indique lo contrario, a un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). El término "haluro" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. En determinadas realizaciones, el grupo halo es flúor o cloro.

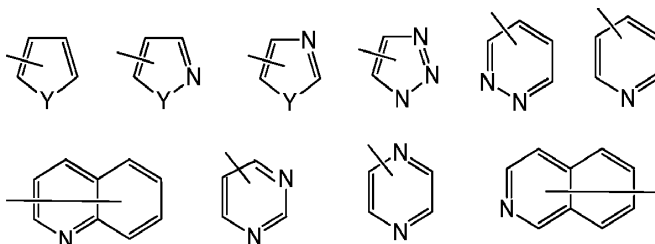
"Haloalquilo" y "haloalcoxi" puede incluir estructuras de alquilo y alcoxi que se encuentra sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo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

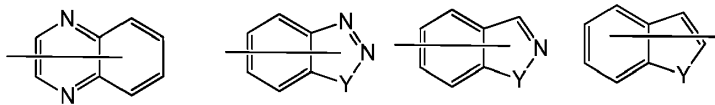
El término "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos (p.ej., que presenta 6 o 10 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que presentan átomos de carbono anular y 1 a 4 heteroátomos anulares proporcionados en el sistema 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. El término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclicos o heterocíclicos, en los que 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. El término "heteroarilo" incluye además sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo, en el que 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 fusionados (arilo/heteroarilo). En los grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (p.ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo 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).

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 elementos que presentan 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 algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 8 elementos que presentan 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 8 elementos"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 elementos que presentan 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 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 seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo se encuentra sustituido 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.

Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, pirrolilo, furanilo y tioenilo. Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 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. Entre los grupos heteroarilo de 5 elementos ejemplares que contienen cuatro heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrazolilo. Entre los grupos heteroarilo de 6 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 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, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzitiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizínilo y purínilo. Entre los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

Entre los ejemplos de heteroarilos representativos se incluyen las fórmulas siguientes:





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

“Carbociclilo” o “carbocíclico” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que presenta 3 a 10 átomos de carbono anular (“carbocíclico C₃₋₁₀”) y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromático. En algunas realizaciones, el grupo carbociclilo presenta 3 a 8 átomos de carbono anular (“carbociclilo C₃₋₈”). En algunas realizaciones, el grupo carbociclilo presenta 3 a 6 átomos de carbono anular (“carbociclilo C₃₋₆”). En algunas realizaciones, el grupo carbociclilo presenta 5 a 10 átomos de carbono anular (“carbociclilo C₅₋₁₀”). Entre los grupos carbociclilo C₃₋₆ ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Entre los grupos carbociclilo C₃₋₈ ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los grupos carbociclilo C₃₋₆ anteriormente indicados, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), y similares. Entre los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los grupos carbociclilo C₃₋₈ anteriormente indicados, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), spiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares. Tal como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico (carbociclilo monocíclico”) o contiene un sistema de anillos fusionados, puenteados o espiro, tal como un sistema bicíclico (“carbociclilo bicíclico”) y puede encontrarse saturado o parcialmente insaturado. “Carbociclilo” incluye además sistemas de anillos en los que el anillo carbociclilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en el que el punto de unión se encuentra en el anillo carbociclilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos carbocíclico. A menos que se indique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclilo se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente, es decir, no sustituido (un “carbociclilo no sustituido”) o sustituido (un “carbociclilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

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

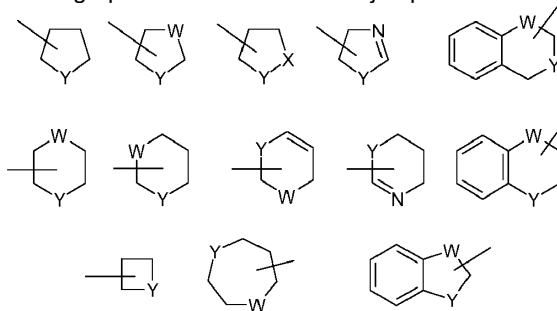
“Heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 10 elementos que presenta átomos de carbono anular y 1 a 4 heteroátomos anulares, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio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

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5 a 10 elementos que

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

Entre los grupos heterociclilo de 3 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aziridinilo, oxiranilo y tiorenilo. Entre los grupos heterociclilo de 4 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, azetidínilo, oxetanilo y tietanilo. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidín-2-ona. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos ejemplares que contienen tres heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazolilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Entre los grupos heterociclilo de 6 elementos ejemplares que contienen un heteroátomo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Entre los grupos heterociclilo de 6 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Entre los grupos heterociclilo de 6 elementos ejemplares que contienen dos heteroátomos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, triazinanilo. 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 tiocanilo. Entre los grupos heterociclilo de 5 elementos ejemplares fusionados con un anillo arilo C_6 (también denominado en la presente memoria anillo heterocíclico 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 denominados en la presente memoria anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

Se muestran ejemplos particulares de grupos heterociclilo en los ejemplos ilustrativos siguientes.



en los que cada W se selecciona de CR^{67} , $C(R^{67})_2$, NR^{67} , O y S, y cada Y se selecciona de NR^{67} , O y S; y R^{67} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C_6-C_{10} , y heteroarilo de 5 a 10 elementos. Dichos anillos heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcocarbonilo, alcocarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (p.ej., amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, S(O)₂-alquilo y -S(O)₂-arilo. Entre los grupos sustituyentes se incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, lactamo y derivados de urea.

"Acilo" se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, en el que R^{20} es 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, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como se definen en la presente memoria. "Alcanoilo" es un grupo acilo en el que R^{20} es un grupo diferente de hidrógeno. Entre los grupos acilo representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, formilo ($-CHO$), acetilo ($-C(=O)CH_3$), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo ($-C(=O)Ph$), bencilcarbonilo ($-C(=O)CH_2Ph$), $-C(O)$ -alquilo C_1-C_8 , $-C(O)-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5 a 10 elementos), $-C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-C(O)-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4 a 10 elementos), en los que t es un número entero entre 0 y 4. En determinadas realizaciones, R^{21} es alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo, o cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 elementos, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo,

alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxil.

5 "Acilamino" se refiere a un radical -NR²²C(O)R²³, en el que cada caso de R²² y R²³ 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 R²² es un grupo protector de amino. Entre los grupos "acilamino" ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Son grupos "acilamino" ejemplares particulares, -NR²⁴C(O)-alquilo C₁-C₈, -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en el que t es un número entero entre 0 y 4, y cada R²⁴ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈. En determinadas realizaciones, R²⁵ es H, alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxil; cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 elementos, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxil, y R²⁶ es H, alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxil, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 elementos, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxil, con la condición de que por lo menos uno de R²⁵ y R²⁶ es diferente de H.

25 "Aciloxil" se refiere a un radical -OC(O)R²⁷, en el que R²⁷ 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 definen 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, R²⁸ es alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxil, o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 elementos, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxil.

35 "Alcoxi" se refiere a un grupo -OR²⁹, en el que R²⁹ 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, metoxil, etoxil, n-propoxil, isopropoxil, n-butoxil, terc-butoxil, sec-butoxil, n-pentoxil, n-hexoxil y 1,2-dimetilbutoxil. Son grupos alcoxi particulares, alcoxi inferior, es decir, de entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares adicionales presentan entre 1 y 4 átomos de carbono.

40 En determinadas realizaciones, R²⁹ 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 C₆-C₁₀, ariloxil, carboxil, ciano, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 elementos, halógeno, heteroarilo de 5 a 10 elementos, hidroxil, nitro, tioalcoxi, tioariloxil, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-. Entre los grupos de "alcoxi sustituido" ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -O-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -O-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -O-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en los que t es un número entero entre 0 y 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede ser alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxil. Son grupos de 'alcoxi sustituido' ejemplares, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂Ph, -OCH₂-ciclopropilo, -OCH₂CH₂OH y -OCH₂CH₂NMe₂.

50 "Amino" se refiere al radical -NH₂.

55 "Amino sustituido" se refiere a un grupo amino de fórmula -N(R³⁸)₂ en la que R³⁸ 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 o un grupo protector de amino, en el que por lo menos un R³⁸ no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, cada R³⁸ se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₃-C₈, alquinilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 a 10 elementos, heterociclilo de 4 a 10 elementos o cicloalquilo C₃-C₁₀; o alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxil, alquenilo C₃-C₈, sustituido con halo o hidroxil; alquinilo C₃-C₈, sustituido con halo o hidroxil, o -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), o -(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en los que t es un número entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxil, o ambos grupos R³⁸ se unen para formar un grupo alquilenil.

65 Entre los grupos de "amino sustituido" ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -NR³⁹-alquilo C₁-C₈, -NR³⁹-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -NR³⁹-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 elementos), -NR³⁹-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -NR³⁹-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 elementos), en el que t es un número entero entre 0 y 4, por ejemplo 1 o 2, cada

- R³⁹ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈; y cualesquiera grupos alquilo presentes pueden sustituirse ellos mismos con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo, cualesquiera grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes, pueden ser ellos mismos alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo. Para evitar dudas, la expresión 'amino sustituido' incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido tal como se definen posteriormente. Amino sustituido comprende los grupos tanto de amino monosustituido como de amino disustituido.
- "Azido" se refiere al radical -N₃.
- "Carbamoilo" o "amido" se refiere al radical -C(O)NH₂.
- "Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical -C(O)N(R⁶²)₂ en el que cada R⁶² es, independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de amino, en el que por lo menos uno de R⁶² no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁶² se selecciona de H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 elementos, o alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxilo, o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 elementos, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 elementos, cada uno de los cuales se sustituye con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo, con la condición de que por lo menos un R⁶² sea diferente de H.
- "Carboxi" se refiere al radical -C(O)OH.
- "Ciano" se refiere al radical -CN.
- "Hidroxilo" se refiere al radical -OH.
- "Nitro" se refiere al radical -NO₂.
- "Etenilo" se refiere a -(C=C)- sustituido o no sustituido. "Etileno" se refiere a -(C-C)- sustituido o no sustituido. "Etileno" se refiere a -(C=C)-.
- Grupo "heterociclilo nitrogenado" 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 limitación, 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.
- Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, tal como se definen en la presente memoria, están sustituidos opcionalmente (p.ej., 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 grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", esté precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que por lo menos un hidrógeno presente en un grupo (p.ej., un átomo de carbono o de nitrógeno) ha sido sustituido por un sustituyente permisible, p.ej., un sustituyente que tras la sustitución resulta en un compuesto estable, p.ej., un compuesto que no experimente espontáneamente una transformación, tal como por 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 se sustituya más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o uno diferente en cada posición. El término "sustituido" se contempla que incluya la sustitución por todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes indicados en la presente memoria que resultan en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de dichas combinaciones a fin de llegar a un compuesto estable. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden presentar sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado tal como se indica en la presente memoria que satisfaga las valencias de los heteroátomos y resulte en la formación de una fracción estable.
- Entre los sustituyentes ejemplares del átomo de carbono se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, N(R^{bb})₃+X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -

OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 elementos, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd},

cada caso de R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 elementos, o dos grupos R^{aa} que se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 elementos o heteroarilo de 5 a 14 elementos, en los que cada alquilo alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd},

cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 elementos, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 elementos o un anillo heteroarilo de 5 a 14 elementos, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd},

cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 elementos, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 elementos o anillo heteroarilo de 5 a 14 elementos, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd},

cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃+X-, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 elementos, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 elementos, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg},

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

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

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

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado a un grupo de amino cuaternario catiónico a fin de mantener la neutralidad electrónica. Entre los contraiones ejemplares se incluye iones haluro (p.ej., F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, iones sulfonato (p.ej., metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-canfor-sulfonato, naftalén-2-sulfonato, ácido naftalén-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 estar sustituidos o no sustituidos según permita la valencia, y entre ellos se incluyen los átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Entre los sustituyentes ejemplares del átomo de nitrógeno se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 elementos, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 elementos o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 elementos o un anillo heteroarilo de 5 a 14 elementos, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo y arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en los que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son tal como se ha definido anteriormente.

En determinadas realizaciones, el sustituyente preferente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de amino (también denominado en la presente memoria, grupo protector de nitrógeno). Entre los grupos protectores de amino se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)OR^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -S(=O)₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 elementos, arilo C₆₋₁₄, y grupos heteroarilo de 5 a 14 elementos, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} y en los que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son tal como se define en la presente memoria. Los grupos protectores de amino son bien conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen los indicados en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Entre los grupos protectores de amino ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, grupos amida (p.ej., -C(=O)R^{aa}), que incluyen, aunque sin limitación, formamida y acetamida; grupos carbamato (p.ej., -C(=O)OR^{aa}), que incluyen, aunque sin limitación, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de t-butilo (BOC) y carbamato de bencilo (Cbz); grupos sulfonamida (p.ej., -S(=O)₂R^{aa}), que incluyen, aunque sin limitación, p-toluenosulfonamida (Ts), metanosulfonamida (Ms) y *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado en la presente memoria, grupo protector de hidroxilo). Entre los grupos protectores de oxígeno se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{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}, -SO₂R^{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 define en la presente memoria. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Entre los grupos protectores de oxígeno ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, metoxilmetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), bencilo (Bn), triisopropilsililo (TIPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butilmetoxifenilsililo (TBMPs), metanosulfonato (mesilato) y tosilato (Ts).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado grupo protector 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}, -CO₂R^{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}, -SO₂R^{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 define en la presente memoria. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen los indicados en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Dichos y otros sustituyentes ejemplares se describen en mayor detalle en la Descripción detallada, Ejemplos y Reivindicaciones. La invención no se pretende que se encuentre limitada en modo alguno a la lista ejemplar anterior de sustituyentes.

Otras definiciones

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

"Farmacéuticamente aceptable" significa autorizado o autorizable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o la agencia correspondiente en países diferentes de los Estados Unidos, o que está listado en la Farmacopea U.S. O en otra farmacopea generalmente reconocida, para la utilización en animales, y más particular, en el ser humano.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención que resulta farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. En particular, dichas sales son no tóxicas; pueden ser sales de adición de ácido inorgánico u orgánico y sales de adición de base. 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 ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[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 al sustituir un protón ácido presente en el compuesto parental por un ion metal, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio, o coordinados con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Entre las sales se incluyen, además, a título meramente ejemplar, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquil-amonio y similares, y en el caso de que el compuesto contenga una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. La expresión “catión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un contraion catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ejemplifican mediante los cationes sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquil-amonio, y similares. Ver, p.ej., Berge et al., J. Pharm. Sci. 66(1): 1-79, 1977.

“Solvato” se refiere a formas del compuesto que están asociadas a un solvente o agua (también denominadas “hidratos”), habitualmente mediante una reacción de solvolisis. Dicha asociación física incluye los enlaces de hidrógeno. Entre los solventes convencionales se incluyen agua, etanol, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención pueden prepararse, p.ej., en forma cristalina y pueden estar solvatados o hidratados. Entre los solvatos adecuados se incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, y se incluyen además tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En determinados casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, en el caso de que se incorpore una o más moléculas de solvente en la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” comprende solvatos tanto en fase solución como aislables. Entre los solvatos representativos se incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

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” de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (^2H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N), o similares. Se entenderá que, en un compuesto en que se realiza dicha sustitución isotópica, los átomos siguientes, en caso de estar presentes, pueden variar, de manera que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser $^2\text{H}/\text{D}$, cualquier carbono puede ser ^{13}C , o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , y que la presencia y posición 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, de que los compuestos resultantes se utilicen para estudios de distribución en los tejidos de un fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C , resultan particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección. Además, pueden prepararse compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y que pueden resultar útil en estudios de topografía de emisión de positrones (TEP) para el examen del 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 estén comprendidos dentro del alcance de la invención.

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

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 sénior)) 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 “ser humano”, “paciente” y “sujeto” se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria.

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

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

En general, la “cantidad eficaz” de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para inducir la respuesta biológica deseada, p.ej., para tratar un trastorno relacionado con el SNC, resulta suficiente para inducir anestesia o sedación. Tal como apreciará el experto ordinario en la materia, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de dichos factores como el punto final biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad bajo tratamiento, el modo de administración, y la edad, peso, salud y condición del sujeto. Una cantidad eficaz comprende el tratamiento terapéutico y profiláctico.

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

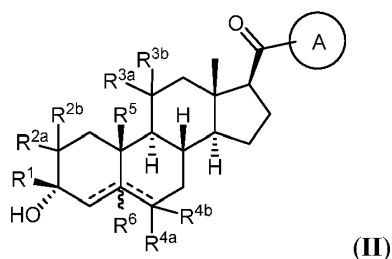
Tal como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para evitar una enfermedad, trastorno o condición, o uno o más síntomas asociados a la enfermedad, trastorno o condición, o evita su recurrencia.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

Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

Tal como se indica de manera general en la presente memoria, la presente invención proporciona esteroides neuroactivos sustituidos en C21 diseñados para, por ejemplo, actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, se contempla que dichos compuestos resulten útiles como agentes terapéuticos para la inducción de anestesia y/o sedación en un sujeto. En determinadas realizaciones, se contempla que dichos compuestos resulten útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC.

Compuestos

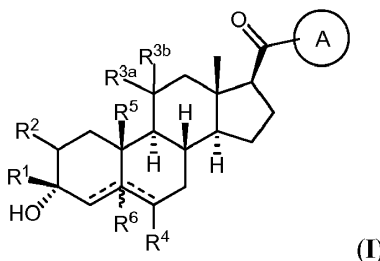
En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran Unidos, forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆

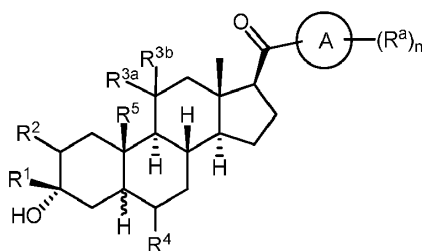
sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno o -N(R^A)C(O)R^{A3}; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O); cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que, en el caso de que un ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que un ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo); R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno o -N(R^A)C(O)R^{A3}; o R^{3a} y R^{3b} se unen formando un grupo oxo (=O); R⁴ es hidrógeno o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno; y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que, en el caso de que uno sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.

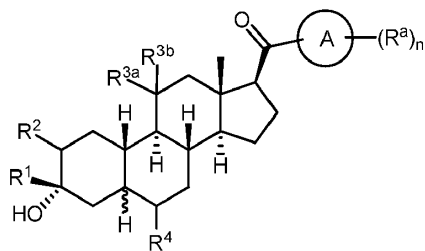
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-a):



(I-a)

en el que: n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y cada R^a es, independientemente, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, -N(R^A)(R^B), -N(R^A)C(O)R^{AA}, -N(R^A)C(O)OR^{AA}, -SR^{AA} o -OR^{AA}, en el que R^{AA} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos grupos R^a, junto con los átomos a los que se encuentra unidos formando un anillo.

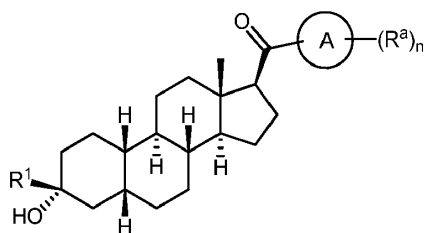
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-b):



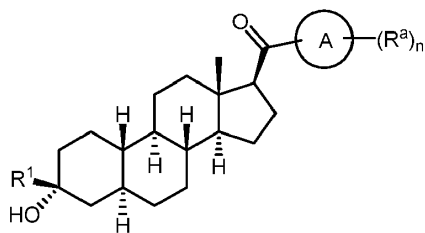
(I-b).

5

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-b-i) o (I-b-ii):



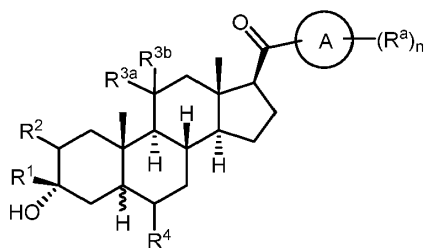
(I-b-i),



(I-b-ii).

10

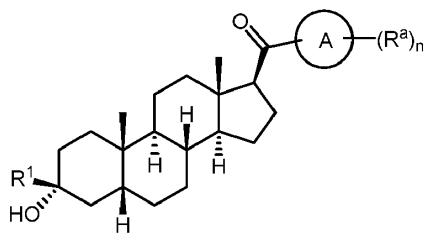
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-c):



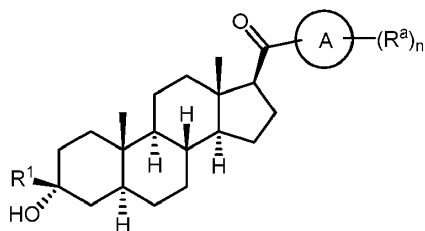
(I-c).

15

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-c-i) o (I-c-ii):



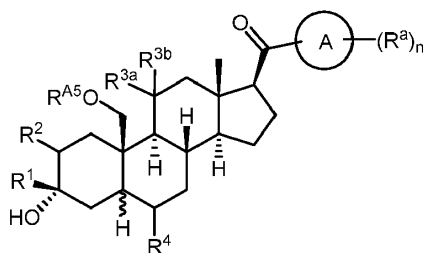
(I-c-i),



(I-c-ii).

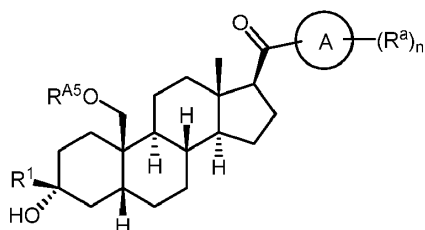
5

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-f):



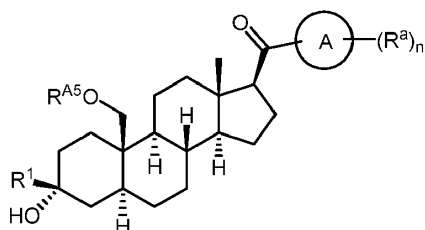
(I-d).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I-d-i) o (I-d-ii):



(I-d-i),

10



(I-d-ii).

15

En algunas realizaciones, A es un anillo de 5 a 10 elementos. En algunas realizaciones, A es fenilo, naftilo, furano, tiofeno, tiazol, pirrol, imidazol, pirazol o triazol.

En algunas realizaciones, A es un anillo bicíclico fusionado. En algunas realizaciones, A es benzofurano, benzoimidazol, indol, benzotiazol o benzotiofeno.

20

En algunas realizaciones, A se une mediante un átomo de carbono.

En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido.

25

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₃.

En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R² es hidrógeno o halógeno. En algunas realizaciones, R² es hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, R^{3a} es $-N(R^A)(R^B)$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^{3a} es $-NH_2$. En algunas realizaciones, R^{3a} es $-NHCH_3$ o $-NHCH_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^{3a} es $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$ o $-N(CH_3)_2$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^A y R^B , junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo). En algunas realizaciones, R^A y R^B , junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo de 3 a 7 elementos (p.ej., pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol).

10 En algunas realizaciones, R^{3b} es hidrógeno.

15 En algunas realizaciones, R^{3b} es $-N(R^A)C(O)R^{A3}$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^A es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^A es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, R^4 es hidrógeno.

20 En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es $-CH_2OR^{A5}$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^{A5} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido.

25 En algunas realizaciones, n es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, n es 0 o 1.

En algunas realizaciones, n es 0, 1 o 2, y cada R^a es, independientemente, halógeno, alquilo C_{1-6} o $-OR^{AA}$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^{A5} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^a es $-CH_3$.

En algunas realizaciones, R^a es alquilo C_{1-6} .

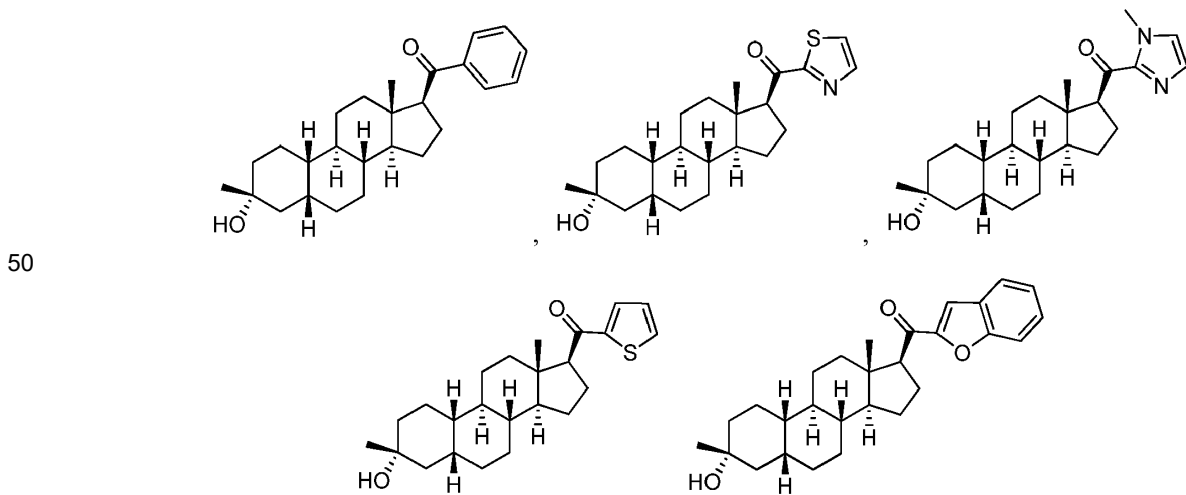
30 En algunas realizaciones, R^a es $-N(R^A)(R^B)$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^a es $-NH_2$. En algunas realizaciones, R^a es $-NHCH_3$ o $-NHCH_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^a es $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$ o $-N(CH_3)_2$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^A y R^B , junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo). En algunas realizaciones, R^A y R^B , junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo de 3 a 7 elementos (p.ej., pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol).

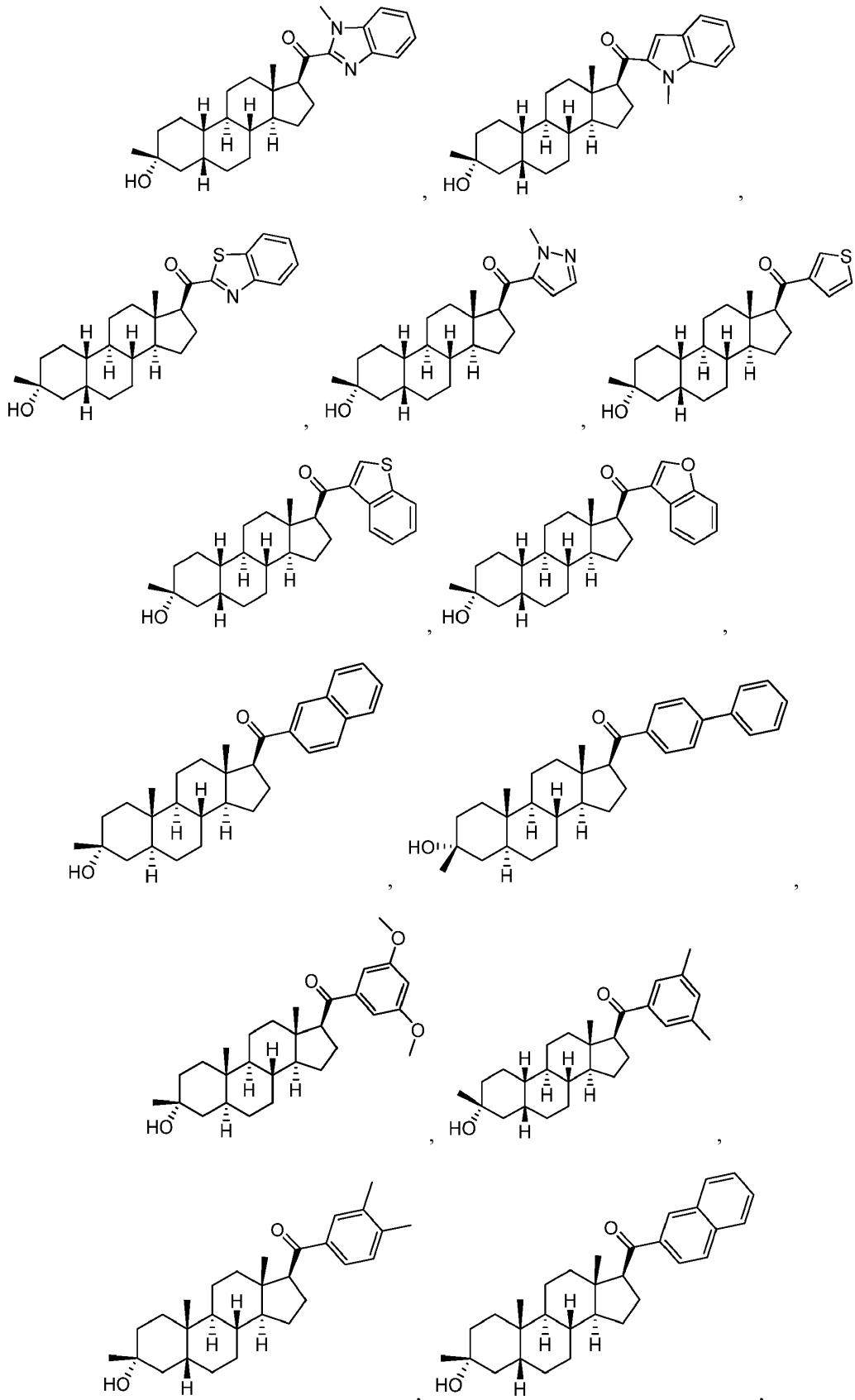
35 En algunas realizaciones, R^a es $-N(R^A)C(O)R^{AA}$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^A es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^{AA} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido.

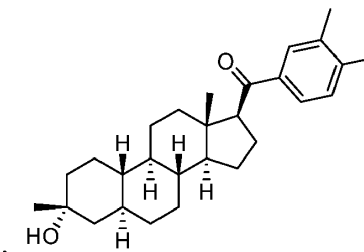
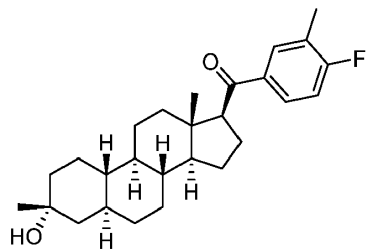
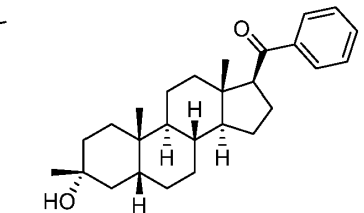
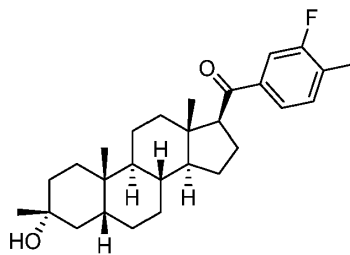
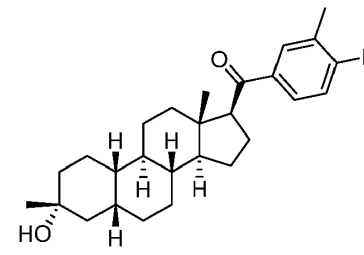
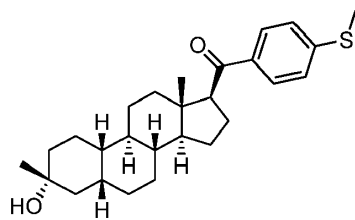
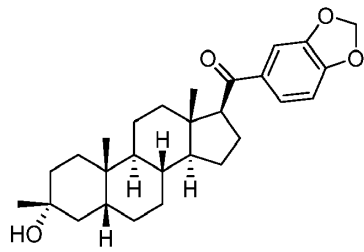
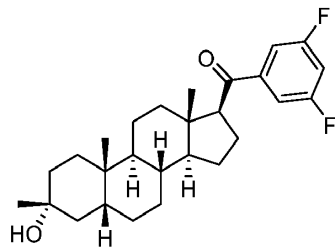
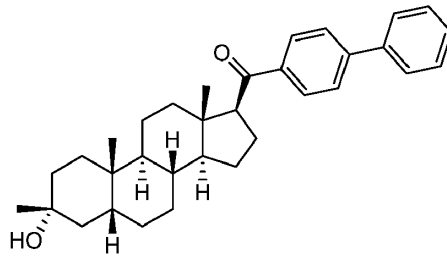
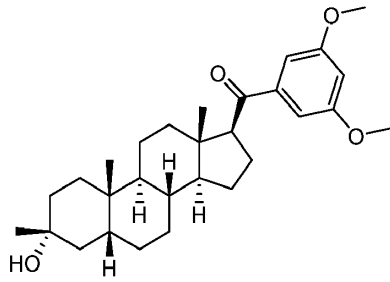
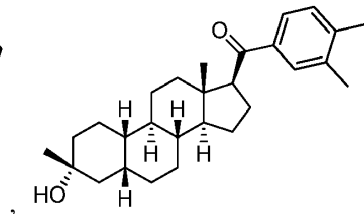
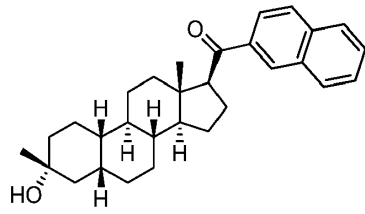
40 En algunas realizaciones, R^a es $-N(R^A)C(O)OR^{AA}$. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^A es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido. En algunos aspectos de dichas realizaciones, R^{AA} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido.

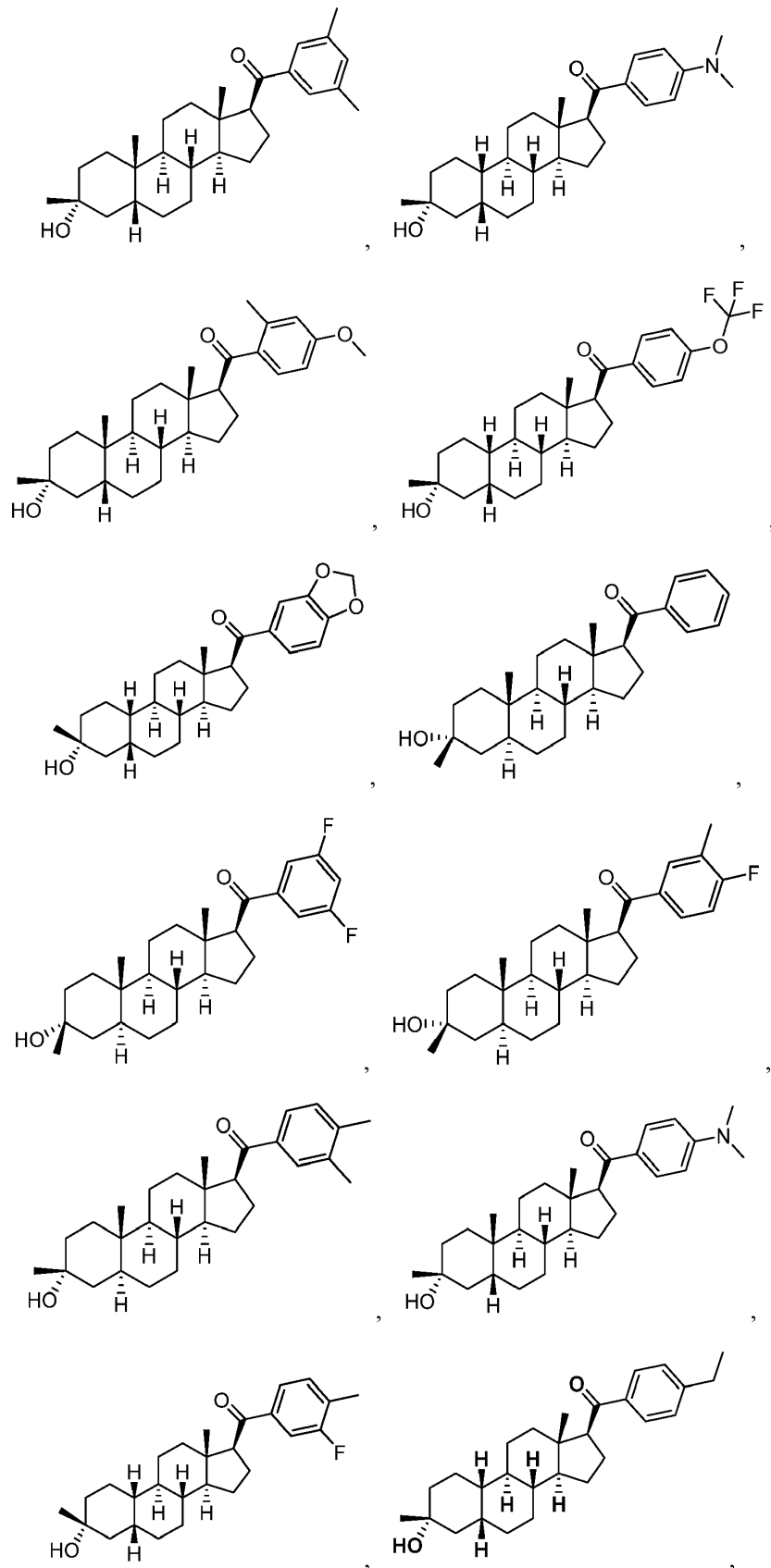
45 En algunas realizaciones, R^a es $-OR^{AA}$. En algunas realizaciones, R^a es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$.

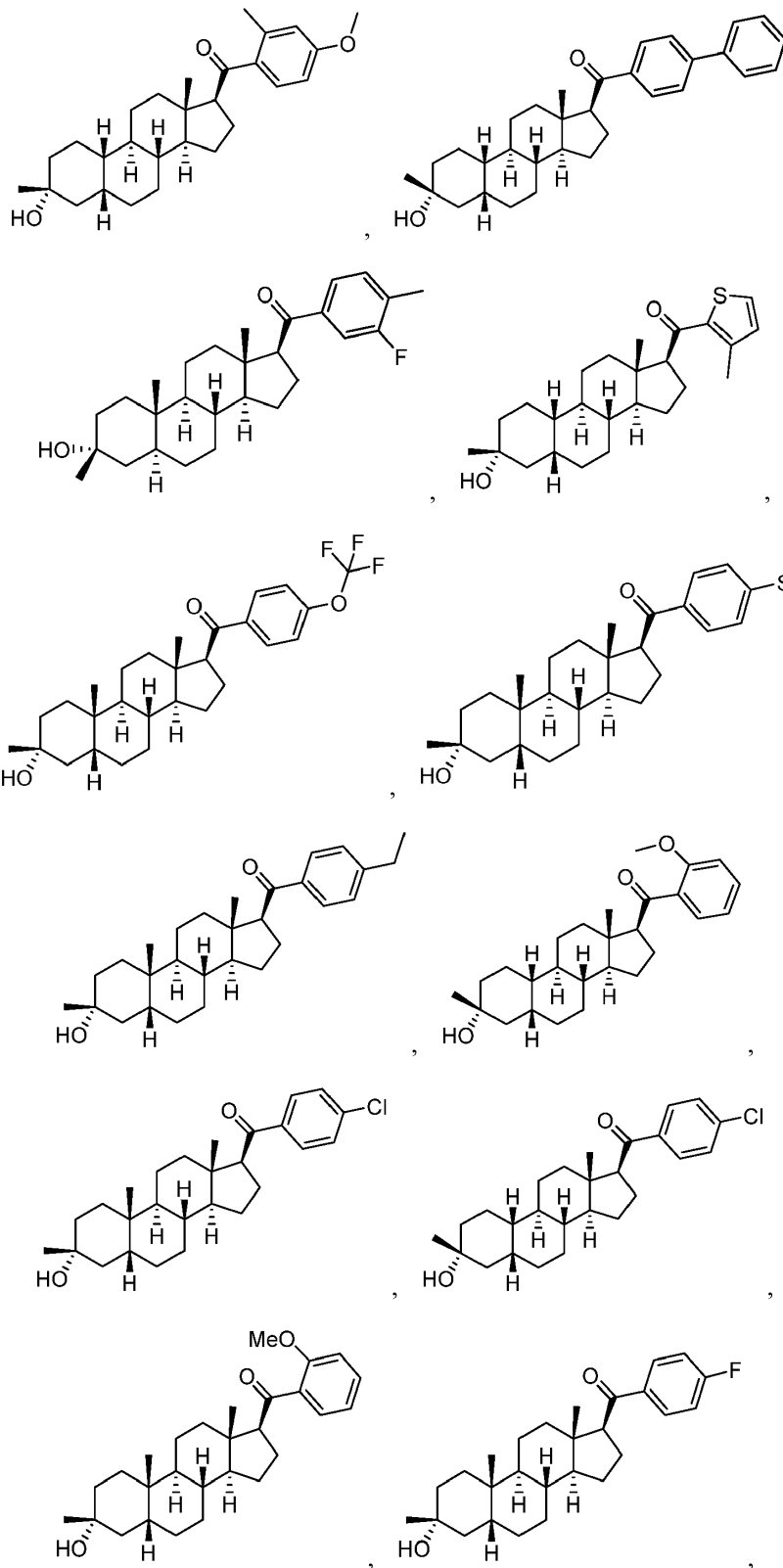
En algunas realizaciones, el compuesto es:

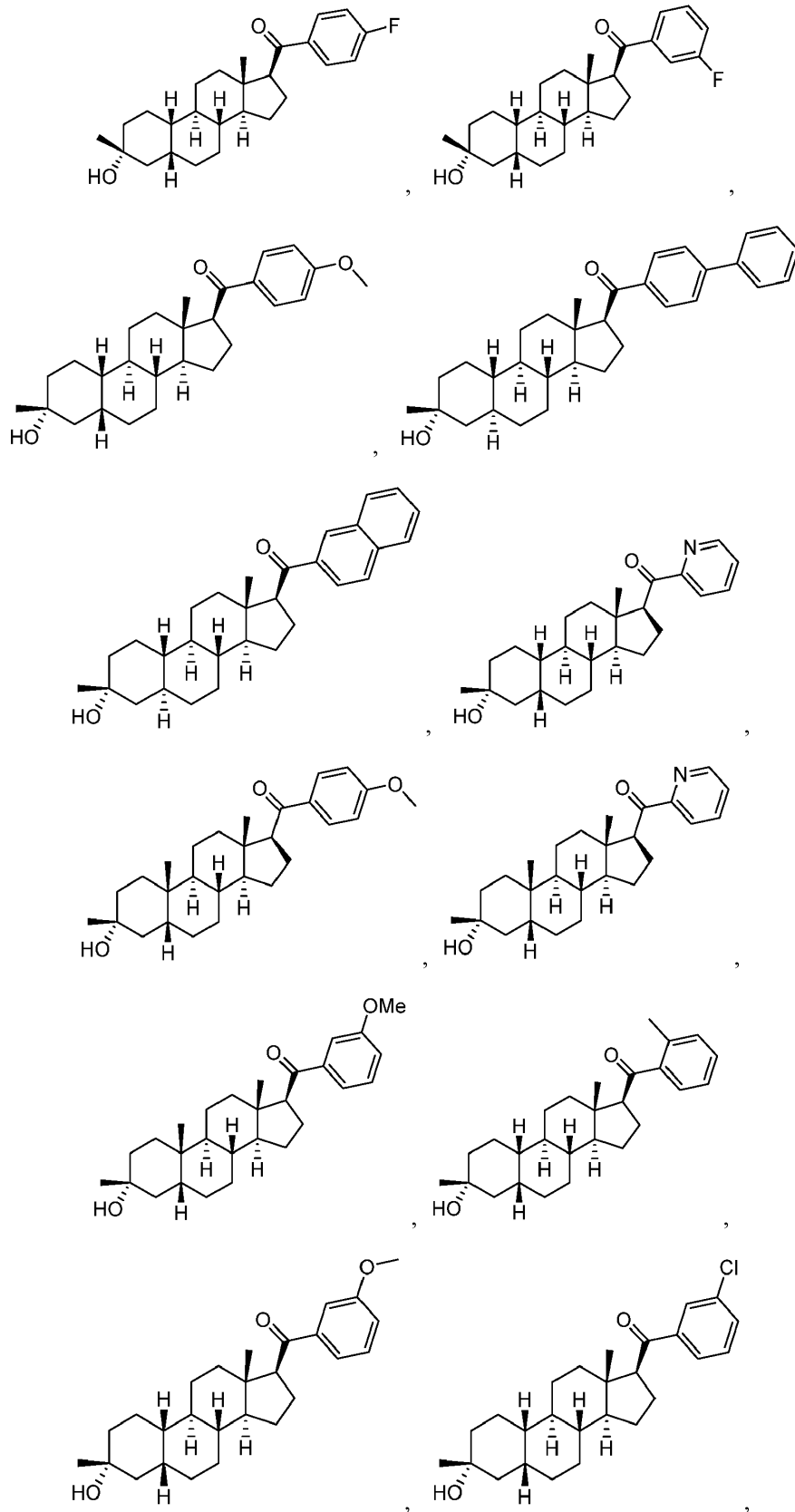


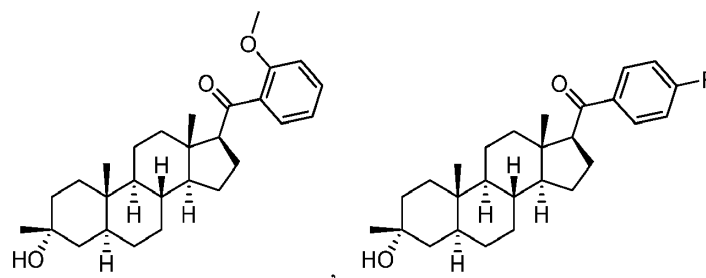
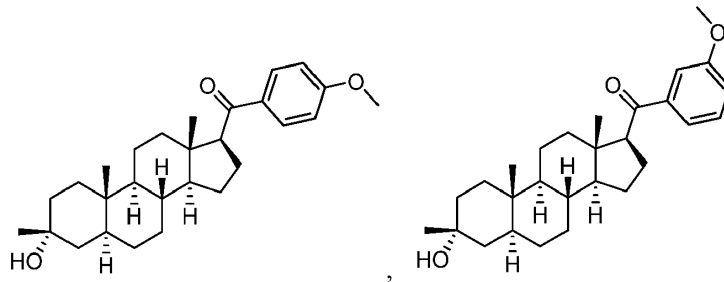
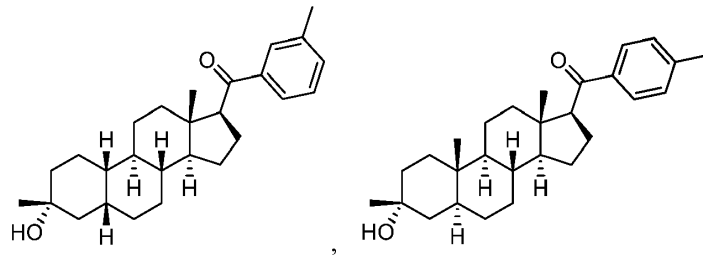
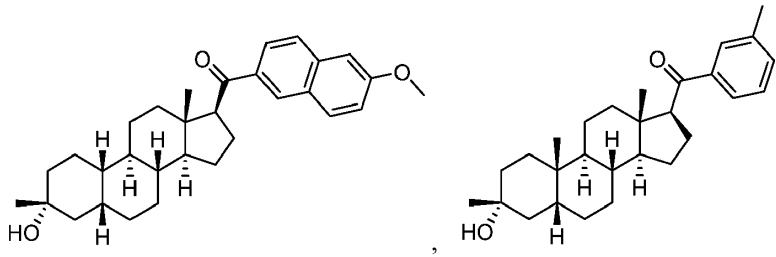
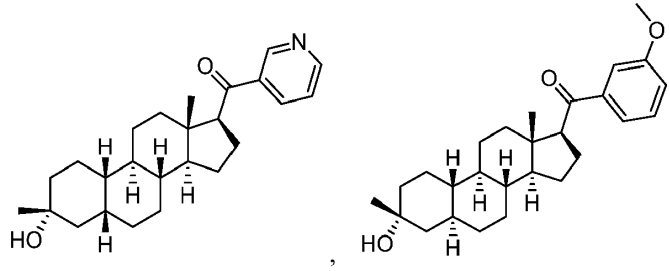
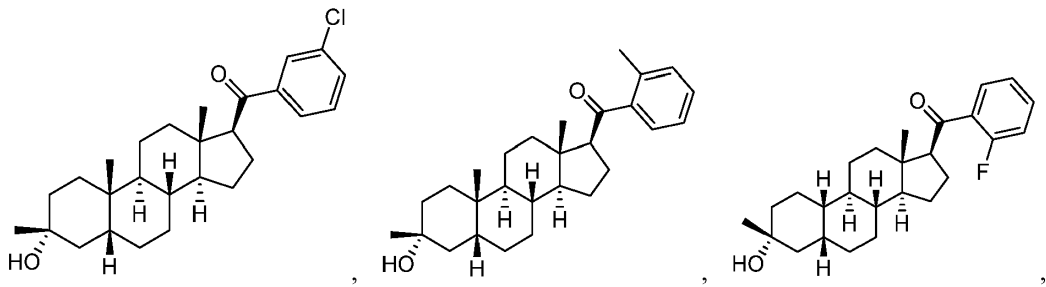


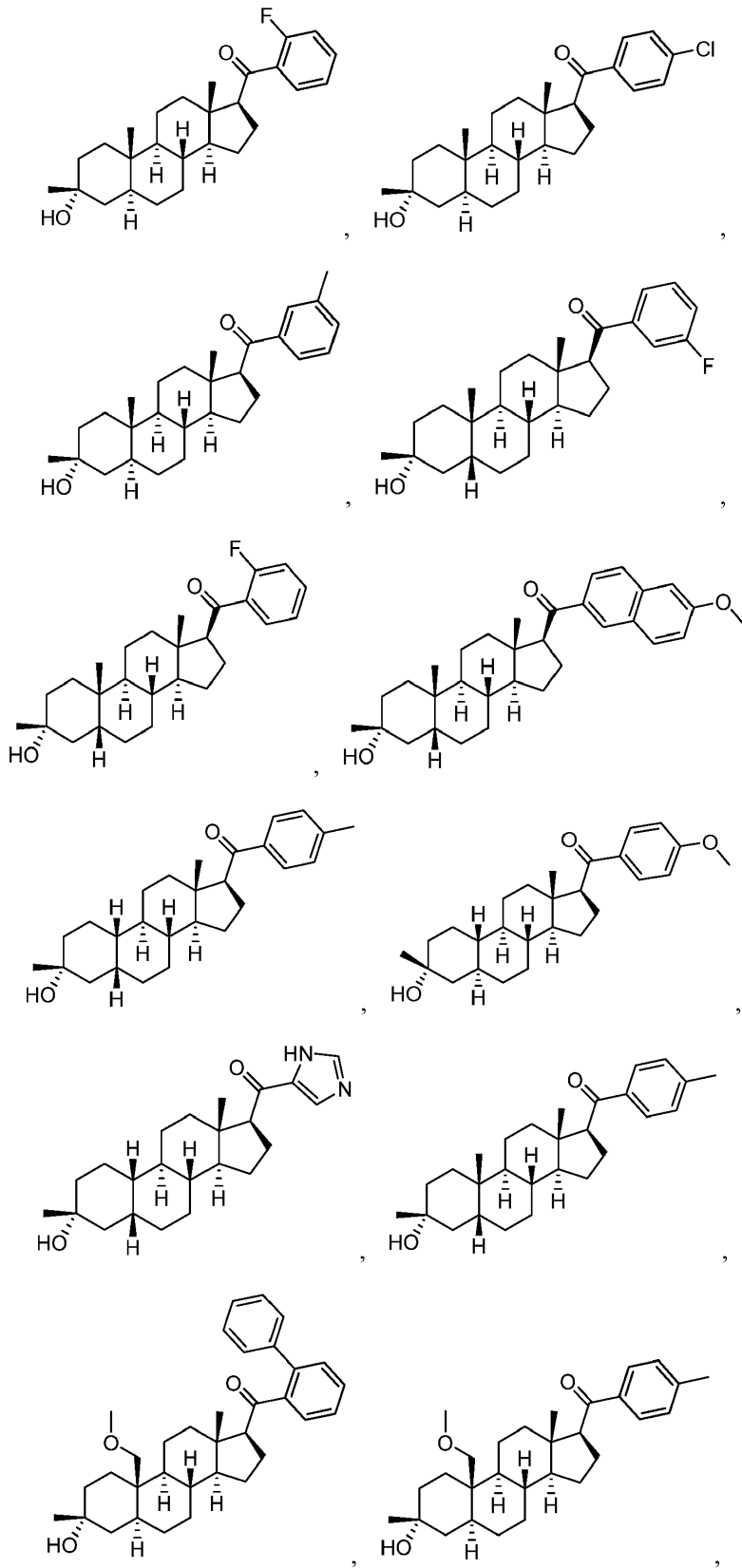


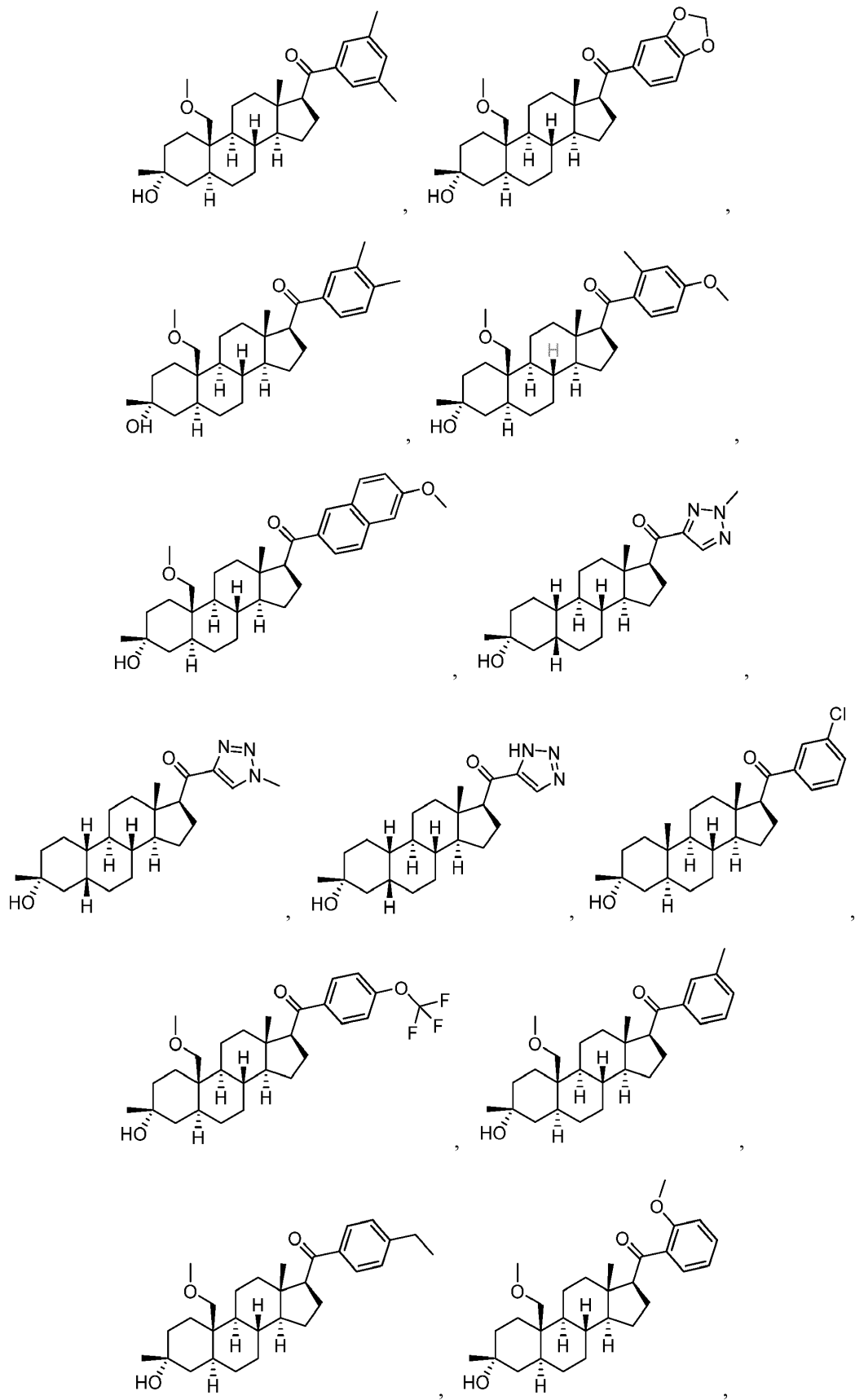


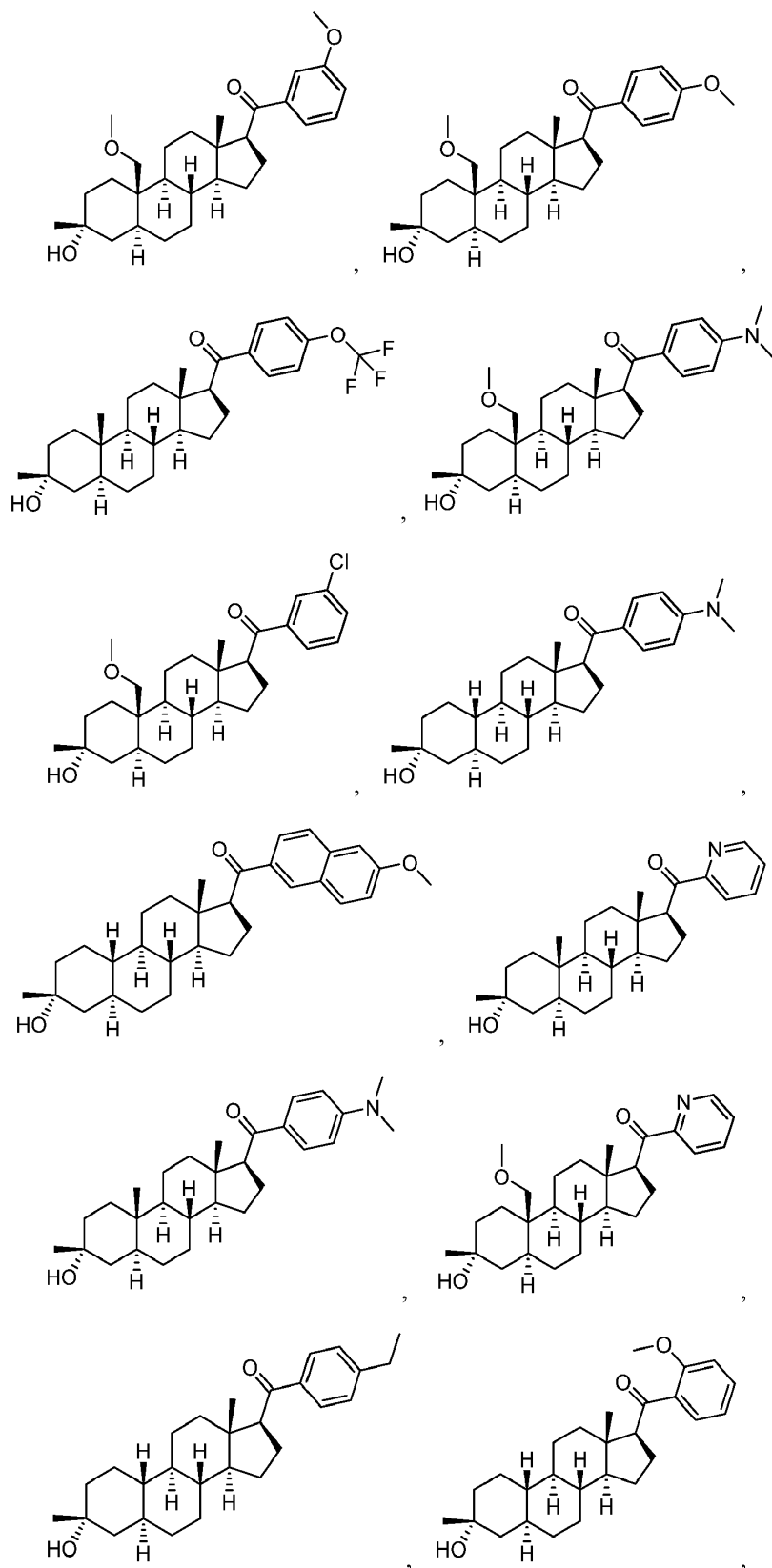


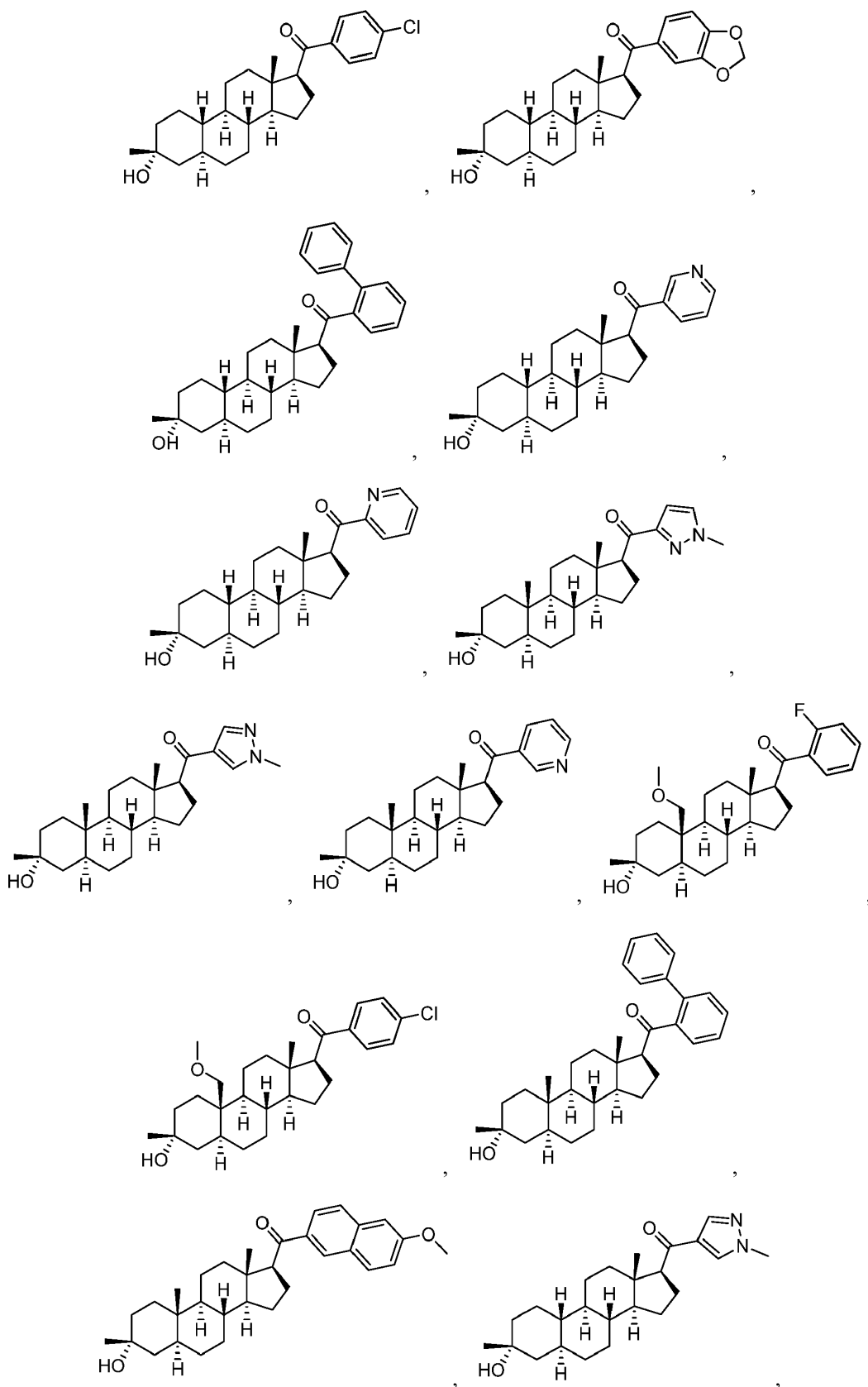


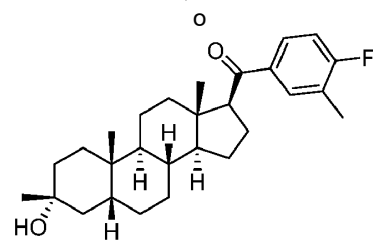
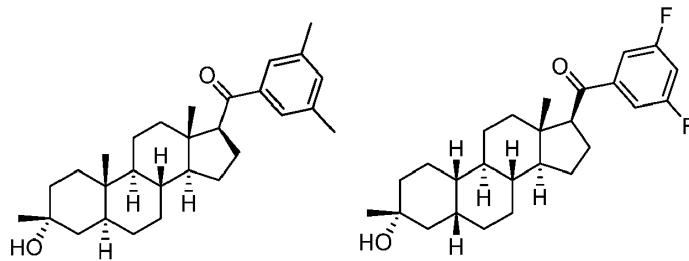
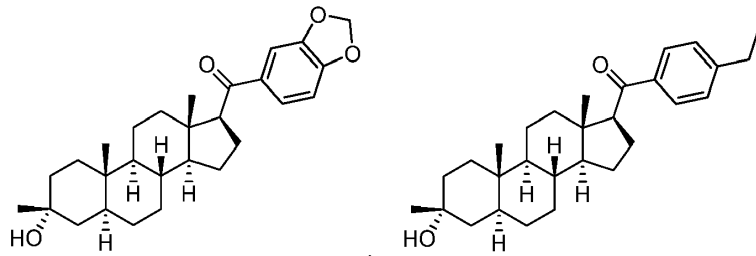
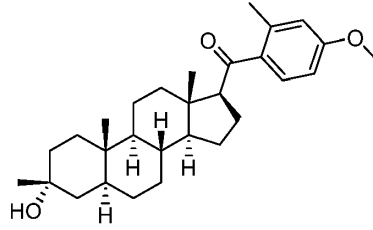
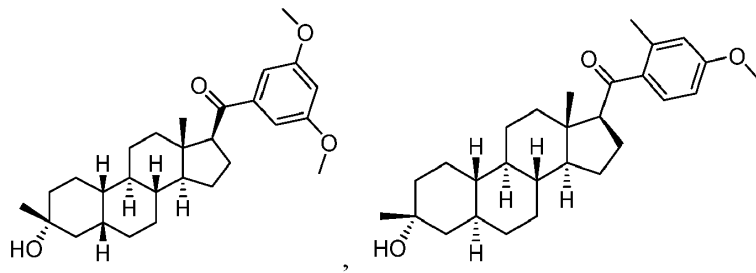












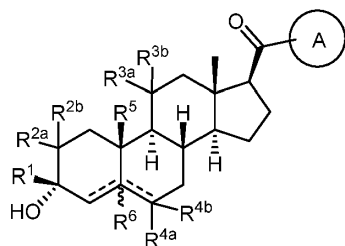
5

10

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

15

En un aspecto, se proporciona un método para inducir la sedación y/o la anestesia en un sujeto, que comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran Unidos, forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno o -N(R^A)C(O)R^{A3}; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O); cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que, en el caso de que un ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que un ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.

En un aspecto, se proporciona un método de administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I), en un sujeto que lo necesita, en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia dentro de las dos horas siguientes a la administración.

En algunas realizaciones, el sujeto experimenta sedación y/o anestesia dentro de la hora siguiente a la administración. En algunas realizaciones, el sujeto experimenta sedación y/o anestesia instantáneamente.

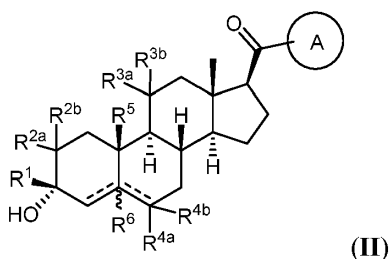
En algunas realizaciones, el compuesto se administra mediante administración intravenosa.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra crónicamente.

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

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

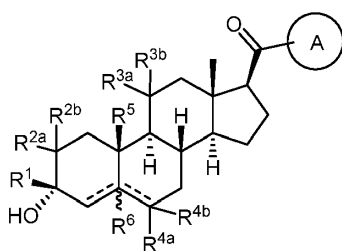
En un aspecto, se proporciona un método para tratar las convulsiones en un sujeto, que comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran Unidos, forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆

sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno o -N(RA)C(O)R^{A3}; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O); cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que, en el caso de que un ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que un ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.

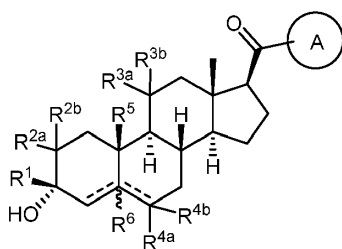
En un aspecto, se proporciona un método para tratar la epilepsia o estado o estado epiléptico en un sujeto, comprendiendo el método la administración en el sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran Unidos, forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno, -N(RA)(RB), o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno o -N(RA)C(O)R^{A3}; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O); cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que, en el caso de que un ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que un ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar trastornos relacionados con la función de GABA en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método la administración en el sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (II):



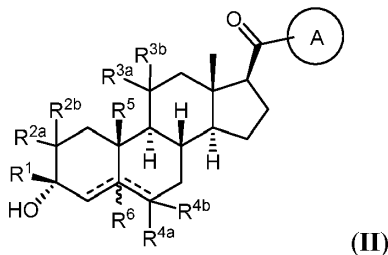
(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆

- 5 sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran Unidos, forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno, -N(RA)(RB), o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno o -N(RA)C(O)R^{A3}; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O); cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que, en el caso de que un ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que un ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.
- 10
- 15
- 20 En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC se selecciona de un trastorno del sueño, un trastorno del humor, un trastorno del espectro esquizofrénico, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno de la movilidad, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinitus.
- 30 En algunas realizaciones, el trastorno es temblor (p.ej., temblor esencial).
- En algunas realizaciones, el trastorno es depresión (p.ej., depresión postparto).
- 35 En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía parenteral. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía intramuscular.
- 40 En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto con síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil o síndrome de Angelman.
- 45 En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto que presenta una lesión que resulta de la exposición a un agente de guerra (p.ej., un agente para la guerra química), comprendiendo el método la administración en el sujeto de un compuesto indicado en la presente memoria (p.ej., un modulador de GABA, tal como un compuesto (p.ej., un esteroide neuroactivo) indicado en la presente memoria).
- 50 En un aspecto, se proporciona un compuesto indicado en la presente memoria (p.ej., un modulador de GABA, tal como un compuesto (p.ej., un esteroide neuroactivo) indicado en la presente memoria), para la utilización en un método de tratamiento de una lesión en un sujeto que ha sido expuesto a un agente para la guerra química, comprendiendo el método la administración de dicho compuesto en el sujeto.
- 55 En un aspecto, se proporciona un compuesto indicado en la presente memoria (p.ej., un modulador de GABA, tal como un esteroide neuroactivo indicado en la presente memoria), para la utilización en un método de tratamiento de un sujeto, comprendiendo el método: identificar un sujeto que ha sido expuesto a un agente para la guerra química, tal como un agente nervioso o toxina, y la administración de dicho compuesto en el sujeto.
- 60 En algunas realizaciones, la lesión es una convulsión. En algunas realizaciones, la lesión es una convulsión mioclónica (p.ej., agitación esporádica).
- En algunas realizaciones, la lesión es estado epiléptico.
- 65 En algunas realizaciones, la administración se realiza dentro de 1 semana, 6, 5, 4, 3, 2, 1 día; 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 hora, 45, 30, 20, 10 o 5 minutos de exposición al agente para la guerra química.
- En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía parenteral. En algunas realizaciones, el compuesto se administra mediante administración intravenosa.

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

- 5 En algunas realizaciones, el agente para la guerra química es un agente nervioso o toxina. En algunas realizaciones, el agente para la guerra química es un agente nervioso. En algunas realizaciones, el agente nervioso es un compuesto químico orgánico fosforado. En algunas realizaciones, el agente nervioso es un agente G (p.ej., tabún (GA), sarín (GB), somán (GD), ciclosarín (GF) y GV). En algunas realizaciones, el agente nervioso es un agente V (p.ej., los agentes VE, VG, VM, VX y Novichok). En algunas realizaciones, la toxina es abrina, ricina o saxitoxina.
- 10 En un aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto de fórmula (II):



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran Unidos, forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{3a} es hidrógeno, -N(RA)(RB), o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno o -N(RA)C(O)R^{A3}; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O); cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que, en el caso de que un ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que un ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.

Composiciones farmacéuticas

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente memoria pueden administrarse mediante una diversidad de vías, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, administración oral (entérica), administración parenteral (mediante inyección), administración rectal, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intratecal, administración subcutánea (SC), administración intravenosa (IV), administración intramuscular (IM) y administración intranasal.

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

En el caso de que se utilice para prevenir la aparición de un trastorno del SNC, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administrarán en un sujeto en riesgo de desarrollar la condición, típicamente bajo la recomendación y supervisión de un médico, a los niveles de dosis indicados anteriormente. Los sujetos en riesgo de desarrollar una condición particular generalmente incluyen aquellos que presentan una historia familiar de la condición, o aquellos que se ha identificado mediante ensayos o cribado genético que son particularmente susceptibles de desarrollar la condición.

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.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención además pueden administrarse utilizando una diversidad de métodos de administración. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un bolo, p.ej., a fin de elevar la concentración del compuesto en la sangre hasta un nivel eficaz. La aplicación de la dosis de bolo depende de los niveles sistémicos del ingrediente activo deseados en todo el cuerpo, p.ej., una dosis de bolo intramuscular o subcutánea permite una liberación lenta del ingrediente activo, mientras que un bolo administrado directamente en las venas (p.ej., mediante un goteo IV) permite una administración mucho más rápida que eleva rápidamente la concentración del ingrediente activo en la sangre hasta un nivel eficaz. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de una infusión continua, p.ej., mediante goteo IV, para proporcionar el mantenimiento de una concentración de estado estable del ingrediente activo en el cuerpo del sujeto. Además, en todavía otras realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en principio como una dosis de bolo, seguido de la infusión continua.

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

Con la administración oral, una a cinco, y especialmente dos a cuatro, y típicamente tres, dosis orales al día son regímenes representativos. Utilizando dichos patrones de dosis, cada dosis proporciona entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mg/kg del compuesto proporcionado en la presente memoria, proporcionando cada dosis preferente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg, y especialmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 mg/kg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles en sangre similares o inferiores que se alcanzan utilizando dosis para inyección, 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 de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% en peso, y más preferentemente de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15% en peso.

Los niveles de dosis para inyección se encuentran comprendidos entre aproximadamente 0,1 mg/kg/hora y por lo menos 20 mg/kg/hora, la totalidad entre aproximadamente 1 y aproximadamente 120 horas y especialmente 24 a 96 horas. Un bolo de precarga de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg o más también puede administrarse para conseguir niveles de estado estable adecuados. La dosis total máxima no se espera que exceda de aproximadamente 5 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Entre las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluirse 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 menta piperita, salicilato de metilo o saborizante naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada

con fosfato u otros excipientes inyectables conocidos de la técnica. Tal como anteriormente, el compuesto activo en dichas composiciones es típicamente un componente menor, siendo con frecuencia aproximadamente 0,05% a 10% en peso, siendo el resto de excipiente inyectable y similar.

5 Las composiciones transdérmicas típicamente se formulan en forma de una poma tópica o crema que contiene el ingrediente o ingredientes activos. Al formularlos en forma de una poma, los ingredientes activos típicamente se combinan con una base de poma 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. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas de la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para potenciar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o Formulación. La totalidad de dichas formulaciones transdérmicas e ingredientes conocidos está incluida dentro del alcance proporcionado en la presente memoria.

10 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 del tipo reservorio o de tipo membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

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

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

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

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

35 Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables se incluyen todos y cada uno de los diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes activos en superficie, agentes isotónicos, conservantes, lubricantes y similares, según resulten adecuado para la forma de dosis particular deseada, p.ej., la inyección. Pueden encontrarse consideraciones generales en la formulación y/o preparación de agentes de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

40 Por ejemplo, pueden formularse preparaciones inyectables, tales como suspensiones acuosas inyectables estériles, según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Entre los excipientes ejemplares que pueden utilizarse se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agua, solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato, o solución de Ringer.

45 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son α -, β - y γ - ciclodextrinas que consiste en 6, 7 y 8 unidades de glucosa unidas mediante enlace α -1,4, respectivamente, que comprenden opcionalmente uno o más sustituyentes en las fracciones sacáridas unidas, que incluyen, aunque sin limitación, una sustitución metilada, hidroxialquilada, acilada y sulfoalquiléter sustituida o no sustituida. En determinadas realizaciones, la ciclodextrina es una sulfoalquil-éter β -ciclodextrina, p.ej., la sulfobutil-éter β -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Ver, p.ej., la patente n° US 5.376.645. En determinadas realizaciones, la composición comprende hexapropilo- β -ciclodextrina. En una realización más particular, la composición comprende hexapropil- β -ciclodextrina (al 10-50% en agua).

50 La composición inyectable puede esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de la utilización.

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

Las composiciones se presentan en formas de dosis unitaria para facilitar la dosificación exacta. La expresión "formas de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas en forma de dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociado a un excipiente farmacéutico adecuado. Entre las formas de dosis unitaria típicas se incluyen ampollas o jeringas prellenadas premedidas de las composiciones líquidas. En dichas composiciones, el compuesto es habitualmente 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 de diversos vehículos o portadores y adyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosis deseada.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse como el agente activo único, o pueden administrarse en combinación con otros agentes activos. En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. La administración en combinación puede realizarse mediante cualquier técnica evidente para el experto en la materia, incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, concurrente y alternante.

Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se refieren principalmente a composiciones farmacéuticas que resultan adecuadas para la administración en el ser humano, el experto en la materia entenderá que dichas composiciones resultan generalmente adecuadas para la administración en animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración humana a fin de convertir las composiciones en adecuadas para la administración en diversos animales es bien conocida, y el farmacólogo veterinario ordinario puede diseñar y/o realizar dicha modificación mediante experimentación ordinaria. Pueden encontrarse consideraciones generales sobre la formulación y/o preparación de composiciones farmacéuticas en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Métodos de utilización y tratamiento

Tal como se indica de manera general en la presente memoria, la presente invención se refiere a esteroides neuroactivos sustituidos en C21 diseñados para, por ejemplo, actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, se contempla que dichos compuestos resulten útiles como agentes terapéuticos para la inducción de anestesia y/o sedación en un sujeto. En algunas realizaciones, se contempla que dichos compuestos resulten útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC (p.ej., trastorno del sueño, un trastorno del humor, un trastorno del espectro esquizofrénico, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno de la movilidad, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinitus) en un sujeto que lo necesita (p.ej., un sujeto con síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil o síndrome de Angelman).

De esta manera, en un aspecto, la presente invención proporciona un método para inducir la sedación y/o la anestesia en un sujeto, que comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía intravenosa.

Los primeros estudios (ver, p.ej., Gee et al., European Journal of Pharmacology, 136:419-423, 1987) demostraron que determinados esteroides 3 α -hidroxilados son órdenes de magnitud más potentes como moduladores del complejo de receptores de GABA (GRC) de lo que otros habían informado (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 α -hidroxilados-5-reducidos sólo son capaces de niveles mucho más bajos de eficacia. Los datos experimentales *in vitro* e *in vivo* ahora han demostrado que la elevada potencia de dichos esteroides les permite ser terapéuticamente útiles en la modulación de la excitabilidad cerebral mediante el GRC (ver, p.ej., Gee et al., European Journal of Pharmacology, 136:419-423, 1987; Wieland et al., Psychopharmacology 118(1):65-71, 1995).

También se han preparado diversos esteroides sintéticos a modo de 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 de tratamiento con agentes activos en el GRC, tales como la depresión, de una manera terapéuticamente beneficiosa. Además, se ha demostrado anteriormente que dichos esteroides interactúan en un sitio único en el GRC que es diferente de otros sitios de interacción conocidos (p.ej., de barbitúricos, benzodiazepinas y GABA) en donde anteriormente se han inducido efectos terapéuticamente beneficiosos sobre estrés, ansiedad, sueño, trastornos del humor y trastornos convulsivos (ver, p.ej., Gee, K.W. and 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, páginas 123 a 147, 1985; 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, 1985, y Gee et al., European Journal of Pharmacology, 136:419-423, 1987. Dichos compuestos resultan deseables por su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

Los compuestos de la presente invención, tal como se indican en la presente memoria, están generalmente diseñados

- 5 para modular la función de GABA y, por lo tanto, para actuar como esteroides neuroactivos para el tratamiento y la prevención de condiciones relacionadas con el SNC en el sujeto. La modulación, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la inhibición o potenciación de la función de los receptores de GABA. De acuerdo con lo anterior, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente memoria encuentran utilidad como terapéuticos para la prevención y/o el tratamiento de 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 dentro de su alcance, y se extiende a, los métodos recitados de tratamiento, así como a los compuestos para dichos métodos, y a la utilización de dichos compuestos para la preparación de medicamentos útiles para dichos métodos.
- 10 Entre las condiciones ejemplares del SNC relacionadas con la modulación de GABA se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, trastornos del sueño [p.ej., insomnio], trastornos del humor [p.ej., depresión, trastorno distímico (p.ej., depresión leve), trastorno bipolar (p.ej., I y/o II), trastornos de ansiedad (p.ej., trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno de estrés post-traumático (TEPT), trastornos compulsivos (p.ej., el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)], trastornos del espectro esquizofrénico [p.ej., esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [p.ej., epilepsia (p.ej., estado epiléptico (EE)), convulsiones], trastornos de la memoria y/o la cognición [p.ej., trastornos de la atención (p.ej., trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)), demencia (p.ej., demencia de tipo Alzheimer, demencia de tipo cuerpos de Lewy, demencia de tipo vascular], trastornos de la movilidad [p.ej., enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson], trastornos de la personalidad [p.ej., trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad obsesiva-compulsiva], trastornos del espectro autista (TEA) [p.ej., autismo, causas monogénicas del autismo, tal como la sinaptopatía, p.ej., síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Angelman], dolor [p.ej., dolor neuropático, síndromes de dolor relacionado con lesión, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral traumática (LCT), enfermedades vasculares [p.ej., ictus, isquemia, malformaciones vasculares], trastornos de abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [p.ej., adicción a opiáceos, cocaína y/o alcohol] y tinitus.
- 25 En todavía otro aspecto, se proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden administrarse como el agente activo único, o pueden administrarse en combinación con otros agentes activos. La administración en combinación puede realizarse mediante cualquier técnica evidente para el experto en la materia, incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, concurrente y alternante.
- 30 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención en el sujeto para la utilización en un método de tratamiento o prevención de la excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible de sufrir, o que sufre, una condición asociada a la excitabilidad cerebral.
- 35 En todavía otro aspecto, se 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 la ansiedad en un sujeto.
- 40 En todavía otro aspecto, se proporciona un método de alivio o prevención de la actividad convulsiva en un sujeto, que comprende administrar en el sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 45 En todavía otro aspecto, se proporciona un método de alivio o prevención del insomnio en un sujeto, que comprende administrar en el sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo.
- 50 En todavía otro aspecto, se proporciona un método de inducción del sueño y el mantenimiento sustancial del nivel de sueño REM que se observa en el sueño normal, de manera que no se induce insomnio de rebote sustancial, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 55 En todavía otro aspecto, se proporciona un método de alivio o prevención de PMS o PND en un sujeto, que comprende administrar en el sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.
- 60 En todavía otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención para la utilización en un método de tratamiento o prevención de trastornos del humor en un sujeto. En determinadas realizaciones, el trastorno del humor es la depresión.
- En todavía otro aspecto, se proporciona un método para inducir la anestesia en un sujeto, que comprende administrar en el sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.
- En todavía otro aspecto, se proporciona un método de potenciación de la cognición o de tratamiento de un trastorno de la memoria, mediante la administración en el sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el trastorno es el síndrome de Rett.

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

- 5 En determinadas realizaciones, el compuesto se administra en el sujeto crónicamente. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra en el sujeto por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Anestesia/Sedación

- 10 La anestesia es un estadio farmacológicamente inducido y reversible de amnesia, analgesia, falta de respuesta, pérdida de reflejos musculares esqueléticos, respuesta reducida al estrés o la totalidad de ellas simultáneamente. Dichos efectos pueden obtenerse con un único fármaco que por sí solo proporciona la combinación correcta de efectos, u ocasionalmente con una combinación de fármacos (p.ej., hipnóticos, sedantes, paralizantes, analgésicos) para conseguir combinaciones muy específicas de resultados. La anestesia permite someter los pacientes a cirugía y a otros procedimientos sin las molestias y el dolor que de otro modo experimentarían.

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

- 20 La sedación y la analgesia incluyen un continuo de estados de conciencia comprendidos entre la sedación mínima (ansiólisis) y la anestesia general.

- 25 La sedación mínima también se conoce como ansiólisis. La sedación mínima es un estado inducido por un fármaco durante el que el paciente responde normalmente a órdenes verbales. La función cognitiva y la coordinación puede encontrarse alteradas. Las funciones ventilatoria y cardiovascular típicamente no resultan afectadas.

- 30 La sedación/analgesia moderada (sedación consciente) es una depresión inducida por fármaco de la conciencia durante la que el paciente responde voluntariamente a órdenes verbales, solas o acompañadas de estimulación táctil ligera. Habitualmente no resulta necesaria ninguna intervención para mantener una vía respiratoria libre. La ventilación espontánea resulta típicamente adecuada. La función cardiovascular habitualmente se mantiene.

- 35 La sedación/analgesia profunda es una depresión inducida por fármaco de la conciencia durante la que el paciente no puede ser fácilmente despertado, aunque responde voluntariamente (no es una retirada refleja respecto de un estímulo doloroso) tras la estimulación repetida o dolorosa. La función ventilatoria independiente puede estar deteriorada y el paciente puede requerir asistencia para mantener una vía respiratoria libre. La ventilación espontánea puede resultar inadecuada. La función cardiovascular habitualmente se mantiene.

- 40 La anestesia general es una pérdida inducida por fármaco de la conciencia durante la que el paciente no puede ser despertado, ni siquiera con estímulos dolorosos. La capacidad de mantener una función ventilatoria independiente con frecuencia está deteriorada y con frecuencia se requiere asistencia para mantener una vía respiratoria libre. Puede requerirse ventilación con presión positiva debido a la ventilación espontánea deprimida o la depresión inducida por fármaco de la función neuromuscular. La función cardiovascular puede resultar disminuida.

- 45 La sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) permite la depresión de la conciencia del paciente del entorno y la reducción de su respuesta a la estimulación externa. Puede desempeñar un papel en el cuidado del paciente críticamente enfermo, y comprende un amplio espectro de controles de síntomas que variarán según el paciente, y entre individuos durante el curso de sus enfermedades. La sedación intensa en los cuidados críticos se ha utilizado para facilitar la tolerancia al tubo endotraqueal y la sincronización del ventilador, con frecuencia con agentes de bloqueo neuromuscular.

- 50 En algunas realizaciones, la sedación (p.ej., la sedación a largo plazo, la sedación continua) es inducida y mantenida en la UCI durante un periodo de tiempo prolongado (p.ej., 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses). Los agentes de sedación a largo plazo pueden poseer una duración de acción prolongada. Los agentes de sedación en la UCI pueden presentar una semivida de eliminación corta.

- 55 La sedación y analgesia procedimentales, también denominada sedación consciente, es una técnica de administración de sedantes o agentes disociativos con o sin analgésicos para inducir un estado que permita al sujeto tolerar procedimientos desagradables, manteniendo simultáneamente la función cardiorrespiratoria.

60 *Trastornos de ansiedad*

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

El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno crónico común caracterizado por ansiedad duradera que no está

centrada en ningún objeto o situación. Los que sufren de ansiedad generalizada experimentan un miedo y preocupación persistente no específica y se preocupan en exceso de cuestiones cotidianas. El trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más común en adultos mayores.

5 En el trastorno de pánico, una persona sufre de breves ataques de terror intenso y aprehensión, con frecuencia
 marcados por temblores, agitación, confusión, mareo, náuseas y dificultad para respirar. Estos ataques de pánico,
 definidos por la APA como miedo o incomodidad que se eleva abruptamente y alcanza un pico en menos de diez
 minutos, pueden durar varias horas y ser inducidos por estrés, miedo o incluso ejercicio, aunque la causa específica
 10 no siempre resulta evidente. Además, de los ataques de pánico inesperados y recurrentes, un diagnóstico de trastorno
 de pánico también requiere que dichos ataques presenten consecuencias crónicas: preocupación sobre las
 potenciales implicaciones de los ataques, miedo persistente de futuros ataques o cambios significativos en el
 comportamiento relacionados con los ataques. De acuerdo con lo anterior, los que sufren de trastorno de pánico
 experimentan síntomas incluso fuera de los episodios de pánico específicos. Con frecuencia, el que sufre de pánico
 15 advierte cambios normales en el pulso cardíaco, que le conducen a pensar que algo no funciona bien con su corazón
 o que están a punto de experimentar otro ataque de pánico. En algunos casos, se produce una conciencia aumentada
 (hipervigilancia) del funcionamiento corporal durante los ataques de pánico, en los que cualquier cambio fisiológico
 percibido se interpreta como una posible enfermedad potencialmente letal (es decir, hipocondriasis extrema).

20 El trastorno obsesivo-compulsivo es un tipo de trastorno de la ansiedad caracterizado principalmente por obsesiones
 repetitivas (angustia, pensamientos o imágenes persistentes e intrusivos) y compulsiones (ansias de realizar actos o
 rituales específicos). El patrón de pensamiento del TOC puede compararse con las supersticiones en la medida en
 que implica una creencia en una relación causativa en donde, en realidad, no existe. Con frecuencia el proceso es
 totalmente ilógico; por ejemplo, la compulsión de caminar en un determinado patrón puede utilizarse para aliviar la
 25 obsesión de daño inminente. Y en muchos casos, la compulsión es totalmente inexplicable, simplemente un ansia por
 completar un ritual inducido por nerviosismo. En una minoría de casos, los enfermos de TOC pueden experimentar
 únicamente obsesiones, sin compulsiones evidentes; un número mucho menor de pacientes experimenta únicamente
 compulsiones.

30 La categoría más grande de trastornos de ansiedad es la de las fobias, que incluye todos los casos en los que el miedo
 y la ansiedad resultan inducidos por un estímulo o situación específica. Los pacientes típicamente prevén
 consecuencias terribles de encontrarse con el objeto de su miedo, que puede ser cualquier cosa desde un animal,
 pasando por un sitio, y hasta un líquido corporal.

35 El trastorno de estrés postraumático, o TEPT, es un trastorno de ansiedad que resulta de una experiencia traumática.
 El estrés postraumático puede resultar de una situación extrema, tal como el combate, una violación, situaciones de
 rehenes o incluso un accidente grave. También puede resultar de una exposición prolongada (crónica) a un estresor
 severo, por ejemplo, soldados que soportan batallas individuales pero que no pueden asumir el combate continuo.
 Entre los síntomas comunes se incluyen las reviviscencias, los comportamientos de evitación y la depresión.

40 *Enfermedades y trastornos neurodegenerativos*

La expresión “enfermedad neurodegenerativa” incluye enfermedades y trastornos que están asociados a la pérdida
 progresiva de estructura o función de las neuronas, o la muerte de neuronas. Entre las enfermedades y trastornos
 neurodegenerativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, enfermedad de Alzheimer (incluyendo los síntomas
 45 asociados de deterioro cognitivo leve, moderado o severo), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lesiones anóxicas e
 isquémicas, ataxia y convulsión (incluyendo para el tratamiento y la prevención de convulsiones que están causadas
 por trastorno esquizoafectivo o por fármacos utilizados para tratar la esquizofrenia), olvidos benignos, edema cerebral,
 ataxia cerebral, incluyendo el síndrome de la neuroacantocitosis de McLeod (SML), lesión cefálica cerrada, lesiones
 contusivas (p.ej., lesión de la médula espinal y lesiones cefálicas); demencias, incluyendo demencia multiinfarto y
 50 demencia senil; alteraciones de la conciencia; síndrome de Down; parquinonismo por fármaco o medicación (tal como
 la acatisia aguda inducida por neuroléptico, distonía aguda, parquinonismo o disquinesia tardía, síndrome maligno
 neuroléptico o temblores posturales inducidos por medicación), epilepsia, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome
 de Gilles de la Tourette, traumatismo cefálico, deterioro y pérdida de la audición, enfermedad de Huntington, síndrome
 55 de Lennox, disquinesia inducida por levodopa, retardo mental, trastornos de la movilidad, incluyendo aquinesias y
 síndromes aquinéticos (rígidos) (incluyendo la calcificación de ganglios basales, degeneración corticobasal, atrofia
 de múltiples sistemas, complejo de parquinonismo-ELA, enfermedad de Parkinson, parquinonismo postencefálico y
 parálisis supranuclear progresiva); espasmos y trastornos musculares asociados a espasticidad o debilidad muscular,
 incluyendo corea (tal como corea hereditaria benigna, corea inducida por fármaco, hemibalismo, enfermedad de
 Huntington, neuroacantocitosis, corea de Sydenham y corea sintomática), disquinesia (incluyendo tics, tales como tics
 60 complejos, tics simples y tics sintomáticos), mioclonía (incluyendo mioclonía generalizada y ciclonía focal), temblor (tal
 como temblor en reposo, temblor postural y temblor intencional) y distonía (incluyendo distonía axial, calambre
 distónico del escritor, distonía hemipléjica, distonía paroxística y distonía focal, tal como blefaroespasmo, distonía
 oromandibular y disfonía espasmódica y tortícolis); daños neuronal, incluyendo daño ocular, retinopatía o
 65 degeneración macular del ojo; lesión neurotóxica que sigue a ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico,
 isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfisia perinatal y paro cardíaco;
 enfermedad de Parkinson; convulsión; estado epiléptico; ictus; tinitus; esclerosis tubular, y neurodegeneración

inducida por infección vírica (p.ej., causada por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDa) y encefalopatías). Entre las enfermedades neurodegenerativas se incluyen, además, aunque sin limitarse a ellas, lesión neurotóxica que sigue a ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasma cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco. Los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa incluyen además el tratamiento o la prevención de la pérdida de función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por convulsivos repetidas en el tiempo. Entre los tipos de epilepsia puede incluirse, aunque sin limitación, la epilepsia generalizada, p.ej., la epilepsia de ausencia infantil, la epilepsia mioclónica juvenil, la epilepsia con convulsiones de gran mal al despertar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial, p.ej., epilepsia de lóbulo temporal, epilepsia de lóbulo frontal y epilepsia focal benigna de la infancia.

Estado epiléptico (EE)

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

El estado epiléptico no convulsivo puede incluir, p.ej., estado epiléptico no convulsivo focal, p.ej., estado epiléptico no convulsivo parcial complejo, estado epiléptico no convulsivo parcial simple, estado epiléptico no convulsivo sutil, estado epiléptico no convulsivo generalizado, p.ej., estado epiléptico no convulsivo de ausencia de aparición tardía, estado epiléptico no convulsivo de ausencia atípico o estado epiléptico no convulsivo de ausencia típico.

Las composiciones indicadas en la presente memoria también pueden administrarse en forma de un agente profiláctico en un sujeto que presenta un trastorno del SNC, p.ej., una lesión cerebral traumática, estado epiléptico, p.ej., estado epiléptico convulsivo, p.ej., estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico super-refractario, estado epiléptico no convulsivo, p.ej., estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo, descargas epileptiformes periódicas generalizadas y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas, antes de la aparición de una convulsión.

Epileptogénesis

Los compuestos y métodos indicados en la presente memoria pueden utilizarse para tratar o prevenir la epileptogénesis. La epileptogénesis es un proceso gradual por el que un cerebro normal desarrolla epilepsia (una condición crónica en la que se producen convulsiones). La epileptogénesis resulta de daños neuronales precipitados por un insulto inicial (p.ej., estado epiléptico).

Convulsión

Una convulsión es el resultado físico o los cambios de comportamiento que se producen después de un episodio de actividad eléctrica anormal en el cerebro. El término "convulsión" con frecuencia se utiliza intercambiabilmente con "ataque". Las convulsiones se refieren a que el cuerpo de una persona se agita rápida e incontroladamente. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y relajan repetidamente.

Basándose en el tipo de comportamiento y la actividad cerebral, las convulsiones se dividen en dos amplias categorías: generalizadas y parciales (también denominadas locales o focales). La clasificación del tipo de convulsión ayuda al médico a diagnosticar si el paciente presenta o no epilepsia.

Las convulsiones generalizadas están producidas por impulsos eléctricos de todo el cerebro, mientras que las convulsiones parciales están producidas (por lo menos inicialmente) por impulsos eléctricos en una parte relativamente pequeña del cerebro. La parte del cerebro que genera las convulsiones en ocasiones se denomina foco.

Existen seis tipos de convulsiones generalizadas. La más común y drástica, y por lo tanto, la mejor conocida, es la

convulsión generalizada, también se denomina convulsión de gran mal. En este tipo de convulsión, el paciente pierde la conciencia y habitualmente se colapsa. La pérdida de conciencia viene seguida de un agarrotamiento generalizado del cuerpo (denominado etapa "tónica" de la convulsión) durante 30 a 60 segundos, seguido de un movimiento espasmódico violento (la etapa "clónica") durante 30 a 60 segundos, después de la cual el paciente entra en un sueño profundo (la etapa "postictal" o posterior a la convulsión). Durante las convulsiones de gran mal, puede producirse lesiones y accidentes, tales como la mordedura de la lengua y la incontinencia urinaria.

Las convulsiones de ausencia causan una corta pérdida de la conciencia (sólo unos pocos segundos) con pocos o ningún síntoma. El paciente, frecuentemente infantil, típicamente interrumpe su actividad y mira al vacío. Estas convulsiones se inician y finalizan abruptamente y pueden producirse varias veces al día. Los pacientes habitualmente no son conscientes de que están sufriendo una convulsión, excepto en que pueden ser conscientes de "perder tiempo".

Las convulsiones mioclónicas consisten en espasmos esporádicos, habitualmente en ambos lados del cuerpo. Los pacientes en ocasiones describen los espasmos como breves choques eléctricos. En caso de ser violentos, estas convulsiones pueden resultar en dejar caer o lanzar involuntariamente objetos.

Las convulsiones clónicas son espasmos rítmicos repetitivos que implican ambos lados del cuerpo simultáneamente.

Las convulsiones tónicas se caracterizan por el agarrotamiento de los músculos.

Las convulsiones atónicas consisten en una pérdida súbita y general de tono muscular, particularmente en brazos y piernas, que con frecuencia resulta en una caída.

Entre las convulsiones indicadas en la presente memoria pueden incluirse las convulsiones epilépticas, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones de racimo, convulsiones continuas, convulsiones incesantes, convulsiones prolongadas, convulsiones recurrentes, convulsiones de estado epiléptico, p.ej., estado epiléptico convulsivo refractario, convulsiones de estado epiléptico no convulsivo, convulsiones refractarias, convulsiones mioclónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónicas-clónicas, convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas, convulsiones secundariamente generalizadas, convulsiones de ausencia atípicas, convulsiones de ausencia, convulsiones atónicas, convulsiones de Rolandic benignas, convulsiones febriles, convulsiones emocionales, convulsiones focales, convulsiones gelásticas, convulsiones de aparición generalizada, espasmos infantiles, convulsiones Jacksonianas, convulsiones mioclónicas bilaterales masivas, convulsiones multifocales, convulsiones de aparición neonatal, convulsiones nocturnas, convulsiones de lóbulo occipital, convulsiones post-traumáticas, convulsiones sutiles, convulsiones de Sylvan, convulsiones de reflejo visual o convulsiones de retirada.

Agente para la guerra química

Un sujeto puede estar expuesto a un agente para la guerra química. En el caso de que se administre un compuesto indicado en la presente memoria, los síntomas o lesiones resultante de la exposición a los agentes de guerra química pueden reducirse, prevenirse o ambos. Los compuestos indicados en la presente memoria pueden administrarse en un sujeto antes, durante o después de dicha exposición y, por lo tanto, se administra dentro de 1 semana, 6, 5, 4, 3, 2, 1 día, 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 hora, 45, 30, 20, 10 o 5 minutos anterior o posterior a dicha exposición. Los compuestos indicados en la presente memoria pueden administrarse profilácticamente, en el caso de que se prevea la exposición a un agente. También puede administrarse después de la exposición al agente de guerra química (p.ej., antes o después de síntomas de lesión presente en un sujeto).

Se conocen de la técnica lesiones que resultan de la exposición a agentes de guerra química y entre ellos se incluyen cualesquiera lesiones físicas, tales como lesiones al sistema nervioso central y al sistema nervioso periférico. Entre los síntomas o lesiones ejemplares que resultan de la exposición a agentes de guerra química se incluyen inflamación, quemadura, picor, dolor, erupción, ampollas, sudoración, fasciculación muscular, náuseas, vómitos, diarrea, debilidad, pérdida de conciencia, convulsiones, fasciculación muscular, parálisis, secreciones (de boca, nariz o pulmón, por ejemplo), dificultad para respirar, visión borrosa, dolor ocular, lagrimeo, ojos rojos, falta de aliento, tos, producción de flema y estrechamiento de las vías respiratorias, cefaleas, temblores, mareo, entumecimiento u hormigueo, ansiedad, insomnio, depresión, inestabilidad emocional e incluso la muerte. La expresión "agente de guerra química" incluye la totalidad de los agentes clasificados como agentes de las Agendas 1, 2 y 3 bajo la Convención sobre armas químicas de 1993 y puede encontrarse en forma líquida, forma de gases, forma sólida o combinaciones de las mismas. Los agentes ejemplares se describen en mayor detalle a continuación, y entre ellos se incluyen, por ejemplo, agentes nerviosos y toxinas.

Agentes nerviosos. El envenenamiento con agentes nerviosos conduce a la contracción de pupilas, salivación profusa, convulsiones, micción y defecación involuntarias y muerte finalmente por asfixia al perderse el control de los músculos respiratorios. Por ejemplo, los agentes nerviosos pueden ser compuestos químicos orgánicos fosforados (organofosfatos) que interrumpen el mecanismo por el que los nervios transfieren mensajes a los órganos. Entre los agentes ejemplares se incluyen agentes G, tales como tabún (GA), sarín (GB), somán (GD), ciclosarín (GF) y GV; agentes V, tales como VE, VG, VM, VX y agentes de Novichok.

Toxinas. Son toxinas ejemplares, la abrina, la ricina y la saxitoxina.

Equivalentes y alcance

En las reivindicaciones, artículos tales como “un”, “una”, “el” y “la” pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario, o de otro modo resulte evidente a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas en el caso de que uno, o más de uno, o la totalidad, de los miembros del grupo se encuentren presentes, o resulten utilizados, o de otro modo 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 se encuentra presente, se utilice o de otro modo resulte relevante a un producto o procedimiento dado exactamente un miembro del grupo. La invención incluye realizaciones en las que se encuentra presente, se utilice o de otro modo resulte relevante, más de un miembro, o la totalidad de miembros de un grupo, en un producto o procedimiento dado.

Ejemplos

A fin de que la invención descrita en la presente memoria se entienda más completamente, se proporcionan los ejemplos siguientes. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en la presente solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en la presente memoria y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos de su alcance.

Materiales y métodos:

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los métodos y procedimientos generales siguientes. Se apreciará que en donde se proporcionan condiciones de procedimiento típicas o preferentes (es decir, 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 con los reactivos o solvente particulares utilizados, aunque dichas condiciones podrán ser determinadas por el experto en la materia mediante optimización rutinaria.

Adicionalmente, 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 de la técnica. Por ejemplo, se indican numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, New York, 1991 y referencias citadas en la misma.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándares conocidos. Entre dichos procedimientos se incluye (aunque sin limitarse a ellos) la recristalización, la cromatografía de columna, la HPLC o la cromatografía de fluidos supercríticos (CFS). Los esquemas siguientes se presentan con detalles para la preparación de heteroarilos y heterociclos representativos que se han listado en la presente memoria. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por el experto en la materia de la Síntesis orgánica. Entre las columnas quirales ejemplares disponibles para la utilización en la separación/purificación de los enantiómeros/diastereómeros proporcionados en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

La estereoquímica asignada en la presente memoria (p.ej., la asignación de “R” o “S” a la posición C21 del esteroide) puede asignarse tentativamente (p.ej., aleatoriamente). Por ejemplo, una posición C21 puede extraerse en la configuración “R” con la posición C21 en la configuración “S”.

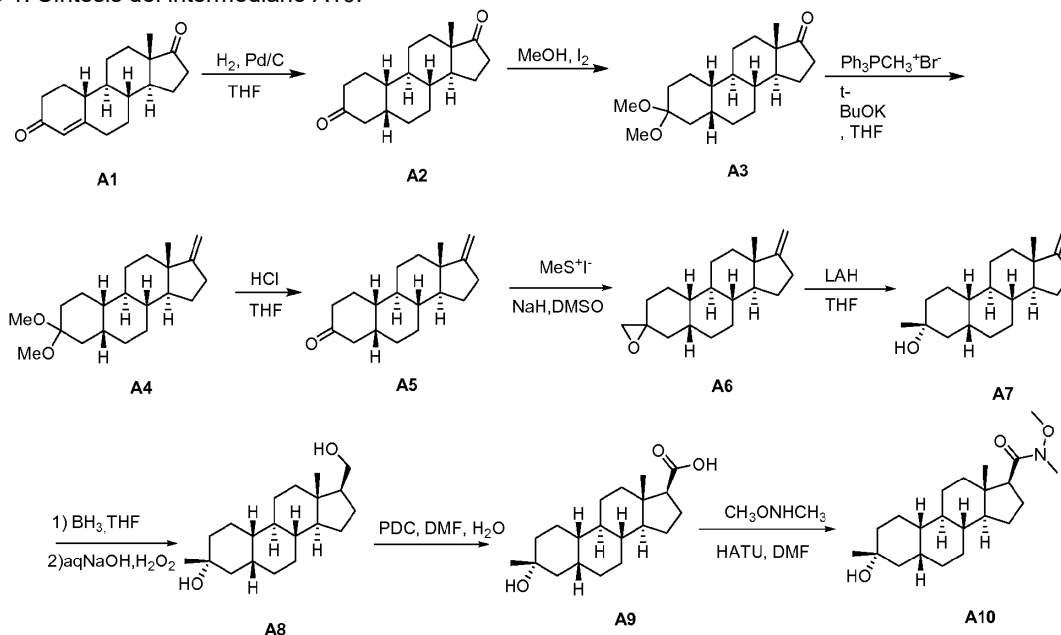
Las RMN-¹H informadas en la presente memoria (p.ej., para intermediarios) pueden ser una representación parcial del espectro de RMN completo de un compuesto, p.ej., un compuesto indicado en la presente memoria. Por ejemplo, la RMN-¹H informada puede excluir la región entre δ (ppm) de aproximadamente 1 y aproximadamente 2,5 ppm.

Método general ejemplar para la HPLC preparativa Columna: Waters RBridge prep. 10 μm C18, 19*250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH₄HCO₃) (30 l de agua, 24 g de NH₄HCO₃, 30 ml de NH₃.H₂O). Caudal: 25 ml/min

Método general ejemplar para la HPLC analítica: Fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM), B: acetonitrilo. Gradiente: 5%-95% de B en 1,6 o 2 min. Caudal: 1,8 o 2 ml/min; Columna: XBridge C18, 4.6*50mm, 3,5 μm a 45°C.

Métodos sintéticos

Ejemplo 1. Síntesis del intermediario A10.



5 Etapa 1. Síntesis de compuesto A2. El compuesto A1 (500 mg, 1,84 mmoles) y 10% de Pd/negro (20 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y ácido bromhídrico concentrado (0,02 ml) se hidrogenó con un balón de hidrógeno a 1 atm. 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 A2 (367 mg, 1,34 mmoles, 73%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,58 (t, 1H, J=14 Hz), 2,45 (dd, 1H, J=19 Hz, 9 Hz), 0,98 (s, 3H).

10 Etapa 2. Síntesis de compuesto A3. A una solución de compuesto A2 (274 mg, 1 mmol) en metanol (4 ml) se añadió yodo (0,1 mmoles). Tras agitar a 60°C durante 12 h, la CCF no mostró nada de 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 A3 (280 mg, 0,88 mmoles, 88%), RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 3,19 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,43 (dd, 1H, J=19,2 Hz, 8,8 Hz), 0,83 (s, 3H).

15 Etapa 3. Síntesis de compuesto A4. A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (10,26 g, 28,84 mmoles) en 30 ml de THF se añadió K⁺OT-Bu (3,23 g, 28,80 mmoles). La reacción se calentó a 60°C durante 1 h. Se añadió A3 (3,23 g, 9,6 mmoles) a la mezcla, se agitó a 60°C durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con solución hipersalina y se evaporó al vacío y después se purificó mediante cromatografía (PE:EA=3:1), proporcionando A4 en forma de un sólido (2,1 g).

20 Etapa 4. Síntesis de compuesto A5. A una solución de A4 (1 g, 3,1 mmoles) en 20 ml de THF, se añadieron 2 ml de HCl 2 M y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con 5 ml de H_2O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con solución hipersalina y se evaporó al vacío, después se purificó mediante cromatografía (PE:EtOAc=10:1), proporcionando A5 en forma de un sólido (710 mg). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 4,65 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 0,82 (s, 3H).

25 Etapa 5. Síntesis de compuesto A6. A una solución bajo agitación de yoduro de trimetilsulfonio (6,4 g, 31,5 mmoles) en 10 ml de de DMSO se añadió NaH (al 60%, 800 mg, 31,5 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión de A5 (870 mg, 3,2 mmoles) en 5 ml de DMSO. Tras 15 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con 300 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de solución hipersalina, se secó y se evaporó al vacío, después se purificó mediante cromatografía (PE:EtOAc=10:1), proporcionando A6 y su isómero en forma de un sólido (695 mg).

30 Etapa 6. Síntesis de compuesto A7. A una solución de A6 y su isómero (129 mg, 0,45 mmoles) en 10 ml de THF, se añadió $LiAlH_4$ (50 mg, 1,35 mmoles), se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con 5 ml de H_2O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con solución hipersalina y se evaporó al vacío y después se purificó mediante cromatografía (PE:EtOAc=3:1), proporcionando A7 en forma de un sólido (62 mg). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 4,63 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 0,82 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

35 Etapa 7. Síntesis de compuesto A8. A una solución de A7 (86 mg, 0,3 mmoles) en THF seco (5 ml) se añadió un 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, después se desactivó lentamente con solución acuosa al 10% de NaOH (1 ml) seguido de solución acuosa al 30% de H_2O_2 (1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3x 100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa al 10% de $Na_2S_2O_3$ (100 ml), solución hipersalina (sol. aq., 100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró

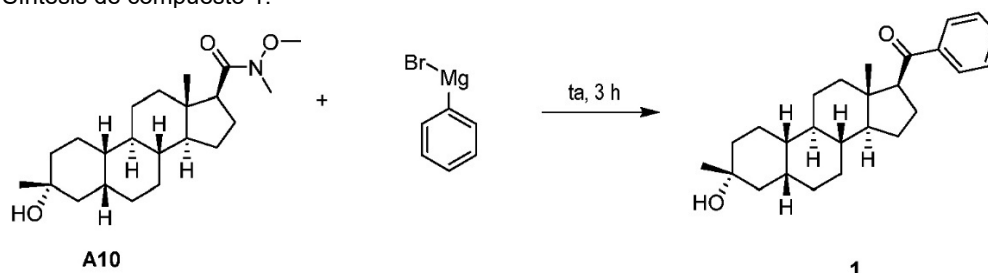
40

y se concentró, proporcionando A8 en forma de un sólido (83 mg, 91%). El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 8. Síntesis de compuesto A9. A una solución de A8 (300 mg, 0,80 mmoles) en 15 ml de DMF, se añadió PDC (2,7 g, 7,2 mmoles) y 1 ml de H₂O, se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con solución hipersalina y se evaporó al vacío; después se purificó mediante cromatografía (PE:EtOAc=1:1), proporcionando A9 en forma de un sólido, 128 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), 11,90 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 2,28 (1H,t, J=7 Hz), 1,28 (s, 3H), 0,68 (s, 3H).

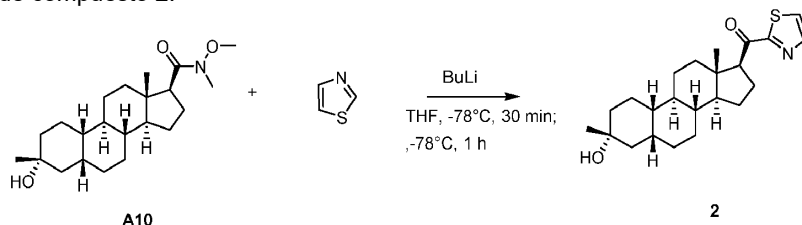
Etapa 9. Síntesis de compuesto A10. A una solución de A9 (200 mg, 0,61 mmoles) en 5 ml de DMF, se añadió sal HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (60 mg, 0,62 mmoles), HATU (236 mg, 0,62 mmoles) y DIPEA 1 ml, se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con solución hipersalina y se evaporó al vacío; después se purificó mediante cromatografía (PE:EtOAc=1:1), proporcionando A10 en forma de un sólido, 110 mg. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), 3,64 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,70 (bs, 1H), 2,17 (t, J=7 Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

15 Ejemplo 2. Síntesis de compuesto 1.



A una solución bajo agitación de A10 (0,1 g, 0,275 mmoles) en 5 ml de THF se añadió bromuro de fenilmagnesio (1 M, 1,375 ml, 1,375 mmoles) gota a gota a ta. Tras agitar a ta durante 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x3), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, después se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 1 en forma de un sólido, 24 mg. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7,86 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,52 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,43 (t, 2H, J=7,2 Hz), 3,49 (t, 1H, J=7,8 Hz), 2,43 (q, 1H, J=8,6 Hz), 1,25 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM: R_t=2,618 min, EM (IEP) m/z: 381 [M+H]⁺.

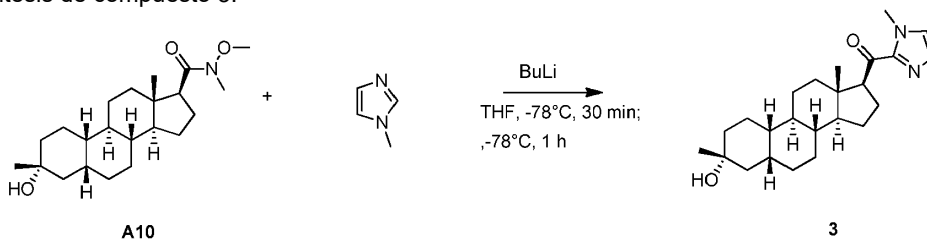
25 Ejemplo 3. Síntesis de compuesto 2.



A una solución bajo agitación de tiazol (117 mg, 1,375 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,55 ml, 1,375 mmoles) a -78°C. Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (0,1 g, 0,275 mmoles) en 5 ml de THF a -78°C. Tras agitar a -78°C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x 3), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 2 en forma de un sólido, 44 mg. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7,97 (d, 1H, J=3,0 Hz), 7,63 (d, 1H, J=3,0 Hz), 3,87 (t, 1H, J=9,0 Hz), 1,26 (s, 3H), 0,69 (s, 3H). CL-EM: R_t=2,564 min, EM (IEP) m/z: 388 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 4. Síntesis de compuesto 3.

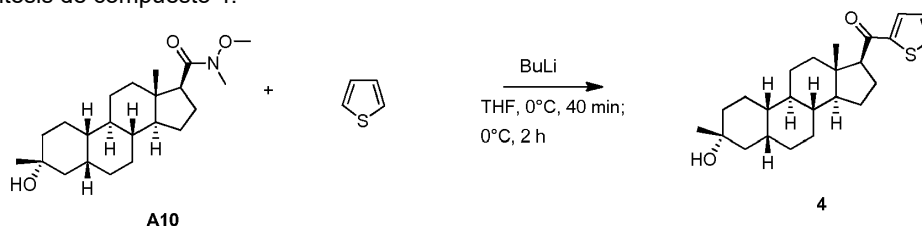


A una solución bajo agitación de 1-metil-1H-imidazol (113 mg, 1,375 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,55 ml, 1,375 mmoles) a -78°C. Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (0,1 g, 0,275 mmoles) en 5 ml de THF a -78°C. Tras agitar a -78°C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x 3), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 3 en forma de un sólido, 20 mg. RMN ¹H (500

40

MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), 7,09 (d, 1H, $J=0,5$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=0,5$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,96 (t, 1H, $J=8,6$ Hz), 1,25 (s, 3H), 0,67 (s, 3H). CL-EM: $R_t=2,393$ min, EM (IEP) m/z : 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 5. Síntesis de compuesto 4.

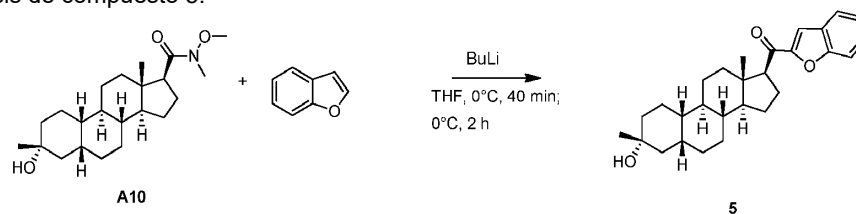


5

A una solución bajo agitación de tiofeno (115 mg, 1,375 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,55 ml, 1,375 mmoles) a 0°C . Tras agitar a 0°C durante 40 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (0,1 g, 0,275 mmoles) en 5 ml de THF a 0°C . Tras agitar a 0°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x 3), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó al vacío, se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 4 en forma de un sólido, 31 mg. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,66 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,27 (t, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,67 (s, 3H). CL-EM: $R_t=2,541$ min, EM (IEP) m/z : 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

15 Ejemplo 6. Síntesis de compuesto 5.

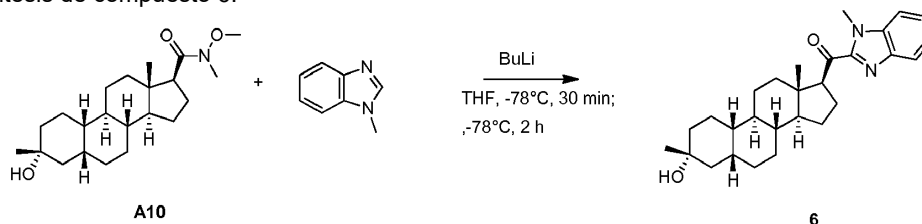


20

A una solución bajo agitación de benzofurano (162 mg, 1,375 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,55 ml, 1,375 mmoles) a 0°C durante 40 min; se añadió gota a gota una solución de A10 (0,1 g, 0,275 mmoles) en 5 ml de THF a 0°C . Tras agitar a 0°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x 3), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó al vacío, se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 5 en forma de un sólido, 47 mg. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,71 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,45 (s, 1H), 7,30 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 3,40 (t, 1H, $J=8,2$ Hz), 1,27 (s, 3H), 0,69 (s, 3H). CL-EM: $R_t=2,621$ min, EM (IEP) m/z : 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 7. Síntesis de compuesto 6.

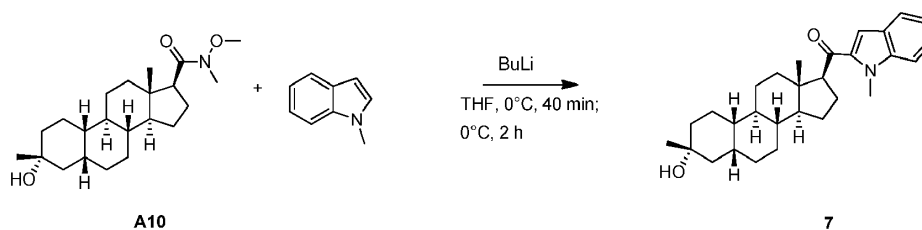


30

A una solución bajo agitación de 1-metil-1H-benzo[d]imidazol (181 mg, 1,375 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,55 ml, 1,375 mmoles) a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (0,1 g, 0,275 mmoles) en 5 ml de THF a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x 3), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó al vacío; después se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 6 en forma de un sólido, 65 mg. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,9 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 4,19 (t, 1H, $J=8,6$ Hz), 4,10 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,69 (s, 3H). CL-EM: $R_t=2,607$ min, EM (IEP) m/z : 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

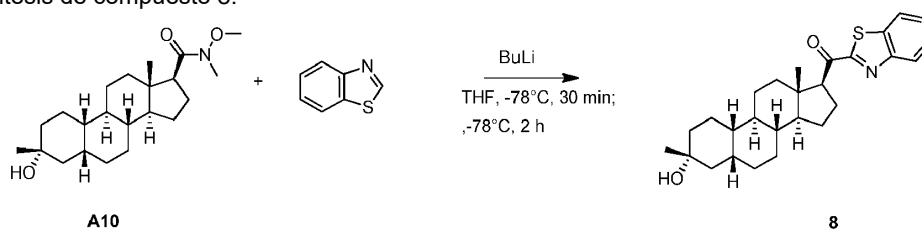
35

Ejemplo 8. Síntesis de compuesto 7.



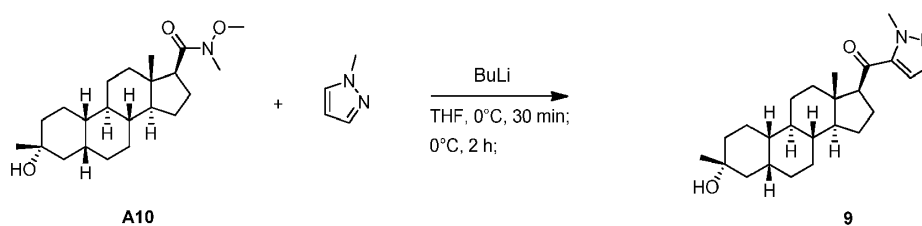
A una solución bajo agitación de 1-metil-1H-indol (180 mg, 1,375 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,55 ml, 1,375 mmoles) a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 40 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (0,1 g, 0,275 mmoles) en 5 ml de THF a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x 3), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 7 en forma de un sólido, 36 mg. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δH (ppm), 7,70 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,40 (t, 1H, J=8,2 Hz), 1,26 (s, 3H), 0,68 (s, 3H). CL-EM: R_t=2,742 min, EM (IEP) m/z: 434 [M+H]⁺.

Ejemplo 9. Síntesis de compuesto 8.



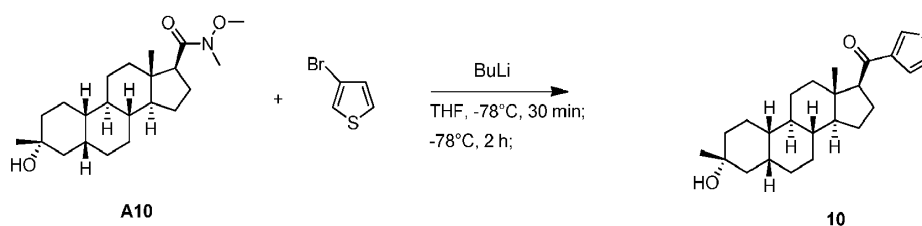
A una solución bajo agitación de benzo[d]tiazol (185 mg, 1,375 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,55 ml, 1,375 mmoles) a -78°C. Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (0,2 g, 0,55 mmoles) en 5 ml de THF a -78°C. Tras agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x 3), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío, se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 8 en forma de un sólido, 100 mg. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 8,09 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,45 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,40 (t, 1H, J=7,8 Hz), 3,94 (t, 1H, J=8,6 Hz), 1,17 (s, 3H), 0,61 (s, 3H). CL-EM: R_t=2,829 min, EM (IEP) m/z: 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 10. Síntesis de compuesto 9.



A una solución bajo agitación de 1-metil-1H-pirazol (60 mg, 0,7 mmoles) en 10 ml de THF se añadió BuLi (2,5 M, 0,3 ml, 0,7 mmoles) a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (50 mg, 0,14 mmoles) en 3 ml de THF a -78°C. Tras agitar a 0°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina (100 ml x 3), se secaron (MgSO₄), se evaporaron al vacío y se purificaron mediante HPLC prep., proporcionando 9 en forma de un sólido (23 mg, 0,06 mmoles). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ(ppm), 7,44 (1H, d, J=2Hz), 6,77 (1H, d, J=2Hz), 4,15 (3H, s), 3,17 (1H, t, J=9Hz), 2,35 (1H,dd, J=9 Hz, 8Hz) 1,27 (s, 3H), 0,64 (s, 3H). CL-EM: R_t=2,45 min, m/z=385,2 [M+H].

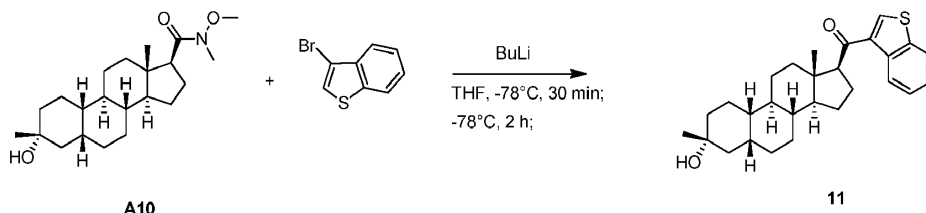
Ejemplo 11. Síntesis de compuesto 10.



A una solución bajo agitación de 3-bromotiofeno (110 mg, 0,7 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,3

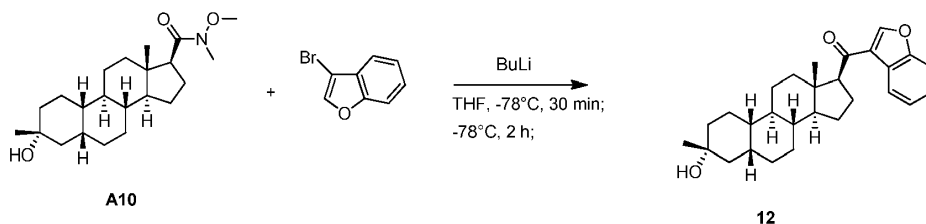
5 ml, 0,7 mmoles) a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (50 mg, 0,14 mmoles) en 3 ml de THF a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x3), se lavó con solución hipersalina (100 ml x 3), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó al vacío, y se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 10 en forma de un sólido (15 mg, 0,039 mmoles). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,66 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7,61 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$), 7,11 (1H, t, $J=4\text{ Hz}$), 3,28 (1H, t, $J=9\text{ Hz}$), 2,42-2,36 (1H, m), 1,27 (s, 3H), 0,68 (s, 3H). CL-EM: RT=2,54min, $m/z=387,1$ [M+H].

Ejemplo 12. Síntesis de compuesto 11.



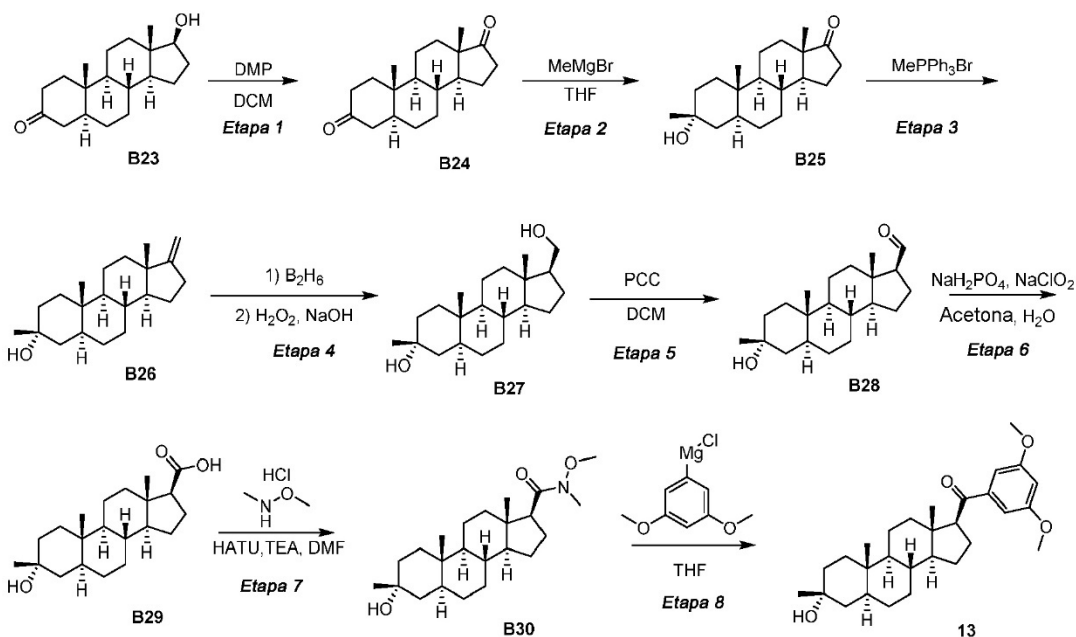
10 A una solución bajo agitación de 3-bromobenzothiopheno (230 mg, 1,1 mmoles) en 10 ml de THF se añadió nBuLi (2,5 M; 0,45 ml, 1,1 mmoles) a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (80 mg , 0,22 mmoles) en 3 ml de THF a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x3). Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina (100 ml x 3), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron al vacío, y se purificaron mediante HPLC prep., proporcionando 11 en forma de un sólido (52 mg, 0,12 mmoles). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,90-7,89 (2H, s), 7,85(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,44 (1H,t, $J=7\text{Hz}$), 7,39 (1H,t, $J=7\text{Hz}$), 3,40 (1H,t, $J=9\text{Hz}$), 2,43-2,39 (1H,m) 1,27 (s, 3H), 0,69 (s, 3H). CL-EM: Rt=2,73 min, $m/z=437,2$ [M+H].

20 Ejemplo 13. Síntesis de compuesto 12.



25 A una solución bajo agitación de 3-bromobenzofurano (140 mg, 0,7 mmoles) en 10 ml de THF se añadió BuLi (2,5 M, 0,3 ml, 0,7 mmoles) a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de A10 (50 mg, 0,14 mmoles) en 3 ml de THF a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos agrupados se lavaron con solución hipersalina (100 ml x 3), se secaron (MgSO_4), se evaporaron al vacío y se purificaron mediante HPLC prep., proporcionando 12 en forma de un sólido (25 mg, 0,06 mmoles). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 7,71(1H,d, $J=8\text{Hz}$), 7,58(1H,d, $J=9\text{Hz}$), 7,46 (1H,s), 7,46 (1H,t, $J=5\text{Hz}$), 7,30 (1H,t, $J=7\text{Hz}$), 3,41 (1H,t, $J=9\text{Hz}$), 2,45-2,37 (1H,m) 1,27 (s, 3H), 0,69 (s, 3H). CL-EM: Rt=2,53min, $m/z=421,3$ [M+H].

Ejemplo 14. Síntesis de compuesto 13.



- 5 Etapa 1. A una solución de B23 (55 g, 198 mmoles) en DCM (2000 ml) se añadió Dess-Martin (167 g, 396 mmoles) en partes a 15°C. Tras completar la adición, la mezcla se agitó a 15°C durante 2 horas. La CCF (PE: EA=3:1, PMA) indicaba que la reacción se había completado y se encontró una mancha principal. A la mezcla se añadió una solución mixta saturada de NH₄Cl y NaHCO₃ (v:v=1:1) (1,5 l) hasta clarificar la solución de reacción y el papel de almidón-yoduro potásico no se tornó azul. La mezcla se extrajo con DCM (1 l x 2). La fase orgánica agrupada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando el producto B24 (60 g, en bruto) en forma de sólido.
- 10 Etapa 2. A una solución de B24 (60 g, 208 mmoles) en THF (1000 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (624 mmoles, 208 ml, 3 M en éter) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 3 horas. La CCF (PE: EA=3:1, PMA) indicaba que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de NH₄Cl (1500 ml) y después se concentró, proporcionando un residuo que se extrajo con DCM (1000 ml x 3). La fase orgánica se secó y se concentró, proporcionando B25 en bruto (50 g) en forma de un sólido.
- 15 Etapa 3. A una solución de Ph₃PMeBr (280 g, 785 mmoles) en THF (500 ml) se añadió una suspensión de t-BuOK (87,9 g, 785 mmoles) en THF (200 ml) bajo N₂. La mezcla se tornó roja y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. Una solución de B25 (48 g, 157 mmoles) se añadió de una vez. La mezcla de reacción final se agitó a dicha temperatura (60°C) durante 2 horas. La CCF (PE: EA=3:1, PMA) indicaba que la reacción se había completado. Se preparó la reacción. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH₄Cl (1000 ml) y después se extrajo con EtOAc (1000 ml x2). La fase orgánica agrupada se secó, se concentró y se purificó en una columna de gel de silicio (PE: EA=50/1-20/1), proporcionando B26 (15 g, 31,6%) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,65 - 4,57 (m, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,85 - 1,10 (m, 21H), 1,05 - 0,78 (m, 2H), 0,77 (s, 7H)
- 20 Etapa 4. A una solución de B26 (15 g, 49,5 mmoles) en THF (500 ml) se añadió gota a gota una solución de BH₃-Me₂S (49,5 ml, 495 mmoles) a 0°C. La solución se agitó a 15°C durante 3 h. La CCF (PE/EtOAc=3/1) mostró que la reacción se había completado. Tras enfriar a 0°C, se añadió muy lentamente una solución de NaOH (250 ml, 3 M). Tras la adición, se añadió lentamente H₂O₂ (67 g, 594 mmoles, al 30% en agua) y la temperatura interna se mantuvo a menos de 10°C. La solución resultante se agitó a 15°C durante 2 h. A continuación, se añadió solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (500 ml) hasta que la solución de reacción se clarificó. La mezcla se extrajo con EtOAc (200 x3). La solución orgánica agrupada se lavó con solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (100 ml x 3), solución hipersalina (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto B27 (20 g) en forma de un sólido, que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 25 Etapa 5. A una solución de B27 (20 g, 62,4 mmoles) en DCM (400 ml) se añadió PCC (26,7 g, 123 mmoles) y SiO₂ (26,7 g). La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 3 horas. Tras la CCF (PE: EA=3:1), que indicó que la reacción se había completado y se encontró una mancha principal, la mezcla se concentró y se purificó mediante combi-flash (PE: EA=100%-70%), proporcionando B28 (10 g, 51,2%) en forma de un sólido.
- 30 Etapa 6. A una solución de B28 (10 g, 31,3 mmoles) en acetona (150 ml) y 2-metil-2-buteno (35 ml) se añadió lentamente gota a gota solución acuosa de NaH₂PO₄ (18,7 g, 156 mmoles) y NaClO₂ (14,1 g, 156 mmoles) en agua (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 15°C durante 2 h. La CCF (PE/EA=1/1) mostró que la reacción se había completado y se observaron dos manchas principales. A continuación, la reacción se vertió en agua (400 ml) y se filtró. La torta filtrada se lavó con agua (100 ml) y se concentró, proporcionando una mezcla (8 g) en forma de un sólido.
- 35 Etapa 7. A una solución de B29 (8 g, 23,9 mmoles) en DMF (200 ml) se añadió HATU (18,1 g, 47,8 mmoles), TEA (5,25 g, 47,8 mmoles) y N,O-dimetilhidroxilamina (2,18 g, 35,8 mmoles) a 15°C. La mezcla se agitó a 15°C durante
- 40

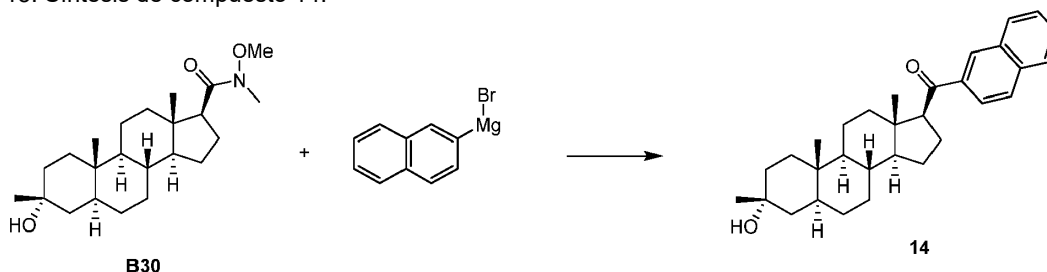
16 h. La CCF (PE/EA=1/1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina saturada (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100 a 200, éter de petróleo/acetato de etilo=4/1), proporcionando B30 (3 g) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 3,64 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,28 - 2,08 (m, 1H), 1,80-0,70 (m, 31H)

Etapa 8. A una solución de B30 (0,1 g, 0,264 mmoles) en THF (2 ml) se añadió cloruro de (3,5-dimetoxifenil)magnesio (2,63 mL, 2,63 mmoles, 1,0 M en THF) bajo N₂. La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 1,5 horas. CL-EM indicó que la reacción se había acabado y se encontró el pico de EM deseado. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x3). La fase orgánica agrupada se concentró y se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 13 (47,8 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J=2,3 Hz, 2H), 6,65 - 6,59 (m, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,49 - 2,34 (m, 1H), 1,84 - 1,66 (m, 3H), 1,19 (s, 20H), 1,04 - 0,89 (m, 1H), 0,71 (s, 4H), 0,60 (s, 3H). CL-EM Rt=1,489 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₉H₄₃O₄ [M+H]⁺: 455, observado: 455.

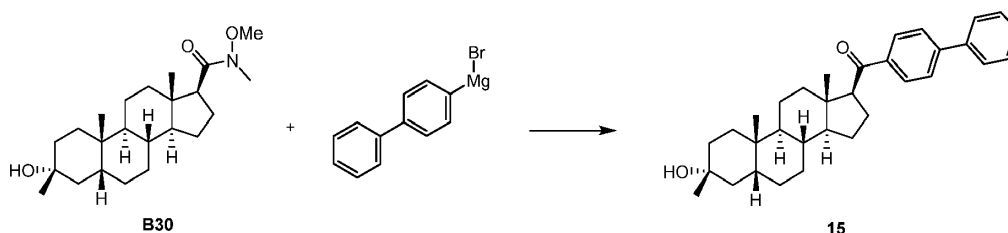
Ejemplo 15. Síntesis de compuesto 14.



A una solución de B30 (0,1 g, 0,264 mmoles) en THF (2 ml) se añadió bromuro de naftalén-2-il magnesio (5,26 ml, 0,5 M en THF) bajo N₂. La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 4 horas. CL-EM indicó que la reacción se había acabado y se encontró el pico de EM deseado. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x3). La fase orgánica agrupada se concentró y se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 14 (36,1 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 3H), 1,19 (s, 21H), 0,84 - 0,75 (m, 1H), 0,70 (s, 3H), 0,63 (s, 3H). CL-EM Rt=1,553 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₃₁H₄₁O₂ [M+H]⁺: 445, observado: 445.

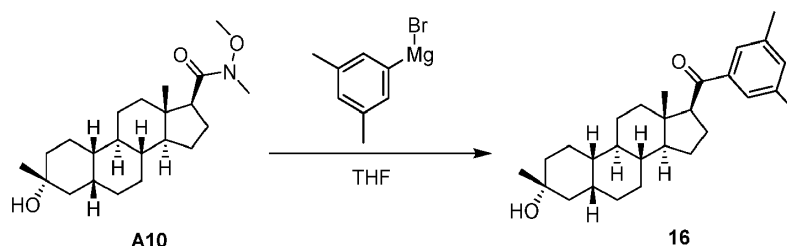
Ejemplo 16. Síntesis de compuesto 15.



A una solución de B30 (0,1 g, 0,264 mmoles) en THF (2 ml) se añadió bromuro de [1,1'-bifenil-4-il magnesio] (5,26 ml, 2,63 mmoles, 0,5 M en THF) bajo N₂. La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 4 horas. CL-EM indicó que la reacción se había acabado y se encontró el pico de EM deseado. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x3). La fase orgánica agrupada se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 15 (41,4 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,65 (dd, J=7,9, 11,9 Hz, 4H), 7,50 - 7,33 (m, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,19 (s, 20H), 1,05 - 0,91 (m, 1H), 0,84 - 0,75 (m, 1H), 0,72 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). CL-EM Rt=1,645 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₃₃H₄₃O₂ [M+H]⁺: 471, observado: 471.

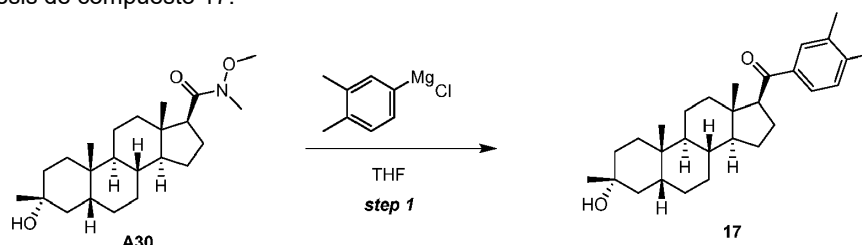
Ejemplo 17. Síntesis de compuesto 16.



A una solución de A10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de (3,5-dimetilfenil)magnesio (5,5 ml, al 95%). La mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h. Tras mostrar la CCF que se había consumido el material de partida y se había producido una nueva mancha, a la mezcla se añadió solución aq. sat. de NH₄Cl (5 ml). La fase orgánica se extrajo con DCM (5 ml x2), se lavó con sol. aq. sat. de NaCl (8 ml x 2), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 16 (48,3 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 7H), 1,84-1,70 (m, 5H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,49-1,24 (m, 16H), 1,17-1,04 (m, 2H), 0,98-0,85 (m, 1H), 0,60 (s, 3H). CL-EM R_t=1,500 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₁O₂ [M+H]⁺: 409, observado: 391 [M-H₂O].

Ejemplo 18. Síntesis de compuesto 17.



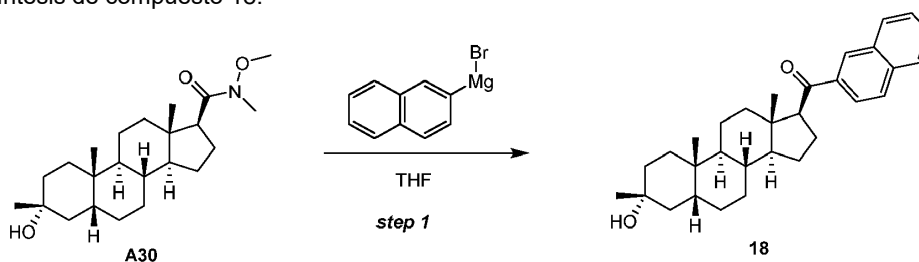
La. Síntesis de A30 puede encontrarse en el Ejemplo 37, posteriormente.

A una solución de A30 (100 mg, 264 μmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió cloruro de (3,4-dimetilfenil)magnesio (5,26 ml, 0,5 M, 2,63 mmoles) a 25°C. La mezcla de reacción final se agitó a 25°C durante 2 horas. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 ml), se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep. (HCl al 0,05%-ACN), proporcionando 17 (61,8 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,47 (t, J=8,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 3H), 1,54 - 0,97 (m, 21H), 0,91 (s, 3H), 0,58 (s, 3H)

CL-EM R_t=1,475 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₃₃H₄₂O₂ [M+H]⁺: 423, observado: 423,3.

Ejemplo 19. Síntesis de compuesto 18.

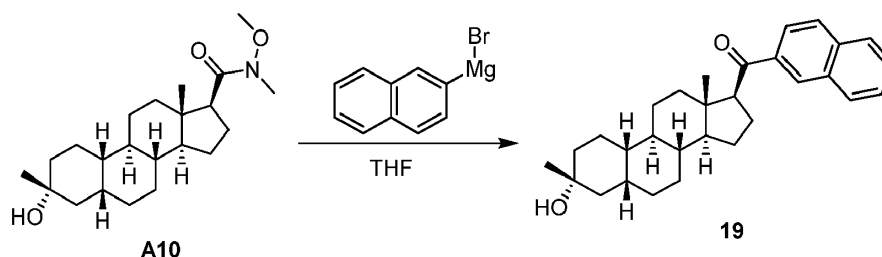


A una solución de A30 (100 mg, 264 μmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió bromuro de naftalén-2-il magnesio (5,26 ml, 0,5 M, 2,63 mmoles) a 25°C. La mezcla de reacción final se agitó a 25°C durante 2 horas. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 ml), se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep. (HCl al 0,05%-ACN), proporcionando 18 (8,4 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,39 (s, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,88 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 3,67 (t, J=8,5 Hz, 1H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,07 - 1,75 (m, 5H), 1,66 (d, J=14,6 Hz, 2H), 1,58 - 1,23 (m, 19H), 1,21 - 0,97 (m, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,63 (s, 3H)

CL-EM R_t=1,496 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₃₁H₄₁O₂ [M+H]⁺: 445, observado: 445,3.

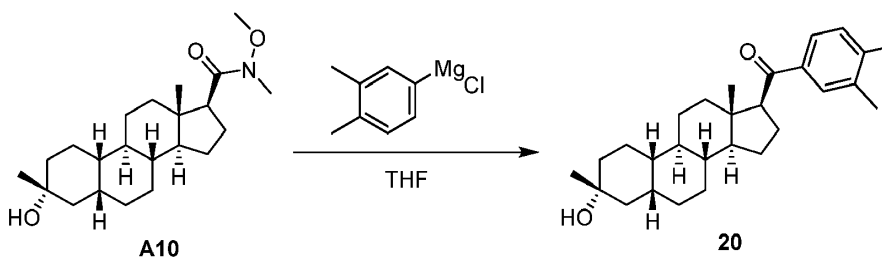
Ejemplo 20. Síntesis de compuesto 19.



A una solución de A10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de naftalén-2-ilmagnesio (5,5 ml, 0,5 M en THF). La mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h. Tras mostrar la CCF que se había consumido el material de partida y se había producido una nueva mancha, a la mezcla se añadió solución aq. sat. de NH₄Cl (5 ml). La fase orgánica se extrajo con DCM (5 ml x2), se lavó con sol. aq. sat. de NaCl (8 ml x 2), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 19 (37 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 3,67 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,57-2,43 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 5H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 16H), 1,19-1,04 (m, 2H), 0,95-0,83 (m, 1H), 0,64 (s, 3H). CL-EM *t*_R=1,495 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₃₀H₃₉O₂ [M+H]⁺: 430, observado: 413 [M-H₂O].

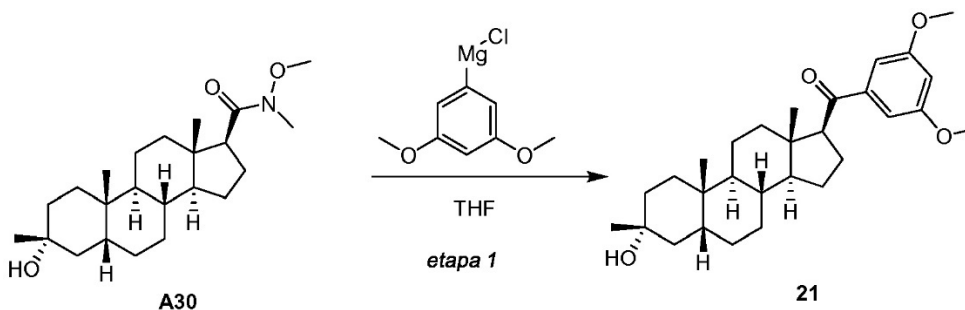
Ejemplo 21. Síntesis de compuesto 20.



A una solución de A10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió cloruro de (3,4-dimetilfenil)magnesio (5,5 ml, 0,5 M en THF). La mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h. Al mostrar la CCF que se había consumido el material de partida y se había producido una nueva mancha, a la mezcla se añadió solución sat. de NH₄Cl (5 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (5 ml x2), se lavó con sol. aq. sat. de NaCl (8 ml x 2), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 20 (45 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,47 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 1,82-1,60 (m, 6H), 1,51-1,23 (m, 17H), 1,19-1,02 (m, 2H), 0,98-0,85 (m, 1H), 0,60 (s, 3H). CL-EM *t*_R=1,491 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₁O₂ [M+H]⁺: 409, observado: 391 [M-H₂O]⁺.

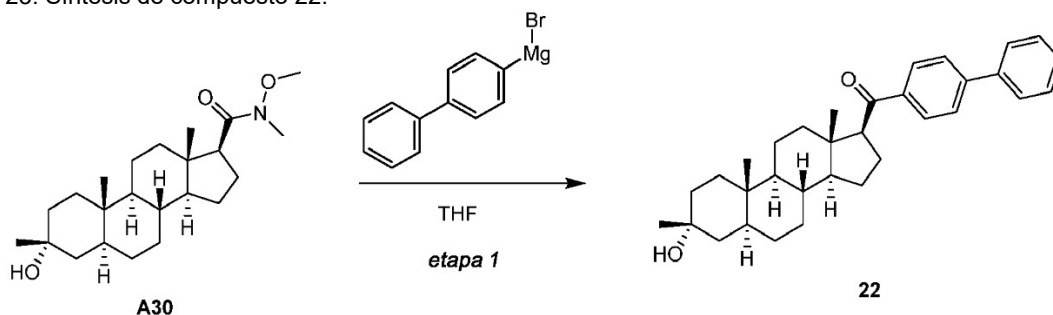
Ejemplo 22. Síntesis de compuesto 21.



A una solución de A30 (100 mg, 264 μmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió cloruro de (3,5-dimetoxifenil)magnesio (2,63 ml, 1,0 M, 2,63 mmoles) a 25°C. La mezcla de reacción final se agitó a 25°C durante 2 horas. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 ml), se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep. (HCl al 0,05%-ACN), proporcionando 21 (68,8 mg) en forma de un sólido.

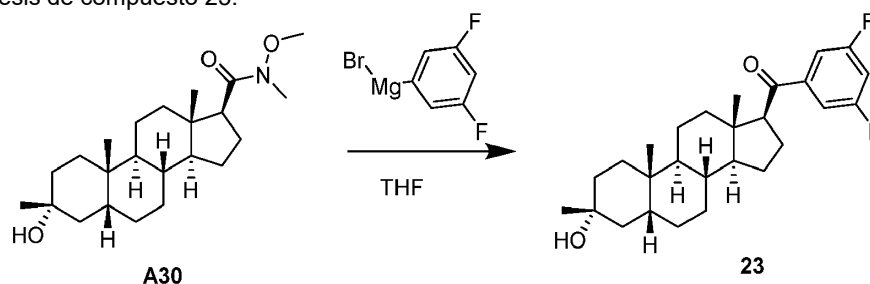
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ=7,02 (d, *J*=2,0 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,41 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,64 (m, 4H), 1,53 - 1,28 (m, 12H), 1,28 - 1,20 (m, 5H), 1,18 - 0,97 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM *t*_R=1,474 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para C₃₃H₄₃O₂ [455, observado: 437 ([M -H₂O])⁺].

Ejemplo 23. Síntesis de compuesto 22.



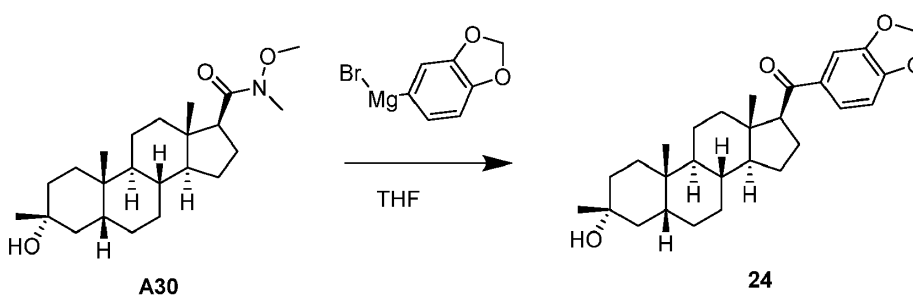
- 5 A una solución de A30 (100 mg, 264 μ moles) en THF anhidro (2 ml) se añadió bromuro de [1,1'-bifenil]-4-ilmagnesio (5,26 ml, 0,5 M, 2,63 mmoles) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml), se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep. (HCl al 0,05%-ACN), proporcionando 22 (76 mg) en forma de un sólido.
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ =7,96 (d, J =8,0 Hz, 2H), 7,72 - 7,60 (m, 4H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 3,53 (t, J =8,5 Hz, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 1H), 1,98 (t, J =13,3 Hz, 1H), 1,91 - 1,63 (m, 4H), 1,55 - 1,29 (m, 12H), 1,28 - 0,96 (m, 9H), 0,92 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). CL-EM R_t =1,556 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 471, observado: 471,3.

15 Ejemplo 24. Síntesis de compuesto 23.



- 20 A una solución bajo agitación de A30 (110 mg, 291 μ moles) en 3 ml de THF se añadió bromuro de (3,5-difluorofenil)magnesio (0,5 M, 5,8 ml, 2,9 mmoles) gota a gota a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 12 horas, la CL-EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (50 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m, gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 23 (28,4 mg) en forma de un sólido.
- 25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,38 (d, J =6,0 Hz, 2H), 6,99 (t, J =8,4 Hz, 1H), 3,35 (t, J =8,8 Hz, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,96 (t, J =13,2 Hz, 1H), 1,73-1,90 (m, 3H), 1,69 (d, J =14,6 Hz, 1H), 1,33-1,54 (m, 12H), 1,21-1,28 (m, 5H), 1,10-1,19 (m, 2H), 1,01-1,08 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM R_t =3,417 min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 430,3, observado: 413,0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

30 Ejemplo 25. Síntesis de compuesto 24.

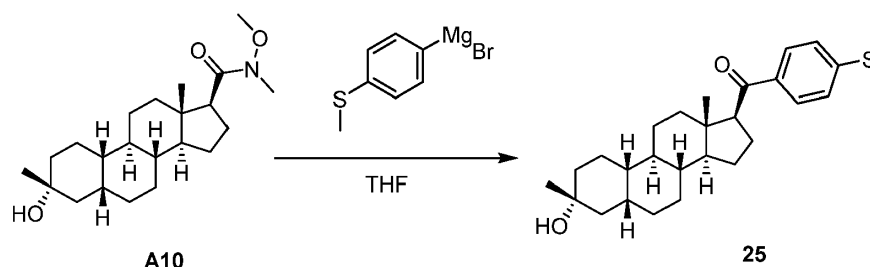


- 35 A una solución bajo agitación de A30 (110 mg, 291 μ moles) en 3 ml de THF se añadió bromuro de benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmagnesio (0,5 M, 5,8 ml, 2,9 mmoles) gota a gota a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 12 horas, la CL-EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (50 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el

producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm , gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 24 (21,1 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,50 (d, J =8,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,84 (d, J =8,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,40 (t, J =8,6 Hz, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 1,97 (t, J =13,6 Hz, 1H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,64-1,79 (m, 3H), 1,29-1,55 (m, 12H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (br, s, 2H), 1,10-1,19 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 1H), 0,92 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM R_t =3,309 min en 4,0 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439,3, observado: 439,1.

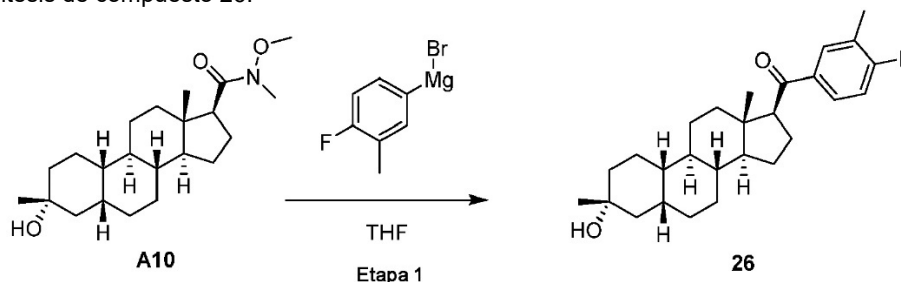
Ejemplo 26. Síntesis de compuesto 25.



A una solución de A10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de (4-(metiltio)fenil)magnesio (5,5 ml, 0,5 M en THF). La mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h. A la mezcla se añadió solución sat. de NH_4Cl (5 ml). La fase orgánica se extrajo con DCM (5 ml x2), se lavó con sol. sat. de NaCl (8 ml x 2), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 25 (32 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, J =8,5 Hz, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 3,45 (t, J =8,8 Hz, 1H), 2,56 - 2,35 (m, 4H), 1,84 - 1,72 (m, 5H), 1,53 - 1,25 (m, 18H), 1,20 - 0,84 (m, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM R_t =1,476 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427,3, observado: 409 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

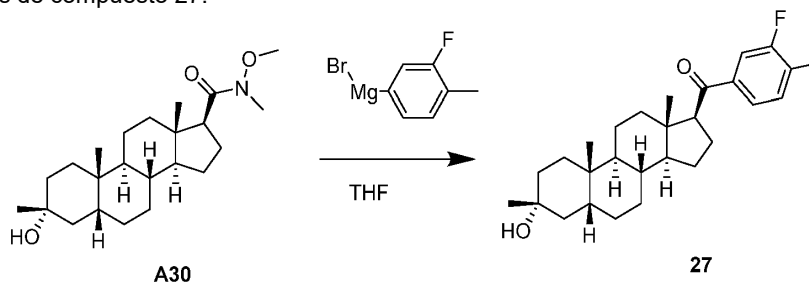
Ejemplo 27. Síntesis de compuesto 26.



A una solución de A10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de (4-fluoro-3-metilfenil)magnesio (2,75 ml) a 25°C durante 2 horas, en cuyo punto la reacción se había completado tal como se muestra mediante CL-EM. Una solución acuosa de NH_4Cl (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 25°C y se extrajo con EtOAc (10 ml x2). La solución orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se filtró la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida, proporcionando la mezcla en bruto, que se purificó mediante HPLC, proporcionando 26 (47,5 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,06 (t, J =8,9 Hz, 1H), 3,46 (t, J =8,7 Hz, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 4H), 1,89 - 1,73 (m, 5H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,61 - 1,60 (m, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 3H), 1,43 - 1,33 (m, 7H), 1,33 - 1,24 (m, 6H), 1,22 - 1,05 (m, 2H), 1,03 - 0,88 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM R_t =1,285 min en 2 min de cromatografía, 30-90AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413, observado: 413.

Ejemplo 28. Síntesis de compuesto 27.

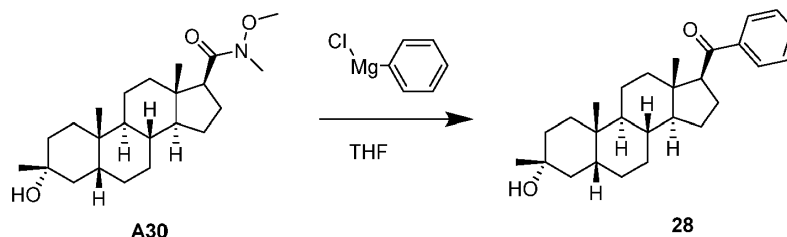


A una solución bajo agitación de A30 (110 mg, 291 μmoles) en 3 ml de THF se añadió bromuro de (3-fluoro-4-metilfenil)magnesio (0,5 M, 5,8 ml, 2,9 mmoles) gota a gota a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 12 horas, la CL-EM

mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (50 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm , gradiente: 88-88% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 27 (42,4 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,48-7,61 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 3,41 (t, J =8,8 Hz, 1H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,33 (d, J =1,4 Hz, 3H), 1,97 (t, J =13,2 Hz, 1H), 1,87 (ddd, J =13,8, 9,3, 4,5 Hz, 1H), 1,65-1,80 (m, 3H), 1,33-1,56 (m, 12H), 1,22-1,29 (m, 5H), 0,99-1,18 (m, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,58 (s, 3H). CL-EM R_t =3,322 min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 427,3, observado: 409,1 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

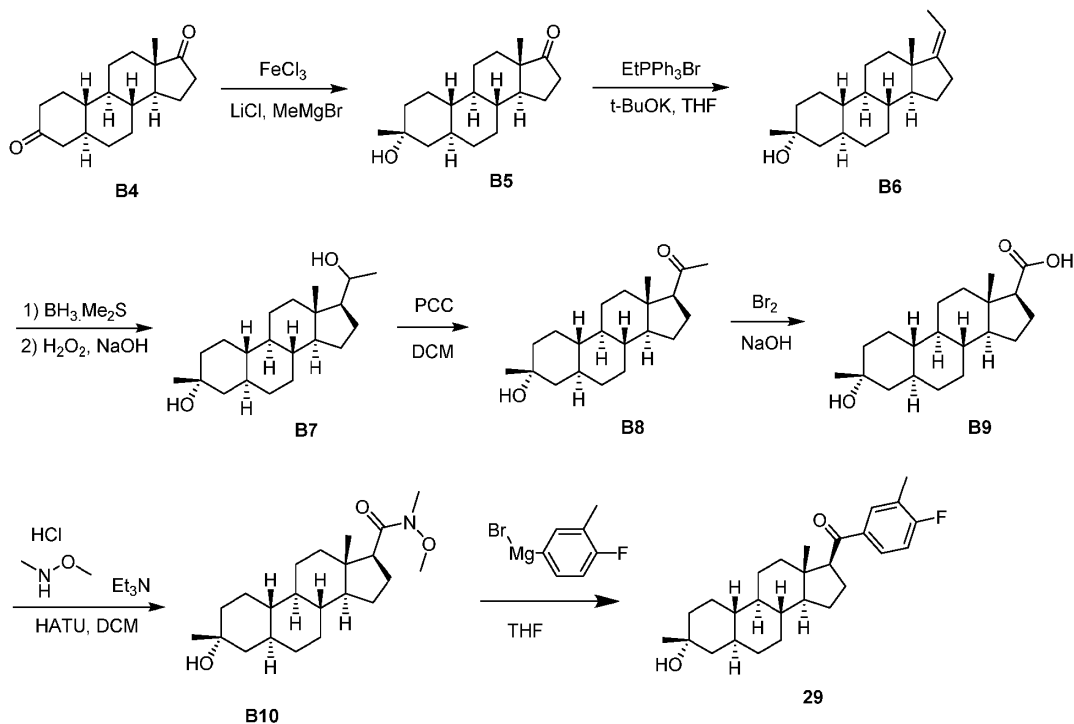
Ejemplo 29. Síntesis de compuesto 28.



A una solución bajo agitación de A30 (110 mg, 291 μmoles) en 3 ml de THF se añadió cloruro de fenilmagnesio (0,5 M, 5,8 ml, 2,9 mmoles) gota a gota a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 12 horas, la CL-EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (50 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Gemini 150*25 μm , gradiente: 69-94% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 28 (48,4 mg, 291 μmoles) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,88 (d, J =7,4 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 3,50 (t, J =8,8 Hz, 1H), 2,36-2,52 (m, 1H), 1,98 (t, J =13,2 Hz, 1H), 1,85 (d, J =13,8 Hz, 1H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,68 (d, J =14,4 Hz, 1H), 1,32-1,55 (m, 13H), 1,21-1,29 (m, 5H), 0,99-1,17 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM R_t =3,253 min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395,3, observado: 377,0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 30. Síntesis de compuesto 29.



Etapla 1. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió THF anhidro (400 ml) a 10°C y se añadió de una vez LiCl anhidro (12,8 g, 304 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min, obteniendo seguidamente una solución transparente. A dicha mezcla se añadió FeCl_3 anhidro (25,7 g, 159 mmoles) de una vez. La mezcla resultante se

agitó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a -35°C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico, 193 ml, 580 mmoles), manteniendo la temperatura interna entre -35°C y -30°C . La mezcla anterior se agitó durante 30 min a -30°C . Se añadió de una vez B4 (40 g, 145 mmoles). La temperatura interna se dejó que se incrementase hasta -20°C y se mantuvo entre -15°C y -20°C durante 2 horas.

5 La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con HCl acuoso (2 M, 200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (500 ml x2). La capa orgánica agrupada se lavó con NaOH acuoso (al 10%, 300 ml x2) y solución hipersalina (300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc, proporcionando B5 (25,0 g, 59,3%) en forma de un sólido.

10 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,44-2,40 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,89-1,57 (m, 7H), 1,54-1,03 (m, 16H), 0,87 (s, 3H), 0,73-0,70 (m, 2H).

Etapa 2. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (152 g, 412 mmoles) en THF (600 ml) se añadió una solución de t-BuOK (46,1 g, 412 mmoles) a 25°C . La mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 1 h. Se añadió B5 (30,0 g, 103 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en solución aq. saturada de NH_4Cl (500 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x2).

15 La fase orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (PE:EtOAc=100:1), proporcionando B6 (30 g, 96,4%) en forma de sólido.

20 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,12-5,09 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 3H), 1,86-1,58 (m, 8H), 1,56-0,99 (m, 17H), 0,87 (s, 3H), 0,75-0,68 (m, 2H).

Etapa 3. A una solución de B6 (40 g, 132 mmoles) en THF (300 ml) se añadió dimetilsulfuro borano (132 ml, 1,32 moles) gota a gota a 0°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. Tras enfriar a 0°C , se añadió muy lentamente una solución de NaOH (220 ml, 3 M). Tras completar la adición, se añadió lentamente H_2O_2 (150 ml, 33%) y se mantuvo la temperatura interna a menos de 10°C . La solución resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La solución resultante se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc

25 (500 ml x3). La solución orgánica agrupada se lavó con solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 ml x2), solución hipersalina (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, proporcionando B7 (40 g, en bruto) en forma de un sólido. El producto en bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4 A una solución de B7 (40 g, 124 mmoles) y gel de sílice (44 g) en CH_2Cl_2 (400 ml) se añadió clorocromato de piridinio (53,4 g, 248 mmoles) a 25°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtración con CH_2Cl_2 (200 ml x2). El filtrado agrupado se concentró al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluida con PE:EtOAc=10/1 a 1/1), proporcionando B8 (34 g, 86,2%) en forma de sólido.

30 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,55-2,51 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,00-1,64 (m, 4H), 1,60-0,99 (m, 20H), 0,75-0,69 (m, 3H), 0,60 (s, 3H).

Etapa 5. A una solución de B8 (10,0 g, 31,3 mmoles) en dioxano/ H_2O (400 ml/120 ml) a 0°C se añadió hipobromito sódico (1500 ml) [preparado a partir de NaOH (163 g), dibromuro (54,1 ml), dioxano (600 ml) y H_2O (800 ml)]. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 24 horas. Tras mostrar la CCF que se había completado la reacción, se añadió sol. aq. sat. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (400 ml), seguido de HCl aq. (450 ml, 1 M). La mezcla se ajustó a $\text{pH}=6$ y precipitó un sólido blanco. Se filtró el sólido y la torta de filtración se lavó con agua (300 ml x2), se secó al vacío, proporcionando B9 (9,5 mg, 95,0%) en forma de un sólido.

40 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,89 (br, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,65-1,15 (m, 9H), 1,13-0,91 (m, 13H), 0,85-0,75 (m, 5H).

Etapa 6. Una mezcla de B9 (12,2 g, 38,0 mmoles), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (7,41 g, 76,0 mmoles), HATU (17,3 g, 45,5 mmoles) y Et_3N (21,0 ml, 152 mmoles) en 300 ml de CH_2Cl_2 anhidro se agitó durante 18 h a 25°C . La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla se trató con agua (200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (300 ml x2). La fase orgánica agrupada se lavó con sol. aq. sat. de HCl (200 ml, 1 M), sol. aq. sat. de NaHCO_3 (200 ml) y solución hipersalina (300 ml); se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (PE:EtOAc=511), proporcionando B10 (13,0 g, 94,2%) en forma de sólido.

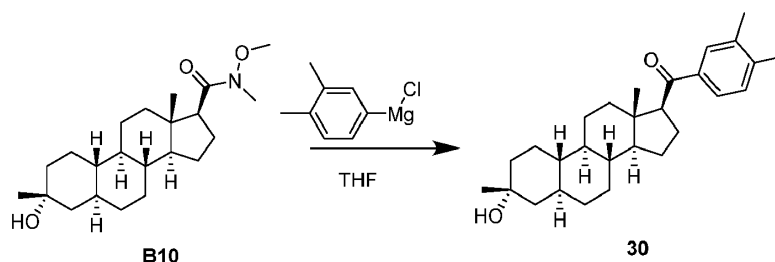
50 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,64 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (br, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 8H), 1,33-1,00 (m, 16H), 0,74 (s, 3H), 0,69-0,60 (m, 2H).

Etapa 7. A una solución de B10 (100 mg, 275 μmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de (4-fluoro-3-metilfenil)magnesio (2,74 ml, 1,37 mmoles) gota a gota a 25°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. A continuación, la reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 80-95% de B (A=HCl a 0,05%-acetonitrilo, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 29 (46,9 mg) en forma de un sólido.

55 $\text{RMN } ^1\text{H}$ (CDCl_3 , CDCl_3 400 MHz): δ =7,69-7,80 (m, 2H), 7,04 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,45 (t, $J=8,6$ Hz, 2H), 2,37-2,43 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,56-1,79 (m, 8H), 1,26-1,42 (m, 6H), 1,20 (s, 3H), 0,97-1,16 (m, 6H), 0,65-0,79 (m, 2H), 0,61 (s, 3H). CL-EM $R_t=3,457$ min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413,28, observado: 413,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

60

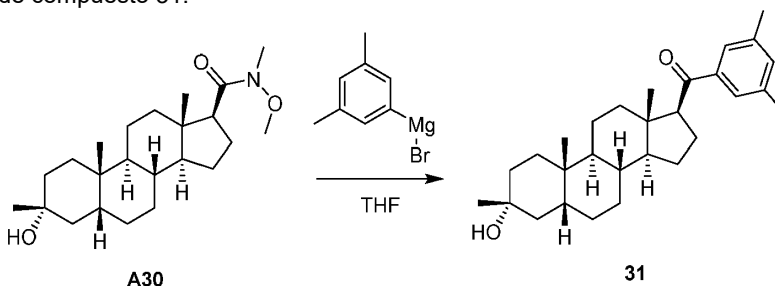
Ejemplo 31. Síntesis de compuesto 30.



A una solución bajo agitación de B10 (100 mg, 275 μ moles) en 3 ml de THF se añadió cloruro de (3,4-dimetilfenil)magnesio (0,5 M, 2,74 ml, 1,37 mmoles) gota a gota a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 12 horas, la CL-EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (50 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μ m, gradiente: 80-93% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 30 (28 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,68 (s, 1H), 7,62 (d, J =8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J =7,6 Hz, 1H), 3,48 (t, J =8,6 Hz, 1H), 2,28-2,46 (m, 7H), 1,63-1,78 (m, 6H), 1,25-1,55 (m, 8H), 1,20 (s, 3H), 0,86-1,18 (m, 7H), 0,65-0,77 (m, 2H), 0,61 (s, 3H). CL-EM R_t =3,488 min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409,3, observado: 409,1.

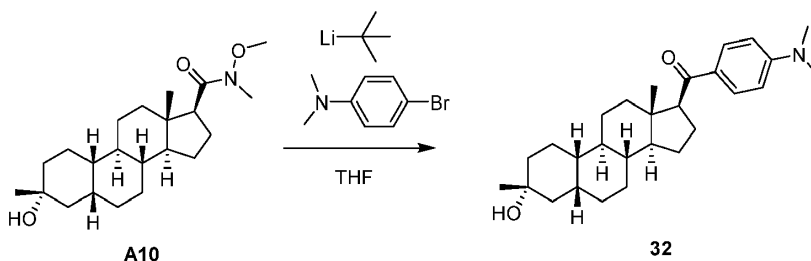
15 Ejemplo 32. Síntesis de compuesto 31.



A una solución bajo agitación de A30 (100 mg, 264 μ moles) en 3 ml de THF se añadió bromuro de (3,5-dimetilfenil)magnesio (0,5 M, 2,62 ml, 1,31 mmoles) gota a gota a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 12 horas, la CL-EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (50 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μ m, gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 31 (15,3 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,46 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,46 (t, J =8,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 7H), 1,97 (t, J =13,2 Hz, 1H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,74 (br, s., 4H), 1,31-1,51 (m, 9H), 1,20-1,31 (m, 6H), 0,97-1,20 (m, 4H), 0,91 (s, 3H), 0,58 (s, 3H). CL-EM R_t =3,478 min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423,3, observado: 405,1 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

30 Ejemplo 33. Síntesis de compuesto 32.

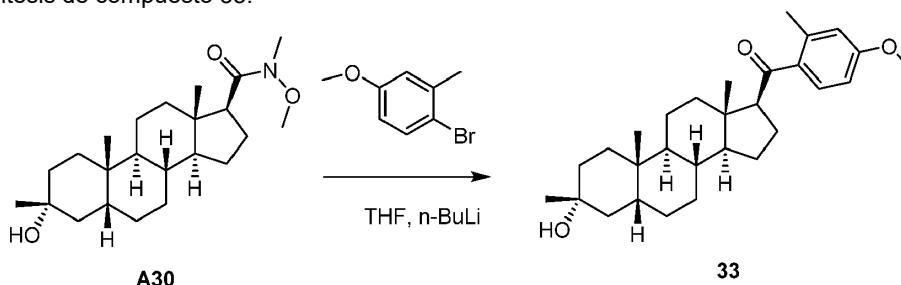


A una solución bajo agitación de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) se añadió terc-butil-litio gota a gota a -78°C. Tras agitar a -78°C durante 2 h, se añadió A10 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ m, gradiente: 85-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 32 (11,9 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,87 (d, J =9,0 Hz, 2H), 6,65 (d, J =9,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J =8,6 Hz, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,38-2,51 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 3H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,29-1,57 (m, 12H), 1,27 (s, 4H), 1,05-1,18 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM R_t =2,443 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424,31, observado: 424,1.

5

Ejemplo 34. Síntesis de compuesto 33.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (2,5 M, 0,524 ml, 1,31 mmoles) se añadió terc-butil-litio gota a gota a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 75-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 33 (13,5 mg) en forma de un sólido.

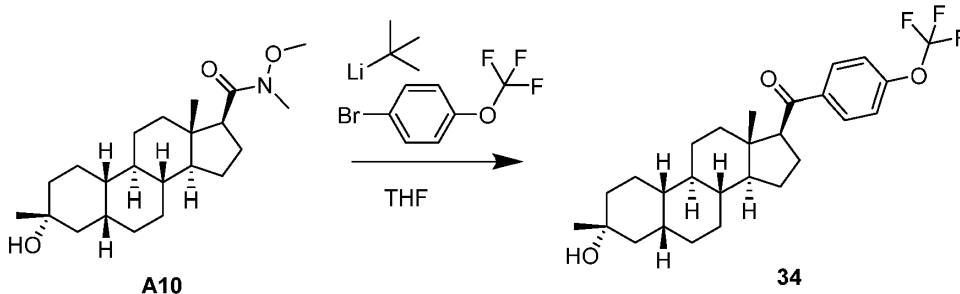
10

15

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,53 (d, J =8,0 Hz, 1H), 6,69-6,75 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (d, J =5,6 Hz, 1H), 3,33 (t, J =8,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,40 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,63-1,76 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 8H), 1,22-1,30 (m, 7H), 0,96-1,17 (m, 5H), 0,87-0,92 (m, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM R_t =3,478 min en 3,0 min de cromatografía, 30-90 CD.EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439,31, observado: 439,3.

20

Ejemplo 35. Síntesis de compuesto 34.



25

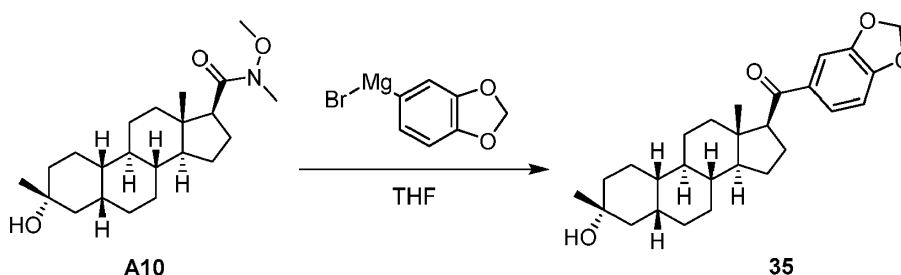
A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (330 mg, 1,37 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 2,0 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, se añadió A10 (100 mg, 0,275 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 34 (57 mg) en forma de un sólido.

30

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,93 (d, J =8,6 Hz, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 3,45 (t, J =8,8 Hz, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 1,73-1,86 (m, 5H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 3H), 1,37 (d, J =12,6 Hz, 6H), 1,24-1,33 (m, 7H), 1,06-1,17 (m, 2H), 0,87-0,97 (m, 1H), 0,60 (s, 3H). CL-EM R_t =3,467 min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 465,26, observado: 447,2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

35

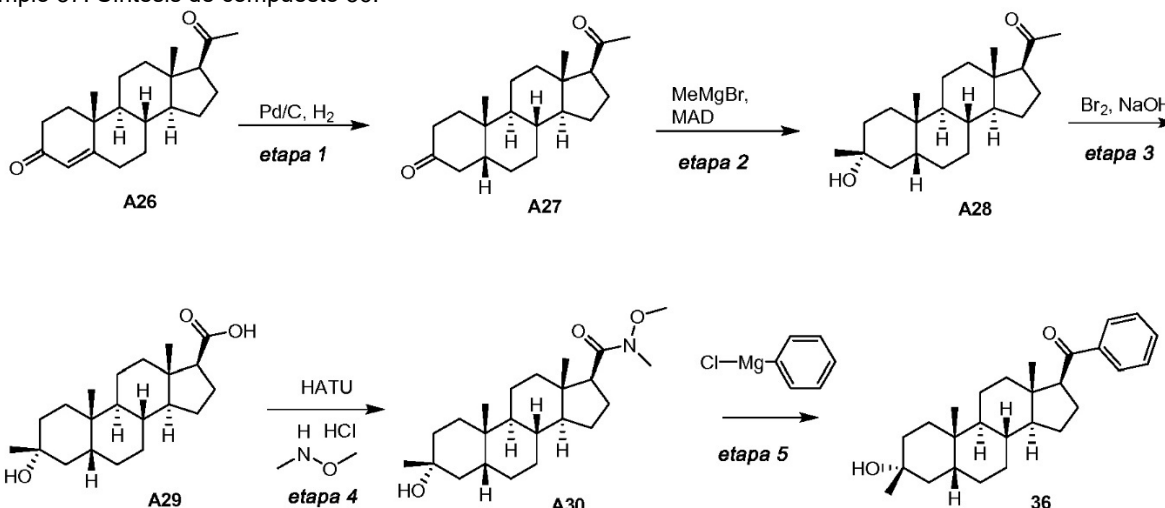
Ejemplo 36. Síntesis de compuesto 35.



A una solución de A10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmagnesio (5,5 ml, al 95%). La mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h. Tras mostrar la CCF que se había consumido el material de partida y se había producido una nueva mancha, a la mezcla se añadió solución aq. sat. de NH₄Cl (5 ml). La fase orgánica se extrajo con DCM (5 ml x2), se lavó con sol. aq. sat. de NaCl (8 ml x 2), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando 35 (30 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ7,49 (dd, J=1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,40 (t, J=8,5 Hz, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 4H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,50 - 1,25 (m, 17H), 1,19 - 0,87 (m, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM R_t=1,391 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₇H₃₇O₄ [M+H]⁺: 425,26, observado: 407 [M-H₂O]⁺.

Ejemplo 37. Síntesis de compuesto 36.



Etapa 1. La mezcla de A26 (40 g, 127 mmoles) y Pd/C (4 g) en acetato de etilo (200 ml) y THF (200 ml) se agitó a 25°C bajo H (103421 Pa; 15 psi) durante 4 horas. La CCF (PE:EA=5:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtración con acetato de etilo (40 ml x 5). La fase orgánica agrupada se concentró al vacío, proporcionando A27 (41 g, en bruto) en forma de un sólido RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ=2,69 (t, J=14,1 Hz, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 1H), 2,43 - 2,25 (m, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 8H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,07 (m, 15H), 1,03 (s, 3H), 0,64 (s, 3H)

Etapa 2 A una solución de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (170 g, 774 mmoles) en tolueno (150 ml) se añadió trietilaluminio (193 ml, 387 mmoles, 2,0 M en tolueno) gota a gota a 25°C bajo una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 hora. Se añadió A27 (41 g, 129 mmoles) en tolueno (50 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió bromuro de metilmagnesio (129 ml, 387 mmoles, 3,0 M en éter dietílico) a -78°C. La mezcla de reacción final se agitó a -78°C durante 4 horas. La CCF (PE: EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla se desactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x2). La fase orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (150 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente de acetato de etilo se evaporó, proporcionando sólido en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc=7/1), proporcionando el producto deseado A28 (36 g) en forma de sólido pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 4H), 2,06 - 1,79 (m, 3H), 1,78 - 0,99 (m, 25H), 0,94 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

Etapa 3. Se añadió lentamente bromo líquido (5,76 g, 36,0 mmoles) a una solución acuosa de hidróxido sódico bajo agitación vigorosa (48,0 ml, 3 M, 144 mmoles) a 0°C. Al disolverse todo el bromo, la mezcla se diluyó con dioxano frío (10 ml) y se añadió lentamente a una solución bajo agitación de A28 (4 g, 12,0 mmoles) en dioxano (15 ml) y agua (10 ml). La solución amarilla homogénea se tornó incolora lentamente y se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 horas. El reactivo oxidante restante se desactivo con solución acuosa de Na₂S₂O₃ (30 ml) y a continuación la mezcla se calentó a 80°C hasta disolver el material sólido.

La acidificación de la solución con ácido clorhídrico (3 N) proporcionó un precipitado blanco. Se filtró el sólido y se lavó con agua (100 ml x3), proporcionando un sólido blanco, que se secó al vacío, proporcionando A29 (4,01 g, al 100%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ=11,90 (br. s., 1H), 4,24 (s, 1H), 2,28 (t, J=9,0 Hz, 1H), 2,01 - 1,54 (m, 8H), 1,50 - 1,28 (m, 6H), 1,26 - 0,92 (m, 13H), 0,91 (s, 3H), 0,61 (s, 3H)

Etapa 4. A una suspensión de A29 (4,01 g, 11,9 mmoles) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,64 g, 47,6 mmoles) en DMF (40 ml) se añadió HATU (9,04 g, 23,8 mmoles) a 25°C. Se añadió DIPEA (15,3 g, 119 mmoles) a la mezcla resultante. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La CCF (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido por completo. Se añadió H₂O (500 ml) a la mezcla de reacción a 25°C.

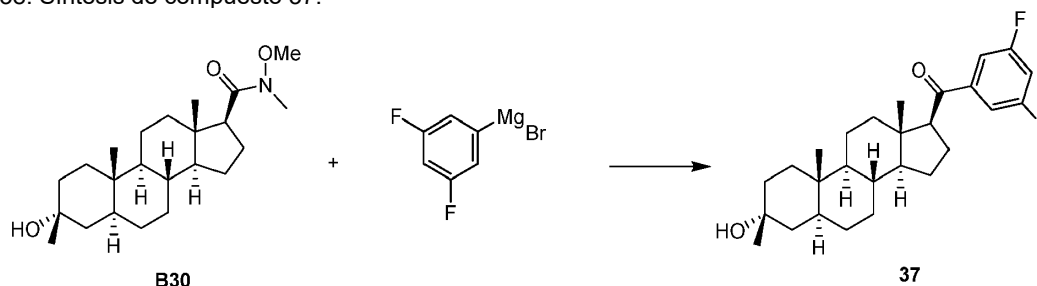
Un precipitado en la mezcla se mezcló, proporcionando un sólido pálido, que se lavó con agua (40 ml x 3) y se secó al vacío, proporcionando A30 (4,31 g, 95,9%) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ=11,90 (br. s., 1H), 4,24 (s, 1H), 2,28 (t, J=9,0 Hz, 1H), 2,01 - 1,54 (m, 8H), 1,50 - 1,28 (m, 6H), 1,26 - 0,92 (m, 13H), 0,91 (s, 3H), 0,61 (s, 3H)

Etapa 5 A una solución de B30 (0,1 g, 0,264 mmoles) en THF (2 ml) se añadió cloruro de fenilmagnesio (5,26 ml, 2,63 mmoles, 0,5 M en THF) bajo N₂. La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 16 horas. CL-EM indicó que la reacción se había acabado y se encontró el pico de EM deseado. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x3). La fase orgánica agrupada se concentró y se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 36 (20,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ7,88-7,86 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,80-0,72 (m, 25H), 0,70 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM Rt=1,466 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₇H₃₉O₂ [M+H]⁺: 395,29, observado: 377 [M-H₂O]⁺.

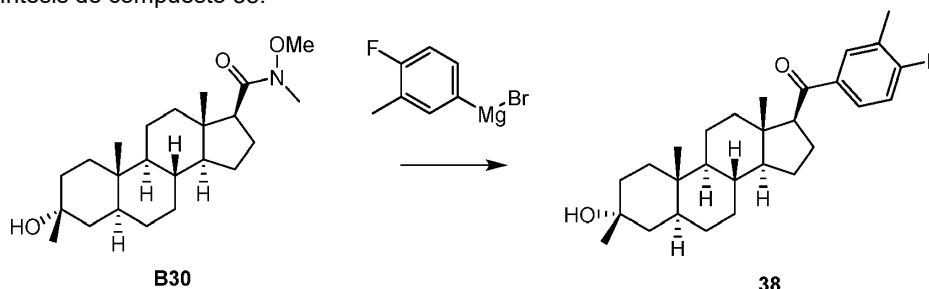
Ejemplo 38. Síntesis de compuesto 37.



A una solución de B30 (0,1 g, 0,264 mmoles) en THF (2 ml) se añadió bromuro de (3,5-difluorofenil)magnesio (5,26 ml, 2,63 mmoles, 0,5 M en THF) bajo N₂. La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 16 horas. CL-EM indicó que la reacción se había acabado y se encontró el pico de EM deseado. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x3). La fase orgánica agrupada se concentró y se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 37 (14,2 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ7,37 (d, J=6,0 Hz, 2H), 7,04 - 6,89 (m, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 1,87 - 1,65 (m, 3H), 1,19 (s, 19H), 0,72 (s, 4H), 0,59 (s, 3H). CL-EM Rt=1,540 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₇H₃₇F₂O₂ [M+H]⁺: 431,27, observado: 413 [M-H₂O]⁺.

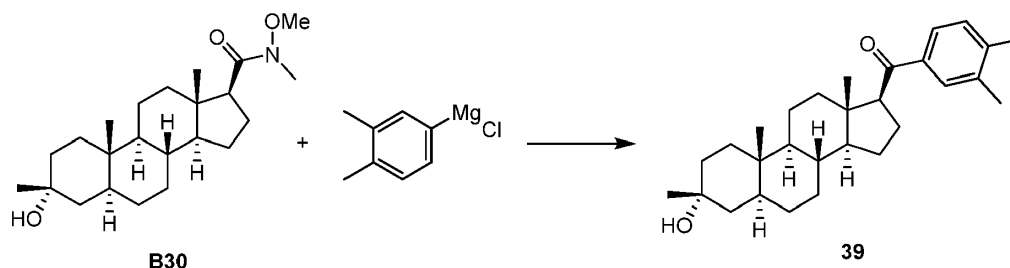
Ejemplo 39. Síntesis de compuesto 38.



A una solución de B30 (0,1 g, 0,264 mmoles) en THF (2 ml) se añadió bromuro de (4-fluoro-3-metilfenil)magnesio (5,26 ml, 2,63 mmoles, 0,5 M en THF) bajo N₂. La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 1,5 horas. CL-EM indicó que la reacción se había acabado y se encontró el pico de EM deseado. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x3). La fase orgánica agrupada se concentró y se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 38 (38,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ7,76-7,68 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,60-0,72 (m, 22H), 0,72 (s, 3H), 0,58 (s, 3H). CL-EM Rt=1,534 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₀FO₂ [M+H]⁺: 427, observado: 427.

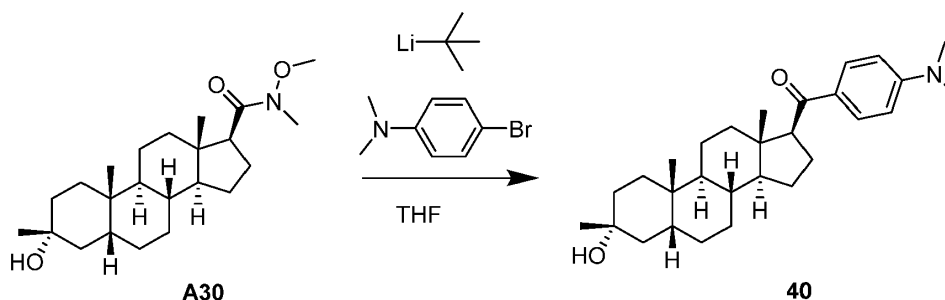
Ejemplo 40. Síntesis de compuesto 39.



A una solución de B30 (0,1 g, 0,264 mmoles) en THF (2 ml) se añadió cloruro de (3,4-dimetilfenil)magnesio (5,26 ml, 2,63 mmoles, 0,5 M en THF) bajo N_2 . La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 4 horas. CL-EM indicó que la reacción se había acabado y se encontró el pico de EM deseado. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH_4Cl (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x3). La fase orgánica agrupada se concentró y se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 39 (27,8 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.81 - 1.66 (m, 3H), 1.61 - 1.05 (m, 20H), 1.04 - 0.89 (m, 1H), 0.82 - 0.73 (m, 1H), 0.71 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,536$ min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423, observado: 423.

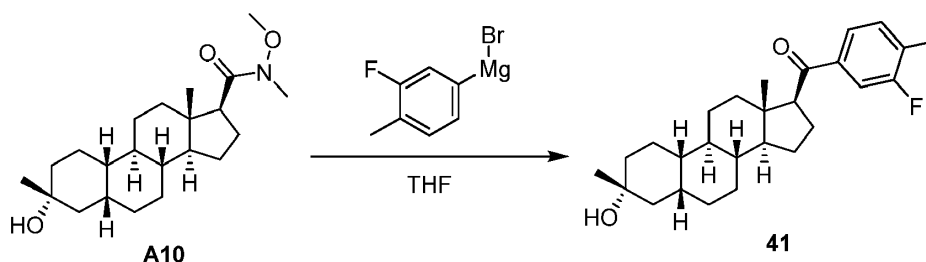
Ejemplo 41. Síntesis de compuesto 40.



A una solución bajo agitación de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (262 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butillitio (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) gota a gota a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150 30 mm 4 μm , gradiente: 75-100% de B (A= HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 40 (11,2 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,86 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,39-2,45 (m, 1H), 1,99 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J=13,6$ Hz, 2H), 1,63-1,77 (m, 4H), 1,35-1,51 (m, 9H), 1,20-1,29 (m, 6H), 1,10-1,18 (m, 2H), 1,04 (dd, $J=14,6$ Hz, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM $R_t=2,511$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-30 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438,33, observado: 438,1.

Ejemplo 42. Síntesis de compuesto 41.

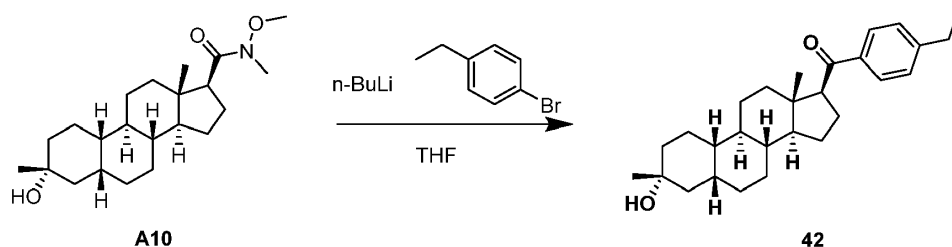


A una solución de A10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de (3-fluoro-4-metilfenil)magnesio (5,5 ml, al 95%). La mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h. Tras mostrar la CCF que se había consumido el material de partida y se había producido una nueva mancha, a la mezcla se añadió solución aq. sat. de NH_4Cl (5 ml). La fase orgánica se extrajo con DCM (5 ml x 2), se lavó con sol. aq. sat. de NaCl (8 ml x 2), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa dos veces, proporcionando 41 (58 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,49 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 3,41 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,50-1,25 (m, 17H), 1,18-1,04 (m, 2H), 1,00-0,84 (m, 1H), 0,60 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,476$ min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413,28, observado: 395 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

5

Ejemplo 43. Síntesis de compuesto 42.



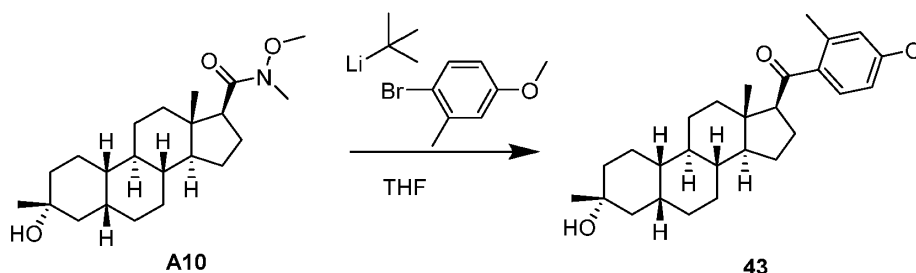
10 A una solución de 1-bromo-4-etilbenceno (305 mg, 1,65 mmoles) en THF (0,3 ml) se añadió butil-litio (0,66 ml, 0,825 mmoles) gota a gota a -68°C . La mezcla se agitó a -68°C durante 2 h. Se añadió A10 (120 mg, 0,33 mmoles) en 1 ml de THF gota a gota a -68°C . La reacción se agitó a -68°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH_4Cl (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 42 (46,4 mg, 0,113 mmoles) en forma de un sólido.

15

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta=7,82$ (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,49 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,70 (q, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 5H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 4H), 1,41 - 1,34 (m, 5H), 1,34 - 1,21 (m, 11H), 1,20 - 1,01 (m, 2H), 1,00 - 0,84 (m, 1H), 0,61 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,299$ min en 2 min de cromatografía, 30-90AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 408, observado: 408.

20

Ejemplo 44. Síntesis de compuesto 43.



25

25 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (275 mg, 1,37 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butillitio (1,3 M, 2,00 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, se añadió A10 (100 mg, 0,275 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 70-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 42 (20 mg) en forma de un sólido.

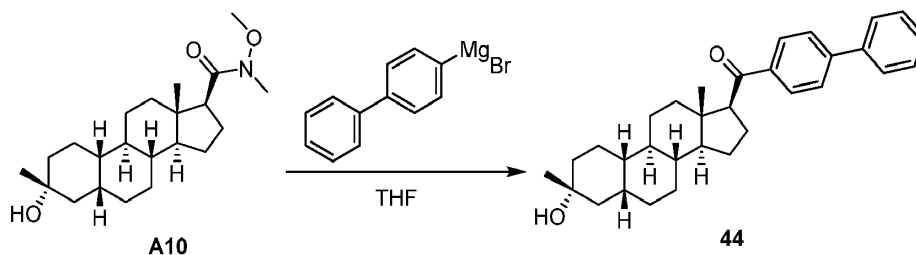
30

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,54$ (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,68-6,77 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,34-2,42 (m, 1H), 1,69-1,85 (m, 5H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,22-1,50 (m, 14H), 0,97-1,22 (m, 4H), 0,86-0,93 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM $R_t=2,600$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425,3, observado: 425,2.

35

Ejemplo 45. Síntesis de compuesto 44.

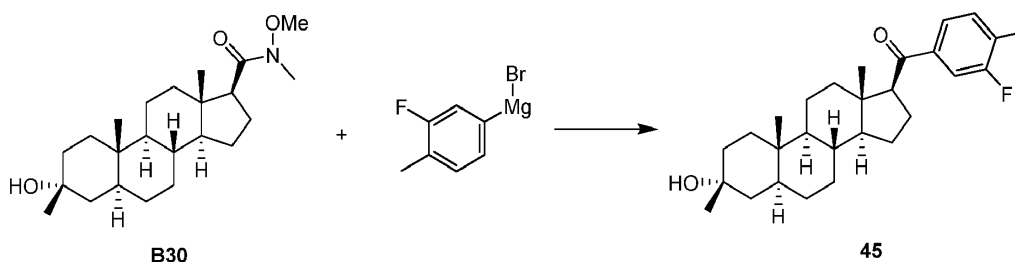
40



A una solución de A10 (150 mg, 0,412 mmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de [1,1'-bifenil]-4-il magnesio (8,22 ml, 0,5 M en THF). La mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h. Tras mostrar la CCF que se había consumido el material de partida y se había producido una nueva mancha, a la mezcla se añadió solución aq. sat. de NH₄Cl (5 ml). La fase orgánica se extrajo con DCM (5 ml x2), se lavó con sol. aq. sat. de NaCl (8 ml x 2), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 44 (113 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69-7.61 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 3.53 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 1H), 1.79 (d, J = 10.3 Hz, 5H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.51-0.88 (m, 20H), 0.63 (s, 3H). CL-EM R_t=1,081 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95AB, EM IEP calc. para C₃₂H₄₁O₂ [M+H]⁺: 457,3, observado: 439 [M-H₂O]⁺.

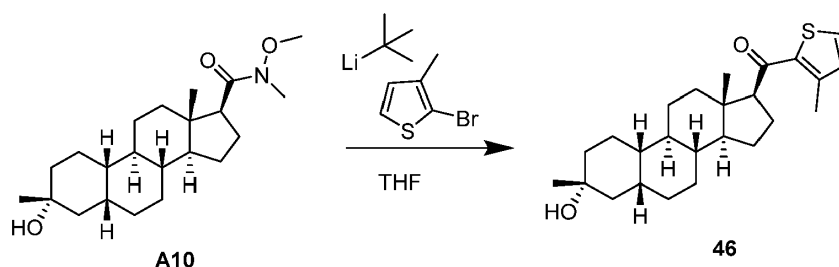
Ejemplo 46. Síntesis de compuesto 45.



A una solución de B30 (0,1 g, 0,264 mmoles) en THF (2 ml) se añadió bromuro de (3-fluoro-4-metilfenil)magnesio (5,26 ml, 2,63 mmoles, 0,5 M en THF) bajo N₂. La mezcla de reacción final se agitó a 15°C durante 16 horas. CL-EM indicó que la reacción se había acabado y se encontró el pico de EM deseado. A la mezcla de reacción agrupada se añadió solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x3). La fase orgánica agrupada se concentró y se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 45 (22,7 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 - 7,47 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,10 - 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 4H), 1,87 - 1,06 (m, 21H), 1,04 - 0,90 (m, 1H), 0,71 (s, 4H), 0,58 (s, 3H). CL-EM R_t=1,541 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₀FO₂ [M+H]⁺: 427, observado: 409 [M-H₂O]⁺.

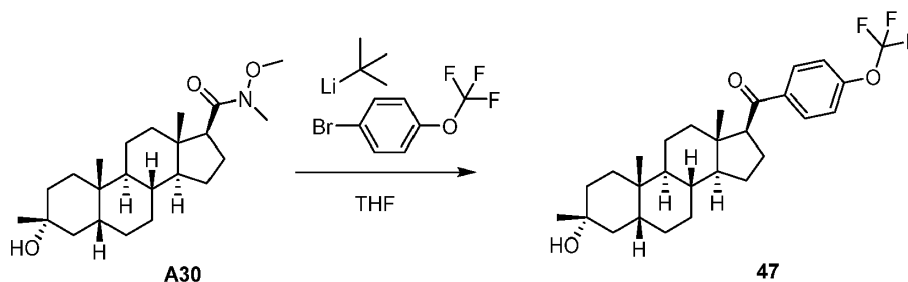
Ejemplo 47. Síntesis de compuesto 46.



A una solución bajo agitación de 2-bromo-3-metilthiopyran (242 mg, 1,37 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 2,00 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a -78°C. Tras agitar a -78°C durante 2 h, se añadió A10 (100 mg, 0,275 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm, gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 46 (10 mg) en forma de un sólido.

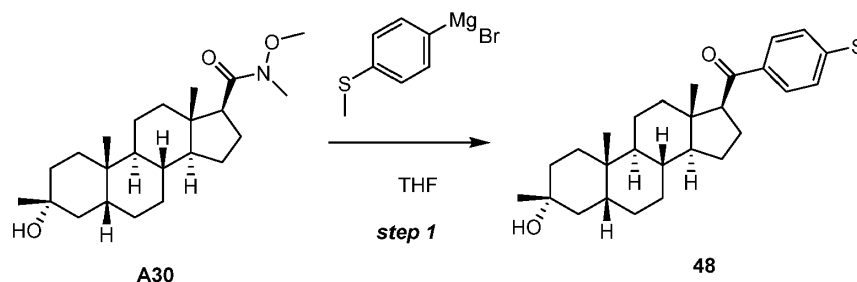
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,37 (d, J=5,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J=5,0 Hz, 1H), 3,16 (t, J=8,8 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,31-2,42 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 5H), 1,65 (d, J=13,6 Hz, 2H), 1,32-1,56 (m, 12H), 1,28 (s, 4H), 1,08-1,21 (m, 2H), 0,93-1,06 (m, 1H), 0,71 (s, 3H). CL-EM R_t=2,591 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₅H₃₇O₂S [M+H]⁺: 401,24, observado: 401,1.

Ejemplo 48. Síntesis de compuesto 47.



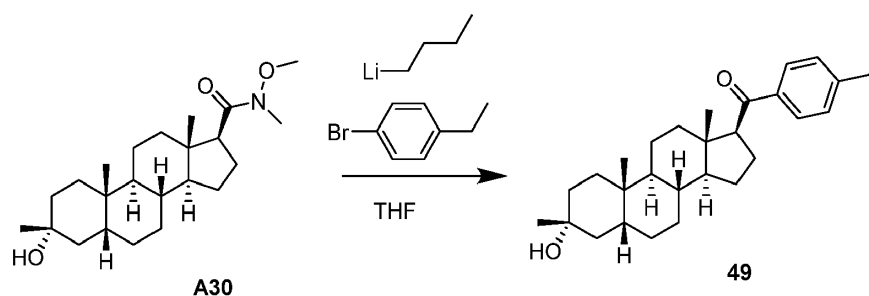
5 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (315 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 1,92 ml, 2,5 mmoles) gota a gota a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18
10 150*30mm*4 μm , gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 47 (19,3 mg) en forma de un sólido.
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,92 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,43 (br s, 1H), 2,31-2,47 (m, 1H), 1,62-2,01 (m, 6H), 1,32-1,53 (m, 11H), 1,19-1,30 (m, 6H), 0,97-1,17 (m, 3H), 0,90 (br. s., 3H), 0,57 (br. s., 3H). CL-EM $R_t=2,907$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479,3, observado: 461,2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 49. Síntesis de compuesto 48.



20 A una solución de A30 (100 mg, 264 μmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió bromuro de (4-(metiltio)fenil)magnesio (5,26 ml, 0,5 M, 2,63 mmoles) a 25°C . La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La CL-EM mostró que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (1 ml), se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC prep. (HCl al 0,05%-ACN), proporcionando 48 (65,4 mg) en forma de un sólido.
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,81 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 3,44 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 3H), 1,54 - 1,19 (m, 17H), 1,18 - 0,97 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,58 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,441$ min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441,3, observado: 441,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Ejemplo 50. Síntesis de compuesto 49.

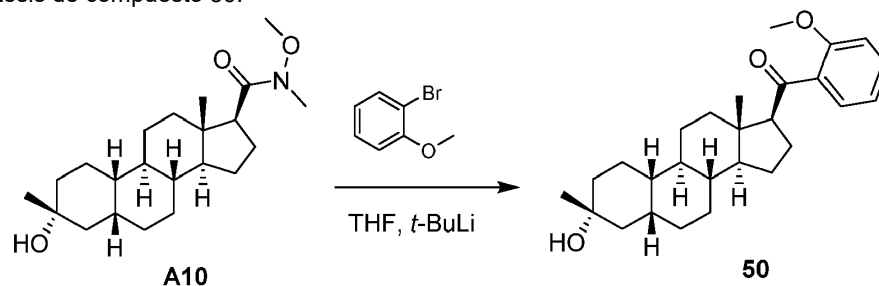


35 A una solución de 1-bromo-4-etilbenceno (366 mg, 1,98 mmoles) en THF (3 ml) se añadió butil-litio (0,792 ml, 1,98 mmoles) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió A30 a 1 ml de THF gota a gota a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. A continuación, la reacción se desactivó con NH_4Cl (20 ml). Se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas

agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 85-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 49 (69,9 mg) en forma de un sólido.

5 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (br s, 1H), 3.48 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.70 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.37-2.48 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 3H), 1.31-1.55 (m, 11H), 1.18-1.30 (m, 8H), 0.92-1.18 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.59 (s, 3H). CL-EM $R_t=3,492$ min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423,32, observado: 405,1 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

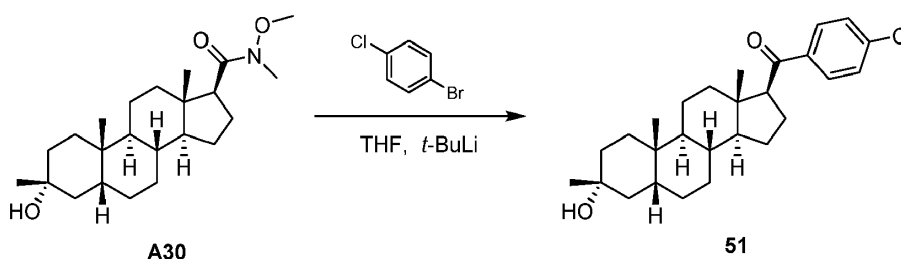
10 Ejemplo 51. Síntesis de compuesto 50.



15 A una solución de 1-bromo-2-metoxibenceno (514 mg, 2,75 mmoles) en THF (3 ml) se añadió *t*-butil-litio (3,80 ml, 4,94 mmoles) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió gota a gota A10 (100 mg, 2,75 mmoles) en THF (1 ml) a -78°C . La reacción se agitó a 15°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 50 (68 mg) en forma de un sólido.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 - 7,44 (m, 2 H) 6,88 - 7,00 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,54 (t, $J=8,91$ Hz, 1 H) 2,27 - 2,42 (m, 1 H) 1,53 - 1,89 (m, 8 H) 0,96 - 1,52 (m, 20 H) 0,79 - 0,92 (m, 1 H) 0,61 (s, 3 H). CL-EM $R_t=1,593$ min en 2,0 min de cromatografía, 50-100 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411, observado: 411.

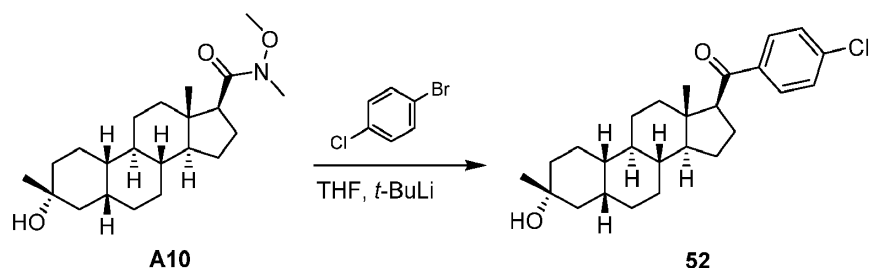
25 Ejemplo 52. Síntesis de compuesto 51.



30 A una solución de 1-bromo-4-clorobenceno (503 mg, 2,63 mmoles) en THF (3 ml) se añadió *t*-butil-litio (3,65 ml, 4,75 mmoles) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió gota a gota A30 (100 mg, 2,75 mmoles) en THF (1 ml) a 15°C . La reacción se agitó a 15°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 51 (38 mg) en forma de un sólido.

35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 7,41 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H) 3,43 (t, $J=8,78$ Hz, 1 H) 2,33 - 2,49 (m, 1 H) 1,91 - 2,05 (m, 1 H) 1,63 - 1,91 (m, 4 H) 1,28 - 1,60 (m, 15 H) 0,98 - 1,28 (m, 10 H) 0,91 (s, 3 H) 0,58 (s, 3 H). CL-EM $R_t=0,976$ min en 2,0 min de cromatografía, 50-100 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{ClO}_2$ $[\text{M}]^+$: 430, observado: 429 $[\text{M}]^+$.

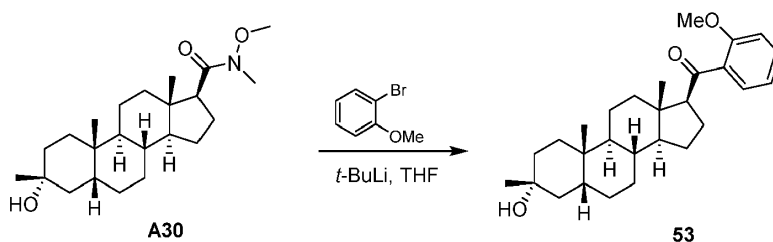
40 Ejemplo 53. Síntesis de compuesto 52.



5 A una solución de 1-bromo-4-clorobenceno (526 mg, 2,75 mmoles) en THF (3 ml) se añadió t-butil-litio (3,80 ml, 4,94 mmoles) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió gota a gota A10 (100 mg, 2,75 mmoles) en THF (1 ml) a 15°C . La reacción se agitó a 15°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación por HPLC prep.,

10 proporcionando 52 (60 mg) en forma de un sólido.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 7,41 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 3,44 (t, $J = 8,66$ Hz, 1 H) 2,35-2,48 (m, 1 H) 1,71-1,87 (m, 5 H) 1,22-1,70 (m, 21 H) 1,02-1,21 (m, 2 H) 0,85-0,99 (m, 1 H) 0,60 (s, 3 H). CL-EM $R_t=0,994$ min en 2,0 min de cromatografía, 50-100 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 416,3, observado: 415 $[\text{M}]^+$.

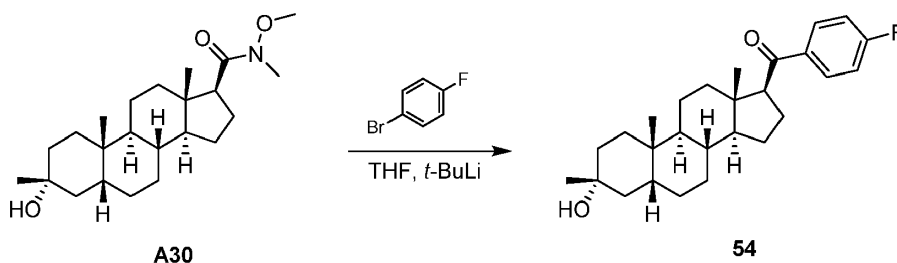
15 Ejemplo 54. Síntesis de compuesto 53.



20 A una solución de 1-bromo-2-metoxibenceno (491 mg, 2,63 mmoles) en THF (3 ml) se añadió t-butil-litio (3,65 ml, 4,75 mmoles) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió gota a gota A30 (100 mg, 2,64 mmoles) en THF (1 ml) a -78°C . La reacción se agitó a 15°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación por HPLC prep.,

25 proporcionando 53 (38 mg) en forma de un sólido.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 6,89 - 6,99 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,54 (t, $J=9,03$ Hz, 1 H) 2,27 - 2,44 (m, 1 H) 1,60 - 2,01 (m, 6 H) 0,93 - 1,57 (m, 22 H) 0,89 (s, 3 H) 0,59 (s, 3 H). CL-EM $R_t=1,688$ min en 3,0 min de cromatografía, 50-100 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425, observado: 425.

30 Ejemplo 55. Síntesis de compuesto 54.



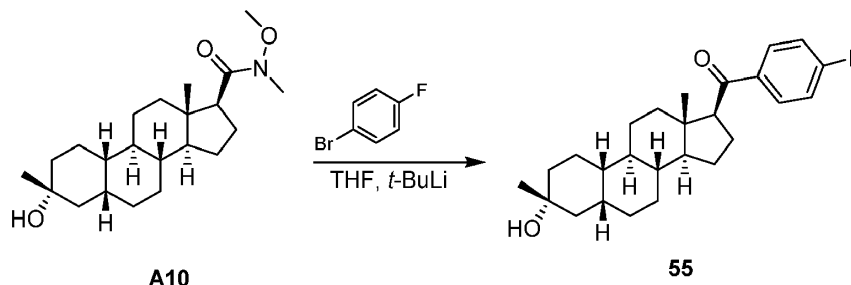
35 A una solución de 1-bromo-4-fluorobenceno (460 mg, 2,63 mmoles) en THF (3 ml) se añadió t-butil-litio (3,65 ml, 4,75 mmoles) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió gota a gota A30 (100 mg, 2,64 mmoles) en THF (1 ml) a -78°C . La reacción se agitó a 15°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 54 (33 mg) en forma de un sólido.

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (dd, $J = 8,78, 5,52$ Hz, 2 H), 7,11 (t, $J = 8,53$ Hz, 2 H), 3,44 (t, $J = 8,78$ Hz, 1 H), 2,33-2,48 (m, 1 H), 1,62 - 2,05 (m, 5 H), 1,56 (s, 4 H), 0,98-1,53 (m, 20 H), 0,86-0,95 (m, 3 H), 0,58 (s, 3 H). CL-

EM $R_t=0,885$ min en 2,0 min de cromatografía, 50-100 AB, EM IEP calc. para $C_{27}H_{38}FO_2$ $[M+H]^+$: 413,3, observado: 395 $[M-H_2O]^+$.

Ejemplo 56. Síntesis de compuesto 55.

5



A una solución de 1-bromo-4-fluorobenceno (359 mg, 2,75 mmoles) en THF (3 ml) se añadió t-butil-litio (3,80 ml, 4,94 mmoles) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió gota a gota A10 (100 mg, 2,75 mmoles) en THF (1 ml) a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación por HPLC prep., proporcionando 55 (101 mg) en forma de un sólido.

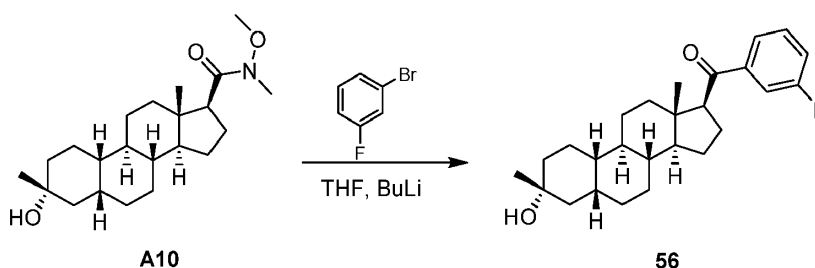
10

15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (dd, $J = 8,78, 5,52$ Hz, 2 H), 7,11-7,11 (m, 1 H), 7,11-7,11 (m, 1 H), 7,10-7,11 (m, 1 H), 7,11 (t, $J = 8,66$ Hz, 2 H), 3,45 (t, $J = 8,66$ Hz, 1 H), 2,36-2,49 (m, 1 H), 1,70-1,89 (m, 5 H), 1,53-1,69 (m, 8 H), 1,03-1,52 (m, 19 H), 0,84-1,00 (m, 1 H), 0,60 (s, 3 H). CL-EM $R_t=0,857$ min en 2,0 min de cromatografía, 50-100 AB, EM IEP calc. para $C_{26}H_{36}FO_2$ $[M+H]^+$: 399,3, observado: 381 $[M-H_2O]^+$.

20

Ejemplo 57. Síntesis de compuesto 56.



A una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (239 mg, 1,37 mmoles) en THF (5 ml) se añadió t-butil-litio (1,90 ml, 2,47 mmoles) gota a gota a -68°C . La mezcla se agitó a -68°C durante 2 h. Se añadió gota a gota A10 (100 mg, 275 μmoles) en THF (3 ml) a -68°C . La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 56 (28,2 mg) en forma de un sólido.

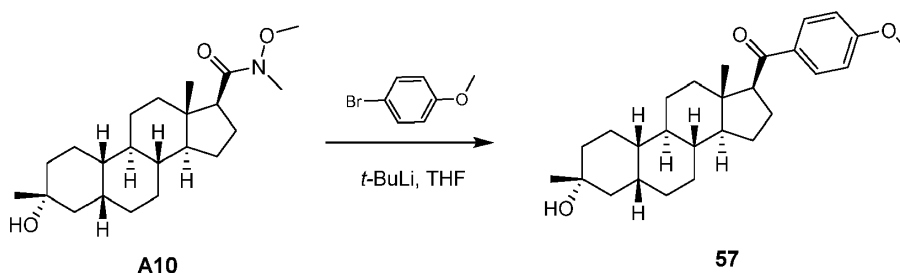
25

30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,78 - 7,42 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,67 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 5H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 4H), 1,32-1,17 (m, 7H), 1,16-0,96 (m, 8H), 0,84 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 0,50 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,223$ min en 2 min de cromatografía, 30-90AB, EM IEP calc. para $C_{26}H_{36}FO_2$ $[M+H]^+$: 381, observado: 381 $[M-H_2O]^+$.

35

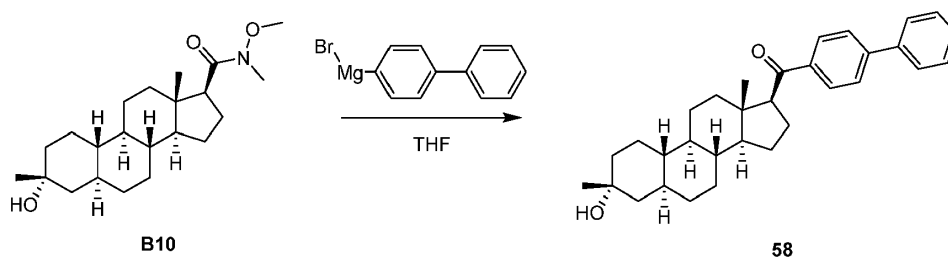
Ejemplo 58. Síntesis de compuesto 57.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metoxibenceno (256 mg, 1,37 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 2 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A10 (100 mg, 0,275 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150 30 mm 4 μm , gradiente: 90-98% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 57 (41,0 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,90 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,46 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 2,36-2,49 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 5H), 1,53-1,69 (m, 3H), 1,25-1,50 (m, 15H), 1,03-1,19 (m, 2H), 0,86-1,00 (m, 1H), 0,61 (s, 3H). CL-EM $R_t=2,415$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 CD, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411, observado: 411.

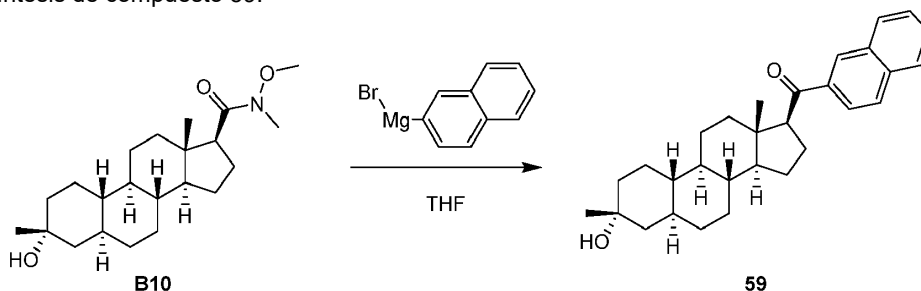
Ejemplo 59. Síntesis de compuesto 58.



A una solución de B10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de naftalén-2-il magnesio (2,74 ml) a 25°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. Una solución acuosa de NH_4Cl (5 ml) se añadió gota a gota a 25°C y se extrajo con EtOAc (10 ml x2). La solución orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se filtró la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida, proporcionando la mezcla, que se purificó mediante HPLC, proporcionando 58 (18,5 mg, 40,5 μmoles) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,72 - 7,61 (m, 4H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,85 - 1,62 (m, 7H), 1,37 (br, s., 7H), 1,24 - 0,93 (m, 10H), 0,66 (s, 5H). CL-EM $R_t=1,392$ min en 2 min de cromatografía, 30-90AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457, observado: 457.

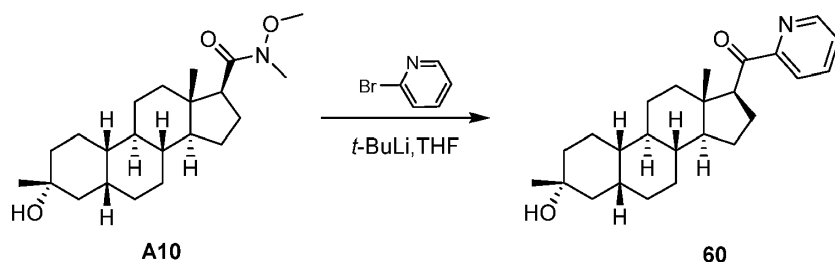
Ejemplo 60. Síntesis de compuesto 59.



A una solución de B10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió bromuro de naftalén-2-il magnesio (550 μl) a 25°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. Una solución acuosa de NH_4Cl (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 25°C y se extrajo con EtOAc (10 ml x2). La solución orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se filtró la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida, proporcionando la mezcla, que se purificó mediante HPLC, proporcionando 59 (7,8 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41(s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 5H), 1,56 - 1,53 (m, 1H), 1,40 (br, s., 6H), 1,21 (s, 10H), 0,81 - 0,70 (m, 1H), 0,67 (s, 4H). CL-EM $R_t=1,346$ min en 2 min de cromatografía, 30-90AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 431, observado: 431.

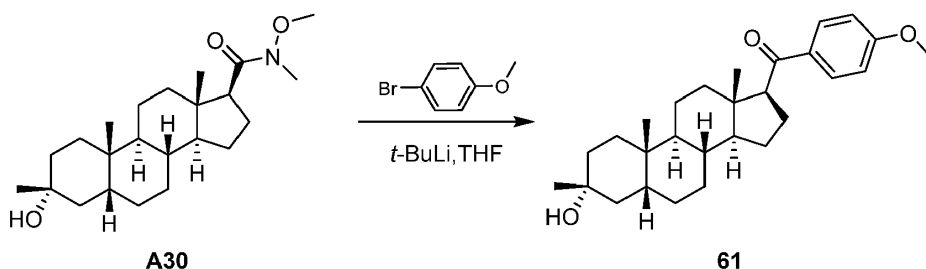
Ejemplo 61. Síntesis de compuesto 60.



A una solución bajo agitación de 2-bromopiridina (216 mg, 1,37 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 2 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A10 (100 mg, 0,275 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 70-80% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 60 (49,9 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.24-2.41 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 5H), 1.23-1.56 (m, 17H), 1.04-1.20 (m, 3H), 0.83-0.95 (m, 1H), 0.63 (s, 3H). CL-EM Rt=2,154 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382, observado: 382.

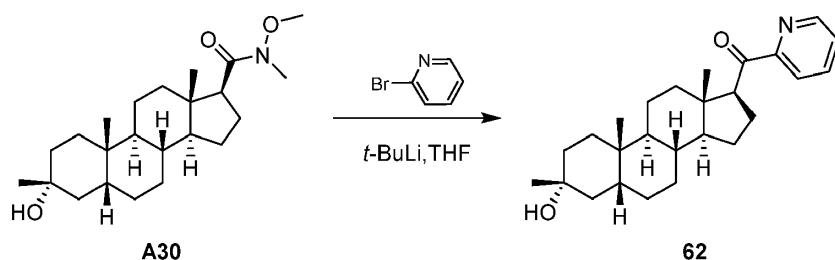
Ejemplo 62. Síntesis de compuesto 61.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metoxibenceno (245 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 75-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 61 (13,3 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 1,97 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,63-1,91 (m, 5H), 1,31-1,54 (m, 11H), 1,19-1,27 (m, 5H), 1,09-1,18 (m, 2H), 1,03 (td, $J = 14,4, 3,3$ Hz, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,58 (s, 3H). CL-EM Rt=1,230 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425,3, observado: 407 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 63. Síntesis de compuesto 62.

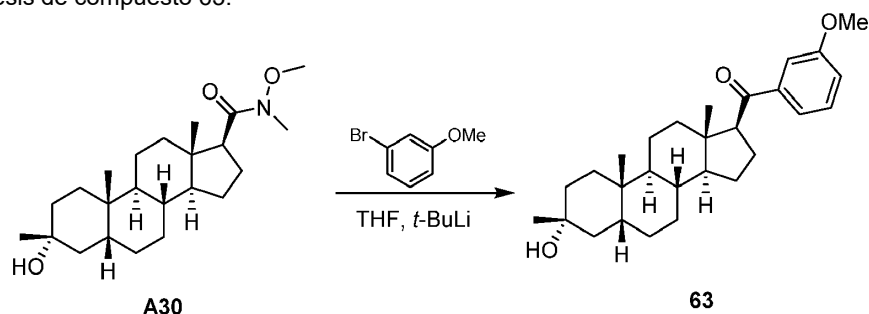


A una solución bajo agitación de 2-bromopiridina (206 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con

solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*60, gradiente: 84-84% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 62 (20,3 mg) en forma de un sólido.

5 RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 8,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,33-8,39 (m, 1H), 8,26-8,32 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,30-2,46 (m, 1H), 1,79-2,09 (m, 5H), 1,71 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 1,34-1,60 (m, 10H), 1,21-1,31 (m, 7H), 1,03-1,20 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,65 (s, 3H). CL-EM Rt=2,257 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₆H₃₈NO₂ [M+H]⁺: 396, observado: 396.

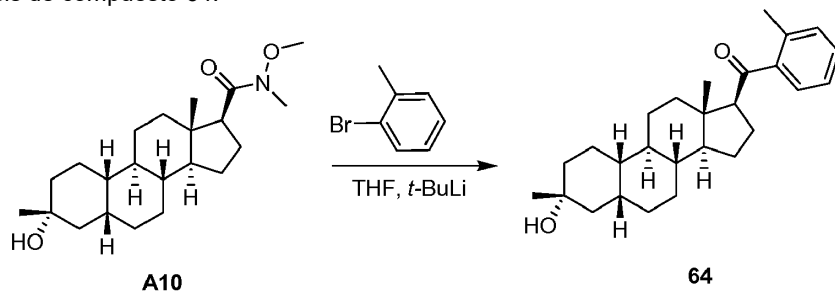
10 Ejemplo 64. Síntesis de compuesto 63.



15 A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-metoxibenceno (245 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N₂. Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con sol. sat. de NH₄Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150 30 mm 4 μm, gradiente: 75-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, proporcionando 63 (19,4 mg) en forma de un sólido.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 1,65-2,00 (m, 6H), 1,33-1,53 (m, 10H), 1,22-1,28 (m, 5H), 1,08-1,18 (m, 2H), 0,98-1,05 (m, 1H), 0,89-0,89 (m, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM Rt=3,246 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 CD, EM IEP calc. para C₂₈H₄₁O₃ [M+H]⁺: 425,3, observado: 407,3 [M-H₂O]⁺.

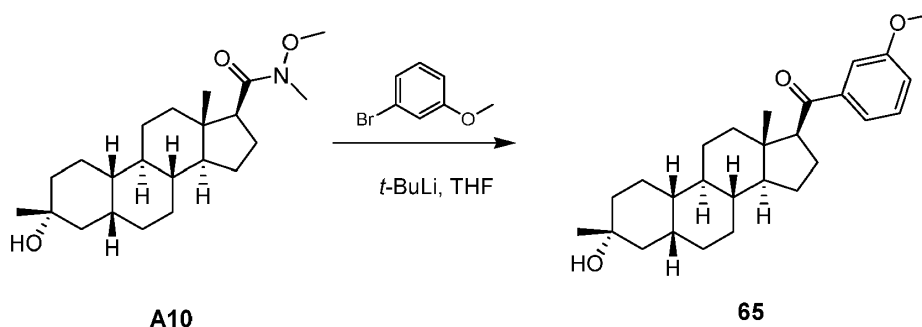
25 Ejemplo 65. Síntesis de compuesto 64.



30 A una solución bajo agitación de 1-bromo-2-metilbenceno (234 mg, 1,37 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 2 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N₂. Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A10 (100 mg, 0,275 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150 30 mm 4 μm, gradiente: 70-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 64 (23,4 mg) en forma de un sólido.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,47 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,31 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,31-2,46 (m, 4H), 1,69-1,83 (m, 5H), 1,19-1,51 (m, 16H), 0,97-1,19 (m, 4H), 0,82-0,90 (m, 1H), 0,66 (s, 3H). CL-EM Rt=2,592 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 CD, EM IEP calc. para C₂₇H₃₉O₂ [M+H]⁺: 395,3, observado: 377,29 [M-H₂O]⁺.

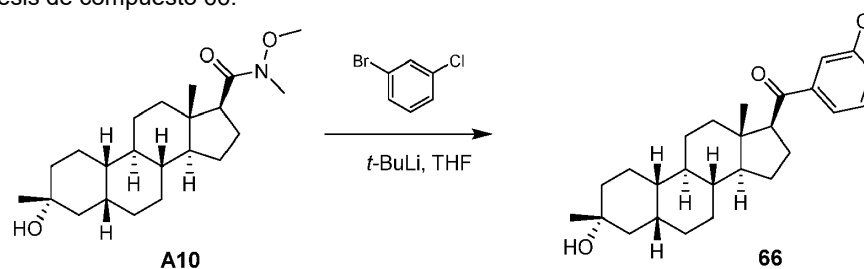
40 Ejemplo 66. Síntesis de compuesto 65.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-metoxibenceno (256 mg, 1,37 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 2 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 1 hora, se añadió A10 (100 mg, 0,275 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 20 min. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150 30 mm 4 μm , gradiente: 75-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 65 (63,3mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 1.70-1.87 (m, 5H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.11-1.52 (m, 17H), 1.03-1.10 (m, 1H), 0.84-0.99 (m, 1H), 0.61 (s, 3H). CL-EM Rt=3,153 min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 CD, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393, observado: 393.

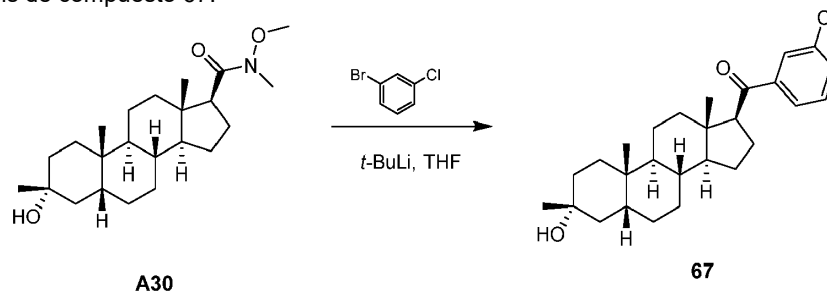
Ejemplo 67. Síntesis de compuesto 66.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-clorobenceno (262 mg, 1,37 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 2 ml, 2,61 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A10 (100 mg, 0,275 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 75-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 66 (67,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 3.43 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 5H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.41-1.54 (m, 3H), 1.21-1.41 (m, 13H), 1.04-1.17 (m, 2H), 0.88-0.99 (m, 1H), 0.60 (s, 3H). CL-EM Rt=2,722 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 CD, EM IEP calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415,3, observado: 397,0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 68. Síntesis de compuesto 67.

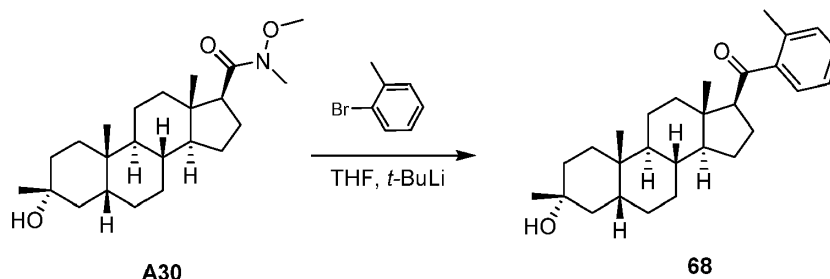


A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-clorobenceno (250 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) gota a gota a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl (30 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml),

se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 67 (22,3 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 3,41 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 1,96 (t, $J=13,2$ Hz, 1H), 1,59-1,87 (m, 5H), 1,20-1,53 (m, 17H), 1,09-1,16 (m, 1H), 0,98-1,07 (m, 1H), 0,90 (s, 3H), 0,58 (s, 3H). CL-EM $R_t=2,800$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 CD, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429,3, observado: 411,0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

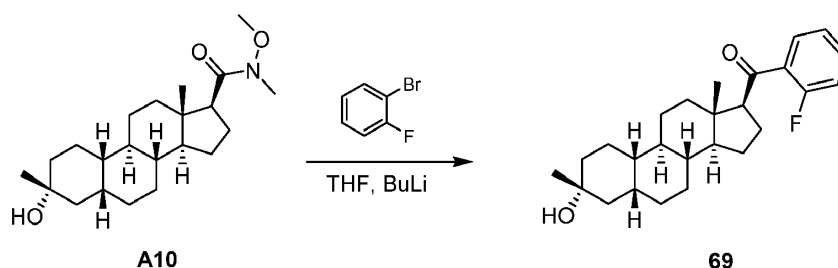
Ejemplo 69. Síntesis de compuesto 68.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-2-metilbenceno (224 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con sol. sat. de NH_4Cl (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , gradiente: 70-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 68 (15,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,47 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 3,30 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,31-2,46 (m, 4H), 1,93 (t, $J=13,4$ Hz, 1H), 1,83 (dt, $J=9,2, 4,5$ Hz, 1H), 1,74 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,20-1,47 (m, 16H), 0,95-1,16 (m, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,64 (s, 3H). CL-EM $R_t=2,672$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 CD, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 391,1, observado: 391,3.

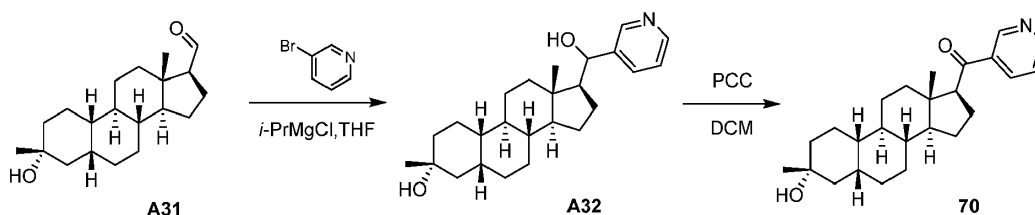
Ejemplo 70. Síntesis de compuesto 69.



A una solución de 1-bromo-2-fluorobenceno (239 mg, 1,37 mmoles) en THF (5 ml) se añadió n-butil-litio (1,90 ml, 2,47 mmoles) gota a gota a -68°C . La mezcla se agitó a -68°C durante 2 h. Se añadió gota a gota A10 (100 mg, 275 μmoles) en THF (3 ml) a -68°C . La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 69 (21,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,40 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,77-1,51 (m, 6H), 1,49-1,12 (m, 12H), 1,12-0,90 (m, 7H), 0,89-0,74 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 3H). CL-EM $R_t=1,187$ min en 2 min de cromatografía, 30-90AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399,3, observado: 381 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 71. Síntesis de compuesto 70.

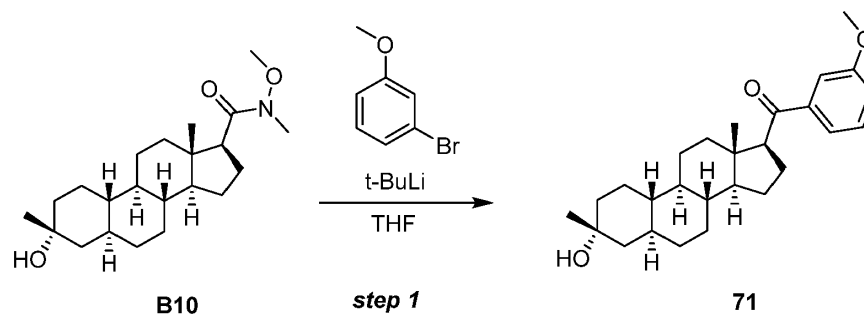


Etapa 1. A una solución de 3-bromopiridina (51,8 mg, 328 μ moles) en 3 ml de THF se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 164 μ l, 328 μ moles) gota a gota a 15°C bajo N₂. Tras agitar a 15°C durante 1 hora, se añadió A31 (50 mg, 0,164 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando 60 mg de producto en bruto.

Etapa 2. A una solución de A32 (60 mg, 156 μ moles) en DCM (3 ml) se añadió PCC (50,3 mg, 234 μ moles) a 15°C. La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. Se filtró la solución y se lavó la torta de filtración con DCM (50 ml x 2). El filtrado agrupado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EtOAc (10/1), proporcionando un producto en bruto, que después se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini 150*25mm*10 μ m, gradiente: 45-70% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 70 (1,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ = 9.15-9.05 (m, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 3.46 (t, J=8.6 Hz, 1H), 3.08 (br. s., 1H), 2.52-2.34 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 5H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 7H), 1.31-1.24 (m, 5H), 1.20-1.04 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). CL-EM Rt=1,206 min en 2,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para C₂₅H₃₆NO₂ [M+H]⁺: 382, observado: 382.

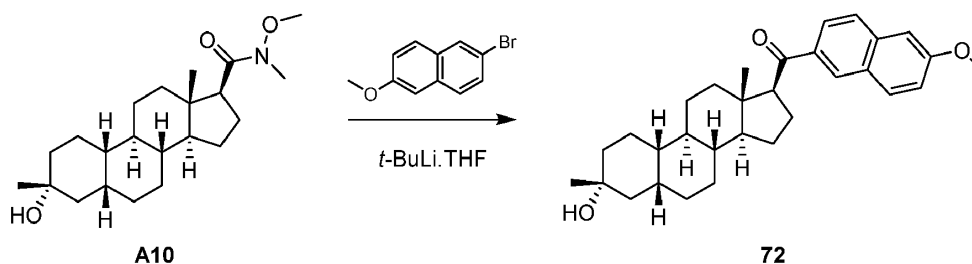
Ejemplo 72. Síntesis de compuesto 71.



A una solución de 1-bromo-4-metilbenceno (203 mg, 1,09 mmoles) en THF (0,3 ml) se añadió terc-butil-litio (1,68 ml, 1,3 M) a -60°C. La mezcla se agitó a -60°C durante 1 h. Se añadió una solución de B10 (40 mg, 110 μ moles) en THF (0,1 ml) a la mezcla a -60°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. Se añadió NH₄Cl saturado (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (1,5 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μ m, gradiente: 80-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min), proporcionando 71 (6,5 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.43 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.81-1.46 (m, 10H), 1.53-0.91 (m, 20H), 0.72-0.58 (m, 5H). CL-EM Rt=1,039 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para C₂₇H₃₉O₃ [M+H]⁺: 411, observado: 411.

Ejemplo 73. Síntesis de compuesto 72.

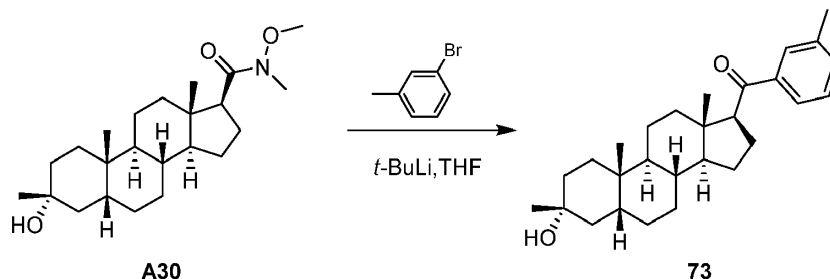


A una solución bajo agitación de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (258 mg, 1,09 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 1,6 ml, 2,09 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N₂. Tras agitar a -78°C durante 1 hora, se añadió A10 (80 mg, 0,220 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había

completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 72 (58,3 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,55-2,42 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 5H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,55-1,20 (m, 17H), 1,19-1,04 (m, 2H), 0,97-0,83 (m, 1H), 0,64 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,242$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461, observado: 461.

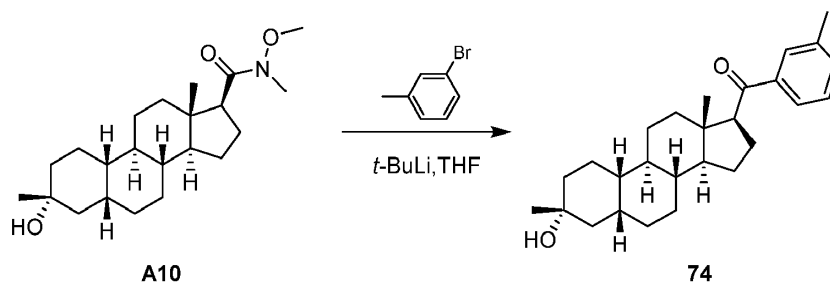
Ejemplo 74. Síntesis de compuesto 73.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-metilbenceno (224 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 1,6 ml, 2,5 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 73 (12,2 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,62-7,70 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 3,47 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,34-2,47 (m, 4H), 1,97 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,59-1,92 (m, 5H), 1,28-1,51 (m, 10H), 1,20-1,27 (m, 5H), 0,96-1,18 (m, 4H), 0,90 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,261$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409, observado: 409.

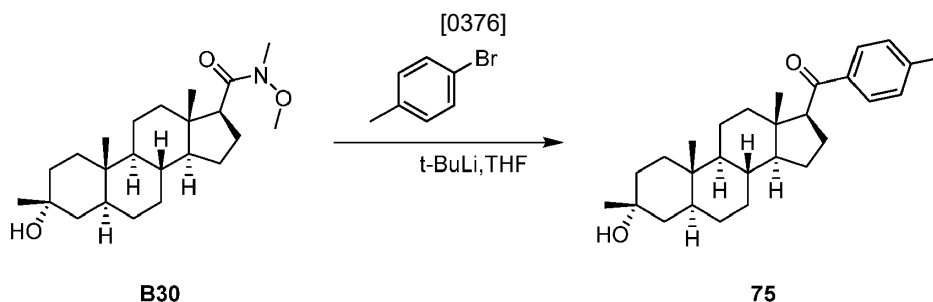
Ejemplo 75. Síntesis de compuesto 74.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-metoxibenceno (186 mg, 1,09 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 1,6 ml, 2,09 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A10 (80 mg, 0,22 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 85-85% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 74 (18,8 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,60-7,74 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 2H), 3,48 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,33-2,48 (m, 4H), 1,69-1,85 (m, 5H), 1,55-1,69 (m, 3H), 1,41-1,51 (m, 3H), 1,20-1,41 (m, 12H), 1,02-1,16 (m, 2H), 0,82-0,97 (m, 1H), 0,60 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,232$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395,3, observado: 377 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

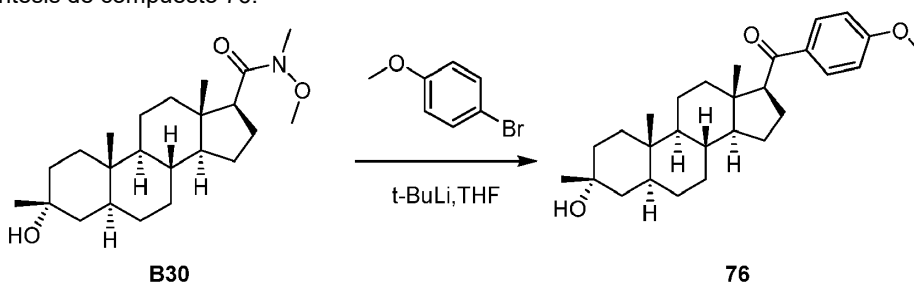
Ejemplo 76. Síntesis de compuesto 75.



5 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metilbenceno (51,5 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M en hexano, 0,4 ml, 0,52 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N₂. Tras agitar a -65°C durante 2 horas, se añadió B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm, gradiente: 69-74% de B (A=HCl al 0,1%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 75 (21,9 mg) en forma de un sólido.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 1,78 - 1,69 (m, 3H), 1,50 - 1,17 (m, 19H), 1,17 - 1,08 (m, 1H), 1,03 - 0,92 (m, 1H), 0,83 - 0,74 (m, 1H), 0,72 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM R_t=1,277 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₁NO₂ [M+H]⁺: 409, observado: 409.

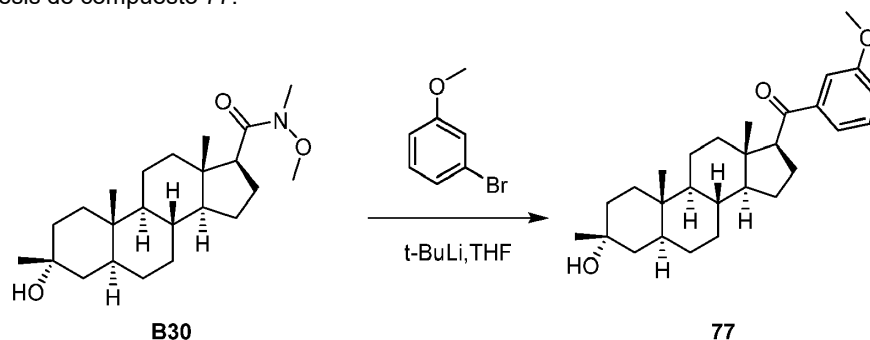
Ejemplo 77. Síntesis de compuesto 76.



20 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metoxibenceno (49,3 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 406 μl, 0,528 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N₂. Tras agitar a -65°C durante 2 horas, se añadió B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm, gradiente: 90-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 76 (26,1 mg) en forma de un sólido.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 3H), 1,53 - 1,12 (m, 20H), 1,03 - 0,92 (m, 1H), 0,82 - 0,75 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM R_t=1,302 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₁O₃ [M+H]⁺: 425, observado: 425.

Ejemplo 78. Síntesis de compuesto 77.

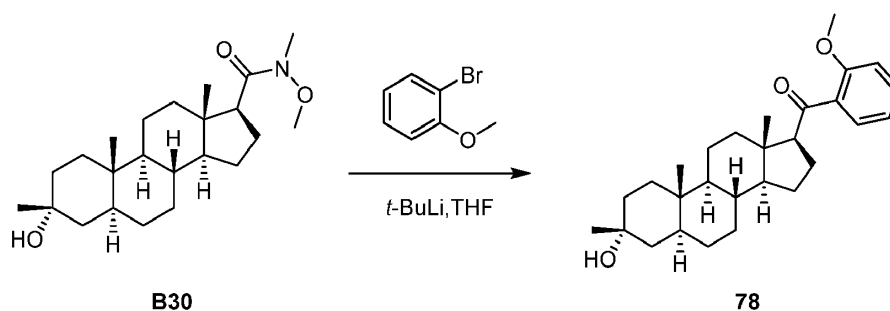


35 A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-metoxibenceno (49,3 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-

butil-litio (1,3 M, 406 μ l, 0,528 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 horas, se añadió B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 90-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 77 (19,9 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,50 - 7,30 (m, 3H), 7,07 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 1,81 - 1,67 (m, 3H), 1,53 - 1,26 (m, 12H), 1,25 - 1,09 (m, 8H), 1,03 - 0,92 (m, 1H), 0,81 - 0,74 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,315$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425, observado: 425.

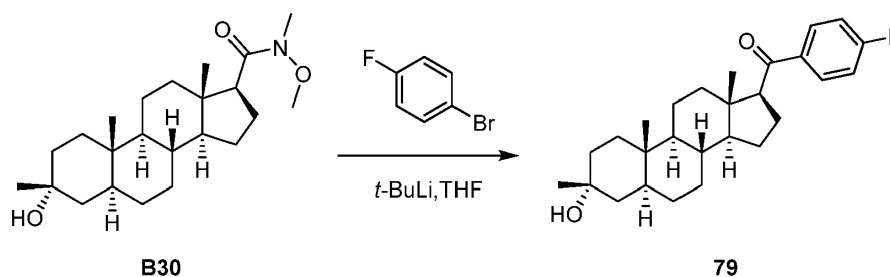
Ejemplo 79. Síntesis de compuesto 78.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-2-metoxibenceno (49,3 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 406 μ l, 0,528 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 horas, se añadió B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 95-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 78 (19,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,02 - 6,82 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 2,43 - 2,25 (m, 1H), 1,79 - 1,63 (m, 5H), 1,48 - 1,33 (m, 6H), 1,25 - 1,16 (m, 10H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 1,00 - 0,85 (m, 1H), 0,77 - 0,70 (m, 1H), 0,69 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,277$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425, observado: 425.

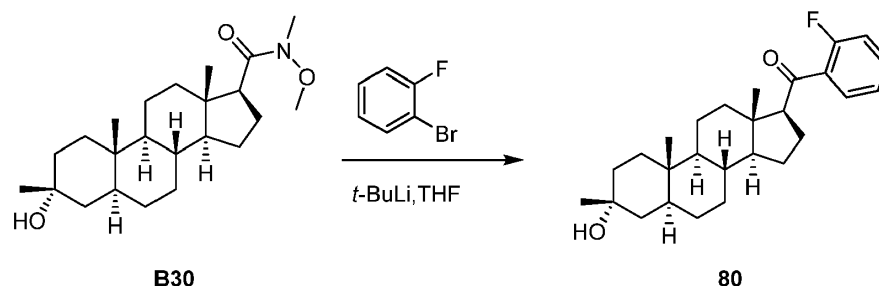
Ejemplo 80. Síntesis de compuesto 79.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-fluorobenceno (46,1 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 406 μ l, 0,528 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 horas, se añadió B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , gradiente: 85-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 79 (22,1 mg) en forma de un sólido.

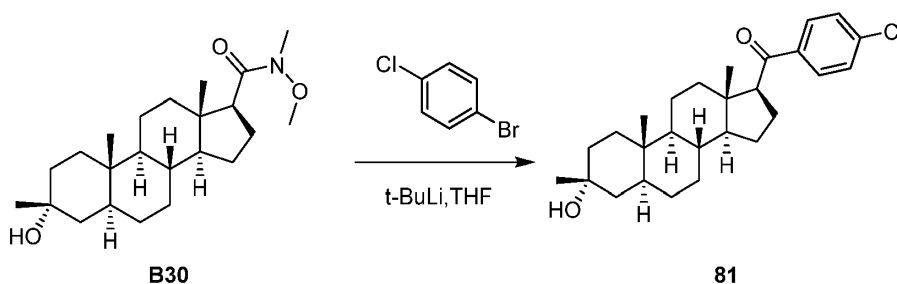
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,91 (dd, $J = 5,6, 8,5$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 4H), 1,54 - 1,42 (m, 6H), 1,38 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 1,32 - 1,14 (m, 11H), 1,02 - 0,92 (m, 1H), 0,83 - 0,74 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,240$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413, observado: 413.

Ejemplo 81. Síntesis de compuesto 80.



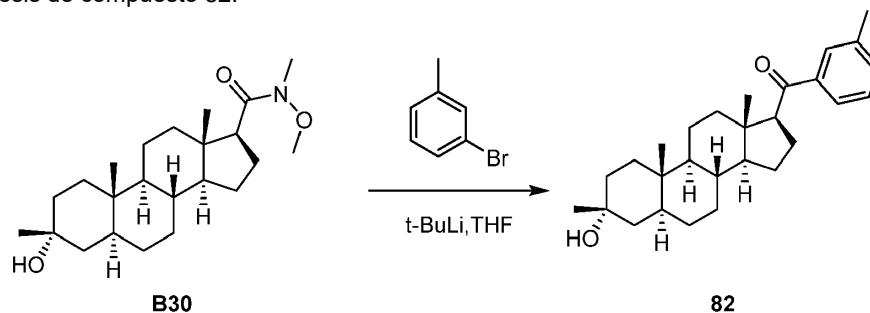
5 A una solución bajo agitación de 1-bromo-2-fluorobenceno (46,1 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-
 butil-litio (1,3 M en hexano, 406 μ l, 0,528 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 horas,
 se añadió B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se
 había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml
 x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el
 10 producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi
 C18 150×30 mm \times 4 μ m, gradiente: 84-84% de B (A= HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la
 purificación adicional, obteniendo 80 (19,9 mg) en forma de un sólido.
 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 3,39
 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 3H), 1,49 - 1,31 (m, 7H), 1,28 - 1,13 (m, 12H), 1,13 - 1,04 (m,
 1H), 0,96 (dq, $J = 5,4, 12,1$ Hz, 1H), 0,79 - 0,73 (m, 1H), 0,70 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM $R_t = 1,217$ min en 2,0 min de
 15 cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413, observado: 395 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 82. Síntesis de compuesto 81.



20 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-clorobenceno (50,5 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-
 butil-litio (1,3 M, 406 μ l, 0,528 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 horas, se añadió
 B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había
 completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2),
 25 se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el
 producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi
 C18 150×30 mm \times 4 μ m, gradiente: 88-88% de B (A= HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la
 purificación adicional, obteniendo 81 (11,8 mg) en forma de un sólido.
 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,48 - 2,38 (m,
 30 1H), 1,87 - 1,66 (m, 4H), 1,56 - 1,46 (m, 5H), 1,42 - 1,25 (m, 9H), 1,24 - 1,16 (m, 5H), 1,05 - 0,95 (m, 1H), 0,84 - 0,76
 (m, 1H), 0,74 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM $R_t = 1,318$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para
 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429,3, observado: 411 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 83. Síntesis de compuesto 82.

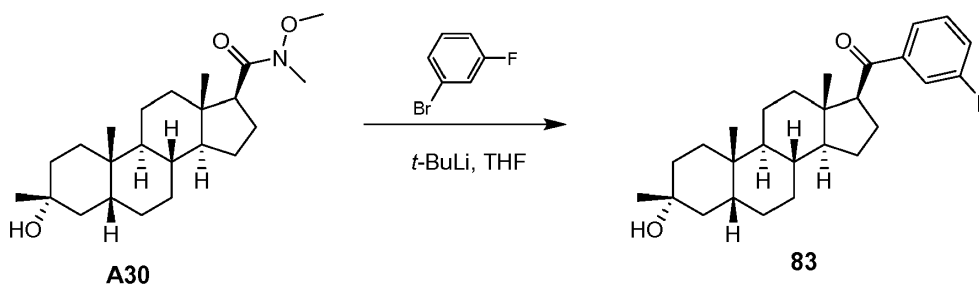


35 A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-metilbenceno (45,1 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-

butil-litio (1,3 M, 406 μ l, 0,528 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 horas, se añadió B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm , gradiente: 69-94% de B (A=HCl al 0,1%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 82 (24,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,70-7,60 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 3,47 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 4H), 1,80 - 1,67 (m, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 6H), 1,41 - 1,22 (m, 9H), 1,19 (s, 4H), 1,16 - 1,07 (m, 1H), 1,03 - 0,92 (m, 1H), 0,82 - 0,74 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,60 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,273$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409, observado: 409.

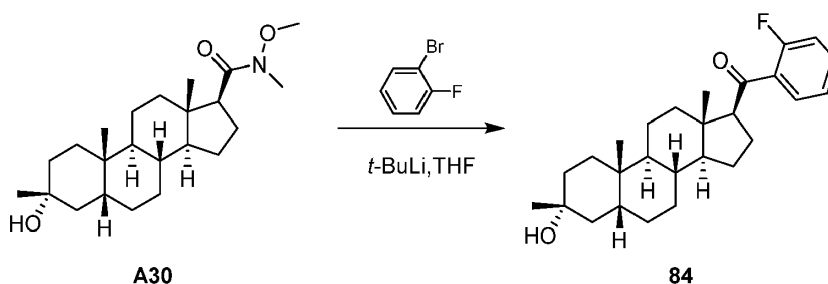
Ejemplo 84. Síntesis de compuesto 83.



A una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (460 mg, 2,63 mmoles) en THF (3 ml) se añadió *t*-butil-litio (4,75 ml, 4,75 mmoles) gota a gota a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h se añadió gota a gota una solución de A30 (100 mg, 0,264 mmoles) en THF (1 ml) a 15°C . La reacción se agitó a 15°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo en bruto se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 85-90% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 83 (16,0 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, 1 H) 7,56 (dt, 1 H) 7,42 (td, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 3,42 (t, 1 H) 2,36 - 2,47 (m, 1 H) 1,92 - 2,04 (m, 1 H) 1,62 - 1,91 (m, 4 H) 0,97 - 1,58 (m, 23 H) 0,86 - 0,93 (m, 3 H) 0,54 - 0,61 (m, 3 H). CL-EM $R_t=0,893$ min en 2,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FO}_2$ 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$, observado: 395,2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

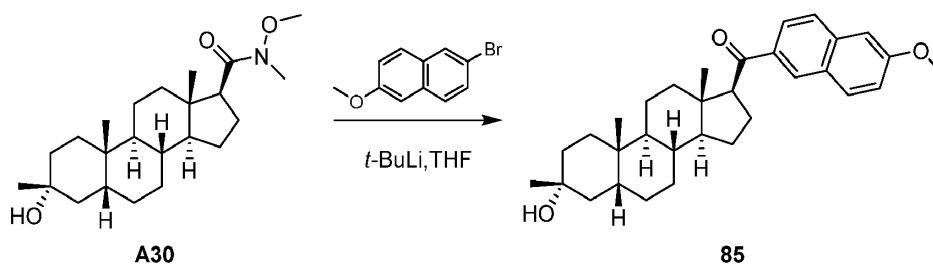
Ejemplo 85. Síntesis de compuesto 84.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-2-fluorobenceno (229 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió *tert*-butil-litio (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 1 hora, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (Columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 81-81% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 84 (18,7 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,53 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 3,40 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,32-2,44 (m, 1H), 1,94 (t, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,88-1,61 (m, 5H), 1,52-1,27 (m, 10H), 1,26-1,18 (m, 6H), 1,16-0,96 (m, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,205$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FO}_2$ 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$, observado: 395,2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 86. Síntesis de compuesto 85.

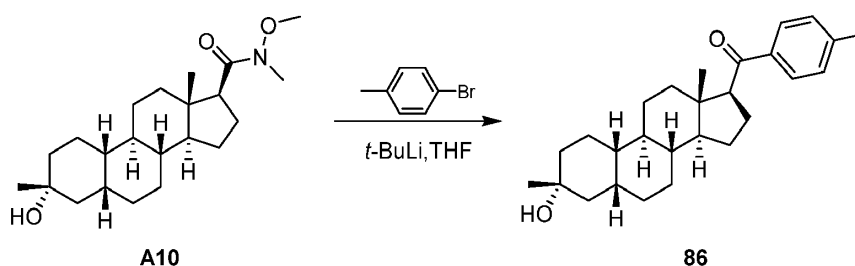


5 A una solución bajo agitación de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (310 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 1,92 ml, 2,50 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N₂. Tras agitar a -78°C durante 1 hora, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm, gradiente: 85-90% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 85 (29,3 mg) en forma de un sólido.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 3H), 1.66 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.29-1.54 (m, 12H), 1.21-1.28 (m, 5H), 0.97-1.19 (m, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.62 (s, 3H). CL-EM Rt=1,267 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₃₂H₄₃O₃ [M+H]⁺: 475,3, observado: 457 [M-H₂O]⁺.

15

Ejemplo 87. Síntesis de compuesto 86.



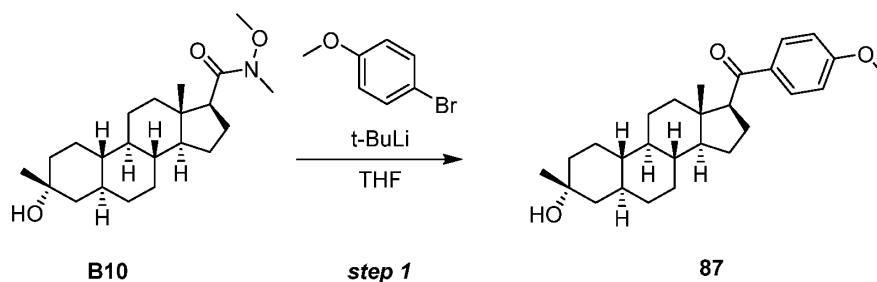
20 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metilbenceno (186 mg, 1,09 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 1,6 ml, 2,09 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N₂. Tras agitar a -78°C durante 2 horas, se añadió A10 (80 mg, 0,22 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado.

25 La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm, gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 86 (23,7 mg) en forma de un sólido.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.37-2.48 (m, 4H), 1.72-1.84 (m, 5H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.25-1.49 (m, 15H), 1.06-1.17 (m, 2H), 0.82-0.99 (m, 2H), 0.60 (s, 3H). CL-EM Rt=1,233 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₇H₃₉O₂ [M+H]⁺: 395,3, observado: 377 [M-H₂O]⁺.

35

Ejemplo 88. Síntesis de compuesto 87.

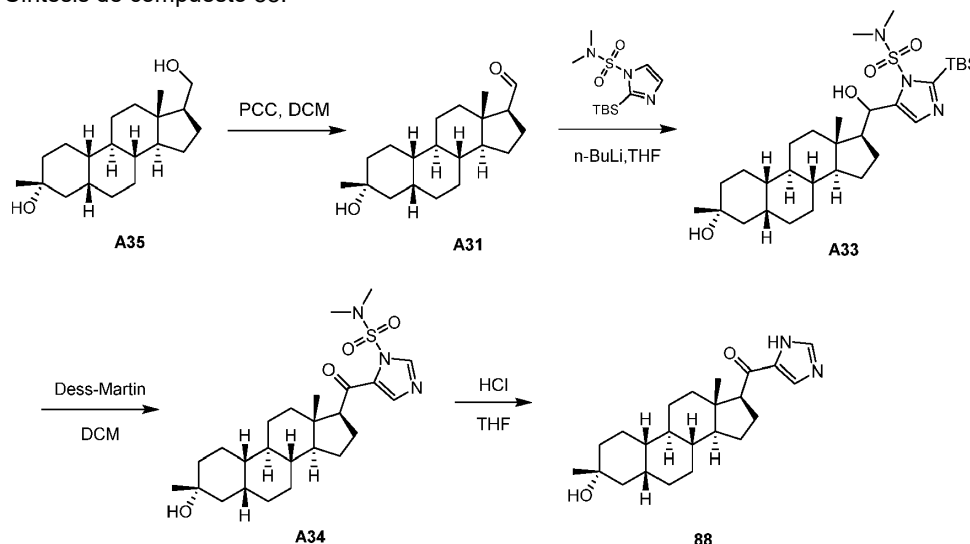


40 A una solución de 1-bromo-4-metilbenceno (203 mg, 1,09 mmoles) en THF (0,3 ml) se añadió terc-butil-litio (1,68 ml, 1,3 M) a -60°C. La mezcla se agitó a -60°C durante 1 h. Se añadió una solución de B10 (40 mg, 110 μmoles) en THF

(0,1 ml) a la mezcla a -60°C . La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. Se añadió NH_4Cl saturado (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (1,5 ml x 3). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Se filtró la mezcla. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm , gradiente: 95-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min), proporcionando 87 (5 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.79-1.44 (m, 9H), 1.53-0.93 (m, 17H), 0.71-0.57 (m, 5H). CL-EM Rt=0,991 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411, observado: 411.

10 Ejemplo 89. Síntesis de compuesto 88.



Etapa 1. A una solución de A35 (1 g, 3,26 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió PCC (1,05 g, 4,89 mmoles) a 15°C . La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h. La CCF mostró que la reacción se había completado. Se filtró la solución y se lavó la torta de filtración con DCM (50 ml x2). El filtrado agrupado se concentró al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice y se eluyó con (PE:EtOAc=10/1), proporcionando A31 (300 mg) en forma de sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.85-9.70 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.89-1.60 (m, 8H), 1.49-1.18 (m, 16H), 1.13-1.00 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

Etapa 2. A una solución bajo agitación de 2-(tert-butyl(dimethyl)silyl)-N,N-dimethyl-1H-imidazole-1-sulfonamide (189 mg, 656 μmoles) en 2 ml de THF se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M; 196 μL , 492 μmoles) a -65°C . Tras agitar a -65°C durante 40 min, se añadió gota a gota una solución de A31 (100 mg, 328 μmoles) en 2 ml de THF a -65°C . Tras agitar a 15°C durante 2 h, la CCF mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando A33 (140 mg, en bruto) en forma de un sólido.

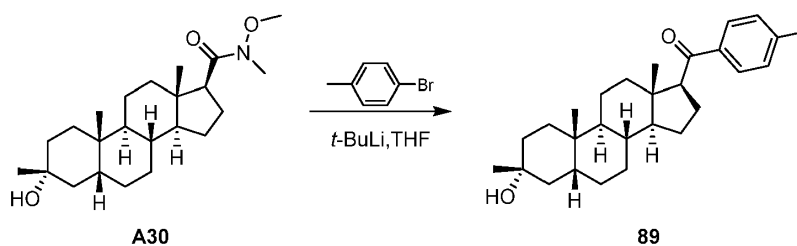
Etapa 3. A una solución bajo agitación de A33 (140 mg, 235 μmoles) en 5 ml de DCM se añadió reactivo de Dess-Martin (199 mg, 470 μmoles) a 15°C . La mezcla se agitó a 15°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en una solución sat. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2), se lavó con solución hipersalina (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (PE:EtOAc=10/1~3/1), proporcionando A34 (70 mg) en forma de sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 3.13-3.02 (m, 7H), 2.86 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.52-1.22 (m, 17H), 1.17-1.07 (m, 2H), 1.04-0.93 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

Etapa 4. A una solución de A34 (30 mg, 62,8 μmoles) en THF (3 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (1 M, 125 μl , 125 μmoles) a 15°C . La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h y después la mezcla de reacción se desactivó con sol. saturada de NaHCO_3 (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm , gradiente: 29-54% de B (A=FA al 0,225%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) y después se trituró con n-hexano (5 ml), proporcionando 88 (8,8 mg) en forma de un sólido.

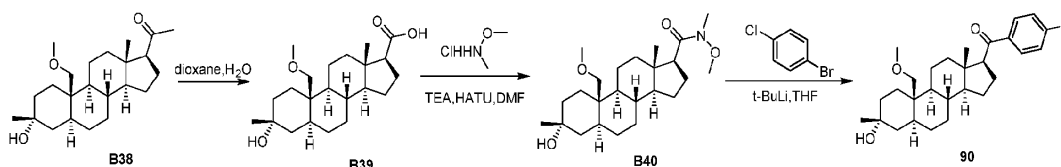
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,25-3,05 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 3H), 1,78-1,60 (m, 8H), 1,51-1,30 (m, 10H), 1,27 (s, 3H), 1,17-1,06 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,65 (s, 3H). CL-EM Rt=1,000 min en 2,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371, observado: 371.

45 Ejemplo 90. Síntesis de compuesto 89.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metilbenceno (224 mg, 1,31 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 1,92 ml, 2,5 mmoles) gota a gota a -78°C bajo N_2 . Tras agitar a -78°C durante 1 hora, se añadió A30 (100 mg, 0,264 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , gradiente: 85-85% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 89 (18,1 mg) en forma de un sólido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,47 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,38-2,48 (m, 4H), 1,97 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,62-1,90 (m, 5H), 1,32-1,51 (m, 10H), 1,20-1,30 (m, 6H), 1,08-1,18 (m, 2H), 1,04 (dd, $J = 14,1, 3,6$ Hz, 1H), 0,91 (s, 3H), 0,58 (s, 3H). CL-EM Rt=1,267 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409, observado: 409.

15 Ejemplo 91. Síntesis de compuesto 90.



Etapa 1. A una solución de B38 (10 g, 27,5 mmoles) en dioxano/ H_2O (374 ml/110 ml) a 0°C se añadió hipobromuro sódico [preparado a partir de NaOH (145 g), bromo (47,7 ml), dioxano (798 ml) y H_2O (1230 ml)]. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 24 horas y se enfrió a 0°C . Se añadió secuencialmente solución acuosa saturada de sulfito sódico (1000 ml) y solución acuosa de HCl (1 M, 500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1000 ml x 2). La fase orgánica se lavó con agua (1000 ml X 3), solución hipersalina (1000 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó, proporcionando B39 (8 g) en forma de un sólido. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) $\delta = 11,90$ (br. s., 1H), 3,89 (s, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,43 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,31 (br. s., 1H), 3,20 (s, 3H), 2,25 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,00 - 1,77 (m, 3H), 1,72 - 1,28 (m, 11H), 1,22 - 0,99 (m, 11H), 0,95 - 0,81 (m, 1H), 0,76 - 0,67 (m, 1H), 0,63 (s, 3H).

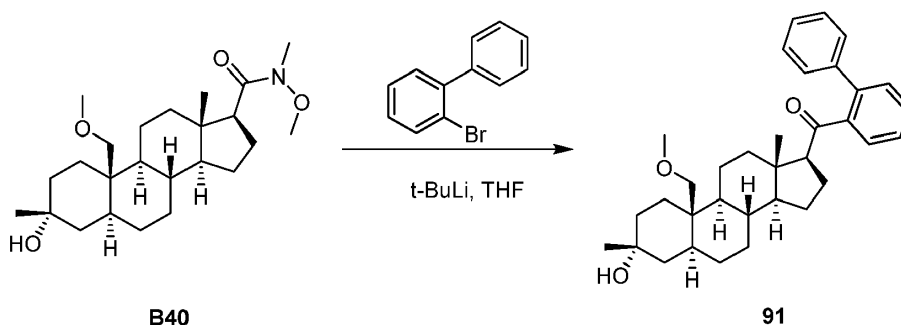
Etapa 2. A una solución de B39 (7,8 g, 21,3 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió HATU (9,69 g, 25,5 mmoles), TEA (14,6 ml, 106 mmoles) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (7,26 g, 74,5 mmoles) a 15°C . La mezcla se agitó a 15°C durante 2 h. La CCF (PE/EA=1/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2x200 ml). La fase orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1), proporcionando B40 (8 g) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 3,64$ (s, 3H), 3,49 - 3,44 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,78 (br. s., 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 2,02 (td, $J = 3,4, 13,2$ Hz, 1H), 1,84 - 1,62 (m, 5H), 1,59 - 1,41 (m, 6H), 1,34 - 1,04 (m, 11H), 0,96 (dd, $J = 4,8, 12,0$ Hz, 1H), 0,85 - 0,72 (m, 4H). CL-EM Rt=3,497 min en 7,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408, observado: 408.

Etapa 3. A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-clorobenceno (75 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 587 μl , 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 μm , gradiente: 88-93% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 90 (19,7 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,48 - 2,35 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 5H), 1,39 - 1,28 (m, 5H), 1,27 - 1,14 (m, 7H), 1,13 - 0,97 (m, 2H), 0,86 - 0,77 (m, 1H), 0,61 (s, 3H). CL-EM Rt=3,085 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 460,3, observado: 441 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

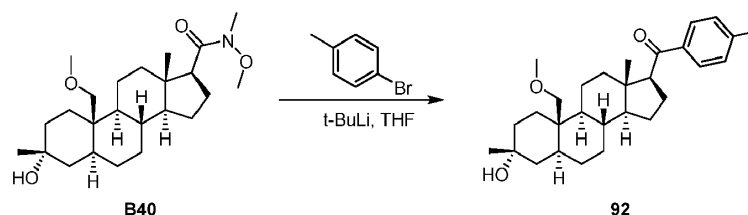
Ejemplo 92. Síntesis de compuesto 91.



5 A una solución bajo agitación de 2-bromo-1,1'-bifenilo (91,3 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 587 μ l, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 10 150*30 5 μm , gradiente: 92-98% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 91 (17,8 mg) en forma de un sólido.

15 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,51 - 7,30 (m, 9H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,51 - 1,32 (m, 8H), 1,31 - 1,16 (m, 6H), 1,15 - 0,69 (m, 8H), 0,64 - 0,54 (m, 5H). CL-EM $R_t=3,112$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 501, observado: 501.

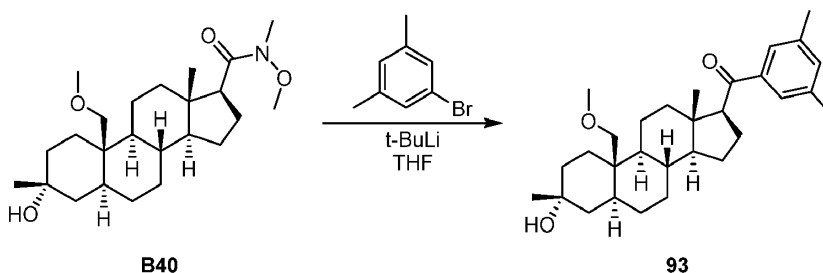
Ejemplo 93. Síntesis de compuesto 92.



20 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metilbenceno (67 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 587 μ l, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 25 150*30 5 μm , gradiente: 82-98% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 92 (24,9 mg) en forma de un sólido.

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,48 - 2,37 (m, 4H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 3H), 1,50 - 1,44 (m, 3H), 1,42 - 1,25 (m, 6H), 1,25 - 1,15 (m, 5H), 1,15 - 0,92 (m, 3H), 0,86 - 0,76 (m, 1H), 0,61 (s, 3H). CL-EM $R_t=2,954$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439, observado: 421 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

35 Ejemplo 94. Síntesis de compuesto 93.

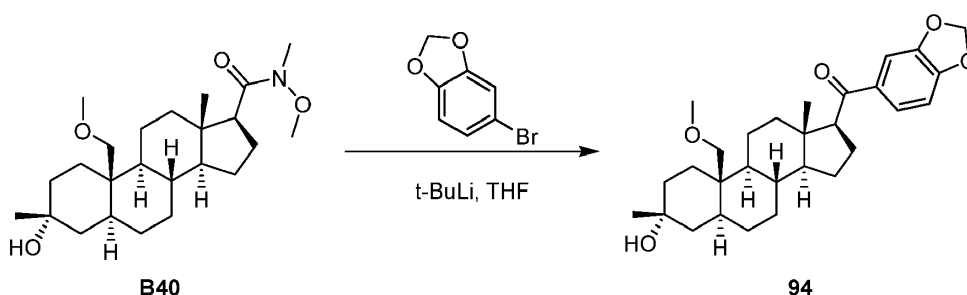


40 A una solución bajo agitación de 1-bromo-3,5-dimetilbenceno (72,5 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butilio (1,3 M, 587 μ l, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a

gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 μm, gradiente: 88-93% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 93 (47,4 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,45 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,45 - 2,33 (m, 7H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 6H), 1,43 - 1,25 (m, 6H), 1,24 - 1,17 (m, 5H), 1,16 - 0,95 (m, 3H), 0,87 - 0,75 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM Rt=3,124 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₃₀H₄₅O₃ [M+H]⁺: 453, observado: 453.

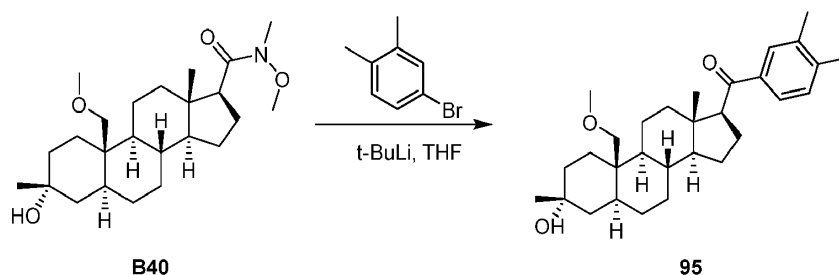
Ejemplo 95. Síntesis de compuesto 94.



A una solución bajo agitación de 5-bromobenzo[d][1,3]dioxol (78,7 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μl, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N₂. Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 μm, gradiente: 88-93% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 94 (28,2 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,49 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,45 - 3,33 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 3H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 5H), 1,42 - 1,18 (m, 10H), 1,15 - 0,96 (m, 3H), 0,86 - 0,77 (m, 1H), 0,61 (s, 3H). CL-EM Rt=3,401 min en 4,0 min de cromatografía, 10-10 AB, EM IEP calc. para C₂₉H₄₁O₅ [M+H]⁺: 469,3, observado: 451 [M-H₂O]⁺.

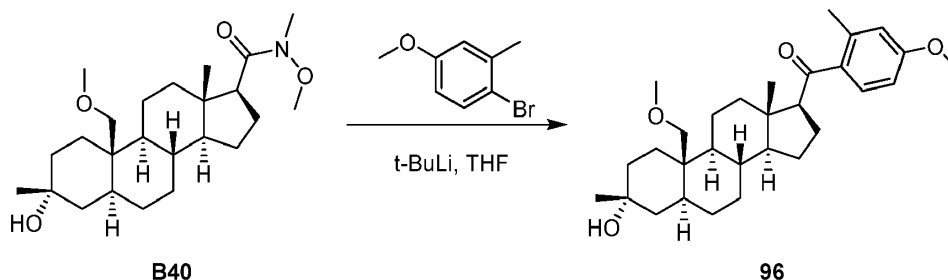
Ejemplo 94. Síntesis de compuesto 95.



A una solución bajo agitación de 4-bromo-1,2-dimetilbenceno (72,5 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μl, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N₂. Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 μm, gradiente: 88-93% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 95 (12 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 6H), 1,42 - 1,17 (m, 11H), 1,16 - 0,92 (m, 3H), 0,86 - 0,75 (m, 1H), 0,61 (s, 3H). CL-EM Rt=3,079 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₃₀H₄₅O₃ [M+H]⁺: 453, observado: 453.

Ejemplo 97. Síntesis de compuesto 96.

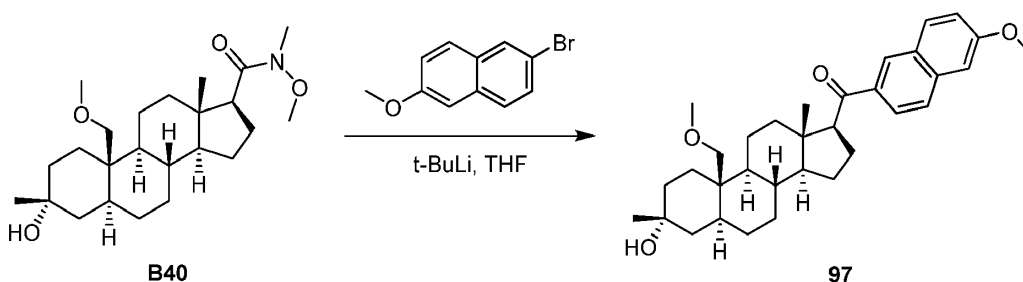


5 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (78,8 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μ l, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μm , gradiente: 92-98% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 96 (14,3 mg) en forma de un sólido.

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,44 - 3,40 (m, 1H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,77 - 1,67 (m, 3H), 1,51 - 1,41 (m, 6H), 1,39 - 1,12 (m, 11H), 1,11 - 0,94 (m, 3H), 0,81 - 0,72 (m, 1H), 0,64 (s, 3H). CL-EM Rt=2,925 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469, observado: 469.

15

Ejemplo 98. Síntesis de compuesto 97.

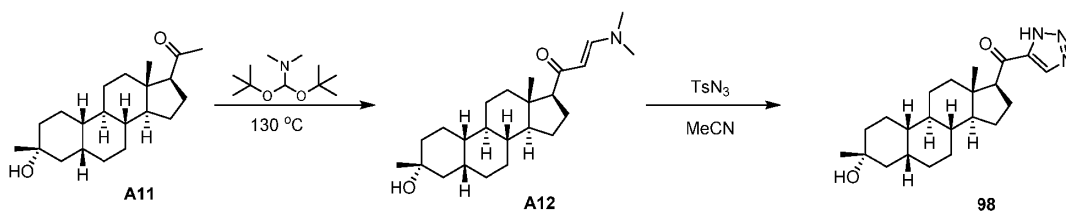


20 A una solución bajo agitación de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (92,9 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μ l, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 μm , gradiente: 84-84% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 97 (36,5 mg) en forma de un sólido.

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 1,4, 8,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,4, 8,9$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 3H), 1,53 - 1,44 (m, 6H), 1,43 - 1,31 (m, 6H), 1,25 - 1,20 (m, 5H), 1,17 - 0,99 (m, 3H), 0,87 - 0,80 (m, 1H), 0,66 (s, 3H). CL-EM Rt=1,278 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505,3, observado: 487 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

30

35 Ejemplo 99. Síntesis de compuesto 98.



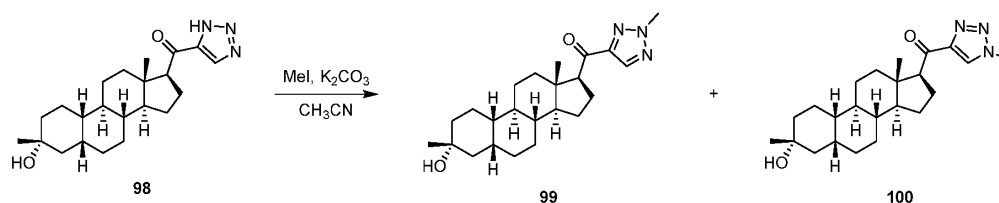
40 Etapa 1. Una solución de A11 (1,0 g, 3,13 mmoles) en 1,1-di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (10 ml) se sometió a reflujo a 130°C durante 18 horas. La mezcla se concentró, proporcionando 8,4 g de producto en bruto A12, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

CL-EM Rt=1,754 min en 3,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para C₂₄H₄₀NO₂ [M+H]⁺: 374, observado: 374.

Eta 2. A una solución de A12 en bruto (1,16 g, 3,10 mmoles, 8,4 g, en bruto) en CH₃CN (20 ml) se añadió azida de 4-metilbencenosulfonilo (3,05 g, 15,5 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 25 horas. La CL-EM mostró que se había consumido el material de partida y se determinó el compuesto deseado mediante CL-EM. La solución se desactivó con solución sat. de Na₂S₂O₃ (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (50 ml x 2). La fase orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto (3,6 g). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de sílice (PE: EA=1: 1), proporcionando el producto en forma de sólido (450 mg, en bruto), que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm, gradiente: 38-63% de B (A=agua (TFA al 0,1%), B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), proporcionando 110 mg de 98.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 3,63 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 1,95-0,90 (m, 29H), 0,66 (s, 3H). CL-EM Rt=1,860 min en 3,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para C₂₂H₃₄N₃O₂ [M+H]⁺: 372, observado: 372.

Ejemplo 100. Síntesis de compuestos 99 y 100.

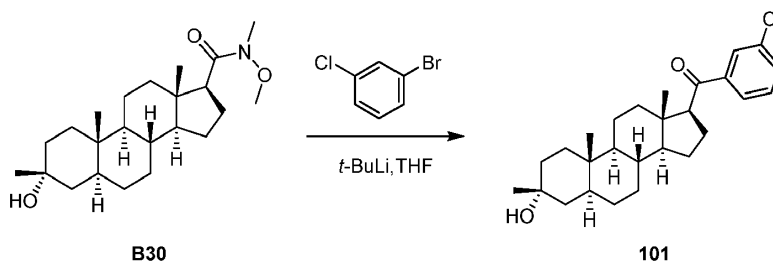


A una solución de 98 (88 mg, 236 μmoles) en CH₃CN (1 ml) se añadió K₂CO₃ (97,7 mg, 708 μmoles) y MeI (0,650, 4,58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 15 h adicionales. El material de partida se había consumido por completo, lo que se determinó mediante CL-EM. La reacción se desactivó con hipoclorito sódico acuoso (al 5%, 20 ml). La mezcla se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica agrupada se lavó con solución hipersalina (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de sílice (PE: EA=1: 1), proporcionando los productos en bruto 99 (25 mg) y 100 (13 mg). Se purificó 99 mediante HPLC prep. (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ, gradiente: 68-98% de B (A=agua (HCl al 0,05%), B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min), proporcionando 99 (5 mg); la estructura de 99 se asignó aleatoriamente. Se purificó 100 mediante HPLC prep. (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ, gradiente: 65-95% de B (A=agua (HCl al 0,05%), B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min), proporcionando 100 (4,2 mg).

99: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,53 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 2,42 - 2,25 (m, 1H), 2,09 - 0,84 (m, 32H), 0,65 (s, 3H). CL-EM Rt=1,228 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₃H₃₆N₃O₂ [M+H]⁺: 386, observado: 368 [M-H₂O]⁺.

100: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,83 (t, J= 8,9 Hz, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 1,88 - 0,81 (m, 35H), 0,65 (s, 3H). CL-EM Rt=1,085 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₃H₃₆N₃O₂ [M+H]⁺: 386, observado: 386.

Ejemplo 101. Síntesis de compuesto 101.

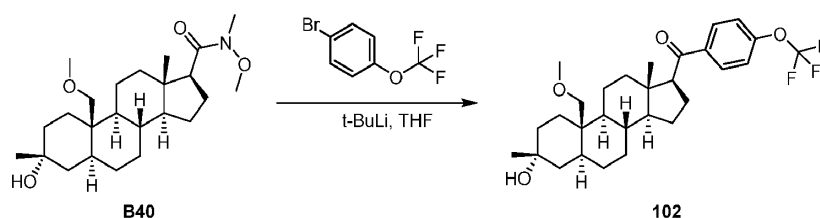


A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-clorobenceno (50,5 mg, 0,264 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 406 μl, 0,528 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N₂. Tras agitar a -65°C durante 2 horas, se añadió B30 (50 mg, 0,132 mmoles). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm, gradiente: 72-97% de B (A=FA al 0,225%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 30 mg de material impuro. Separación adicional mediante HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 250*21,2 mm*4

μm , gradiente: 95-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min), proporcionando 101 (8,2 mg) en forma de un sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 3,41 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 1,84 - 1,65 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 5H), 1,38 - 1,22 (m, 9H), 1,21 - 1,11 (m, 5H), 1,03 - 0,92 (m, 1H), 0,82 - 0,75 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,326$ min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429,2, observado: 411 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

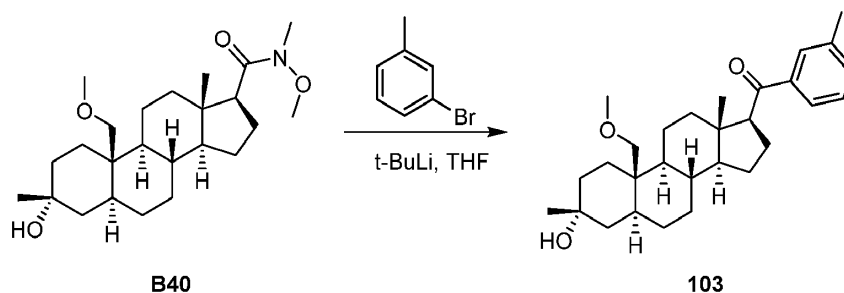
Ejemplo 102. Síntesis de compuesto 102.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (94,4 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μl , 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150×30 5 μm , gradiente: 90-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 102 (45,8 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 3H), 1,53 - 1,43 (m, 6H), 1,41 - 1,27 (m, 6H), 1,26 - 1,18 (m, 5H), 1,16 - 0,96 (m, 3H), 0,86 - 0,78 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM $R_t=3,164$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509,3, observado: 491 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

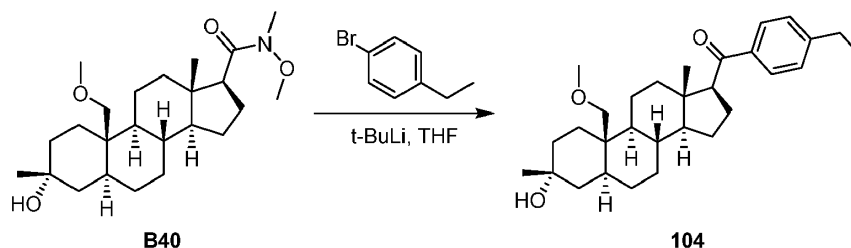
Ejemplo 103. Síntesis de compuesto 103.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-metilbenceno (67 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μl , 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150×30 5 μm , gradiente: 82-98% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 103 (40,3 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,48 - 2,37 (m, 4H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 4H), 1,48 - 1,44 (m, 2H), 1,38 - 1,25 (m, 6H), 1,25-1,18 (m, 5H), 1,16 - 0,93 (m, 3H), 0,86 - 0,78 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM $R_t=2,960$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439,3, observado: 421 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Ejemplo 104. Síntesis de compuesto 104.

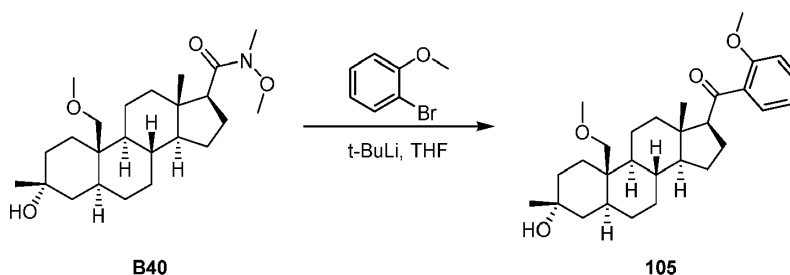


5 A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-etilbenceno (72,5 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butillitio (1,3 M, 587 μ l, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 μm , gradiente: 88-93% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 104 (22,6 mg) en forma de un sólido.

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,69 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 6H), 1,41 - 1,34 (m, 2H), 1,33 - 1,16 (m, 12H), 1,16 - 0,95 (m, 3H), 0,86 - 0,77 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM $R_t=3,113$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453, observado: 453.

15

Ejemplo 105. Síntesis de compuesto 105.



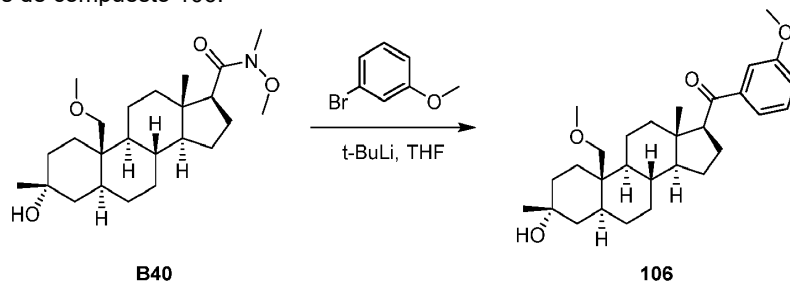
20 A una solución bajo agitación de 1-bromo-2-metoxibenceno (228 mg, 1,22 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butillitio (1,3 M, 1,69 ml, 2,2 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (100 mg, 0,245 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 μm , gradiente: 83-88% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 105 (11,4 mg) en forma de un sólido.

25

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,6, 7,7$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 4H), 1,53-1,40 (m, 7H), 1,33 - 1,26 (m, 2H), 1,25 - 1,20 (m, 5H), 1,18 - 0,87 (m, 5H), 0,80 - 0,70 (m, 1H), 0,63 (s, 3H). CL-EM $R_t=2,730$ min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455, observado: 455.

35

Ejemplo 106. Síntesis de compuesto 106.

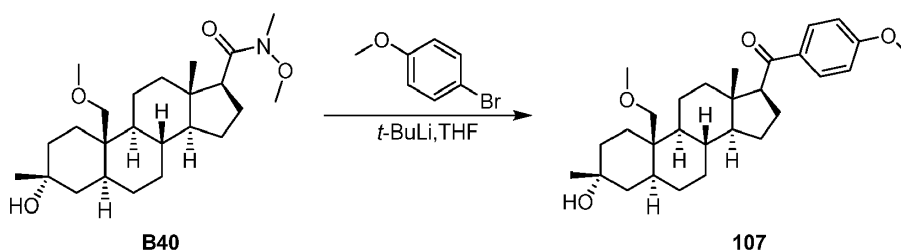


40 A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-metoxibenceno (183 mg, 0,980 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butillitio (1,3 M, 1,35 ml, 1,76 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a

gota B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 μm, gradiente: 85-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 106 (15,4 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 1,97 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,52 - 1,17 (m, 17H), 1,16 - 0,92 (m, 3H), 0,85 - 0,75 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM R_t=2,821 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₉H₄₃O₄ [M+H]⁺: 455, observado: 455.

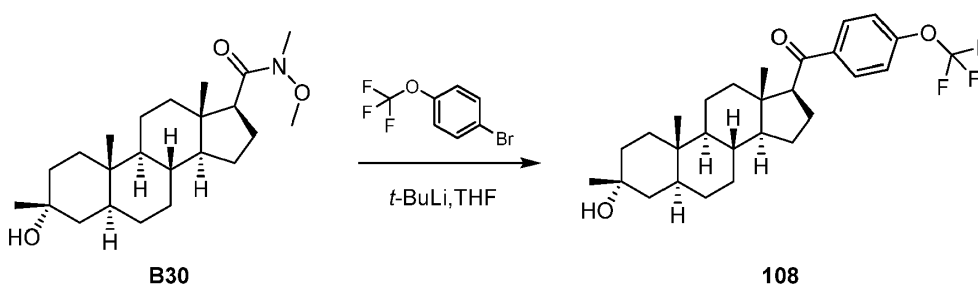
Ejemplo 107. Síntesis de compuesto 107.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-metoxibenceno (91,6 mg, 0,490 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 753 μl, 0,98 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N₂. Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota B40 (100 mg, 0,245 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 250 21,2mm 4 μm, gradiente: 75-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min), obteniendo 107 (25,6 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,49 - 2,35 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,54 - 1,39 (m, 7H), 1,38 - 1,17 (m, 10H), 1,16 - 0,92 (m, 3H), 0,85 - 0,75 (m, 1H), 0,61 (s, 3H). CL-EM R_t=2,790 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₃₀H₄₃O₄ [M+H]⁺: 455, observado: 455.

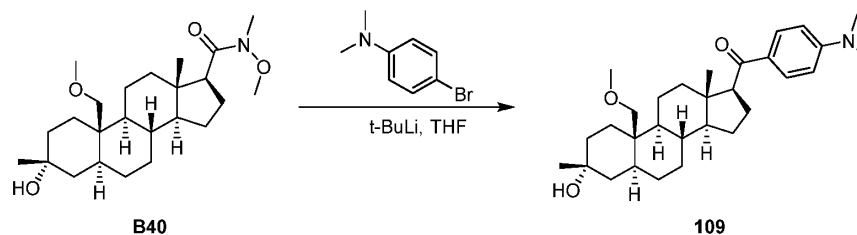
Ejemplo 108. Síntesis de compuesto 108.



A una solución bajo agitación de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno (127 mg, 0,528 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 807 μl, 1,05 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N₂. Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B30 (50 mg, 0,132 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150 30 mm 4 μm, gradiente: 90-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 108 (49,1 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 3,44 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 3H), 1,55 - 1,41 (m, 6H), 1,40 - 1,22 (m, 9H), 1,20 - 1,13 (m, 5H), 1,04 - 0,91 (m, 1H), 0,83 - 0,74 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). CL-EM R_t=1,342 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₈H₃₈F₃O₃ [M+H]⁺: 479,3, observado: 461 [M-H₂O]⁺.

Ejemplo 109. Síntesis de compuesto 109.

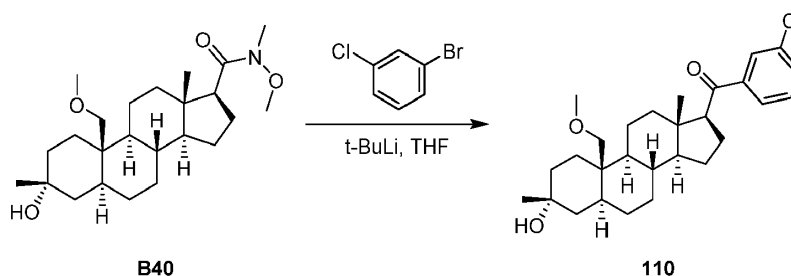


5 A una solución bajo agitación de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (78,4 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μ l, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 μm , gradiente: 83-88% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 109 (26,3 mg) en forma de un sólido.

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,06 (s, 6H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 3H), 1,54 - 1,44 (m, 7H), 1,42 - 1,27 (m, 5H), 1,27 - 1,16 (m, 5H), 1,15 - 0,93 (m, 3H), 0,86 - 0,78 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM Rt=2,113 min en 3,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468, observado: 468.

15

Ejemplo 110. Síntesis de compuesto 110.



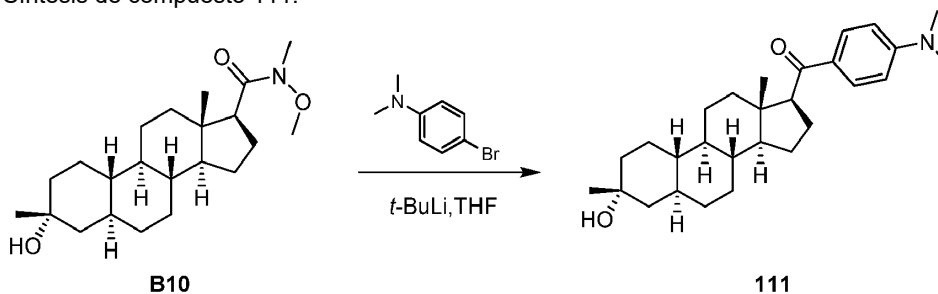
20 A una solución bajo agitación de 1-bromo-3-clorobenceno (75 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μ l, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 μm , gradiente: 88-93% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 110 (10,3 mg) en forma de un sólido.

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,83 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 4H), 1,52 - 1,42 (m, 5H), 1,38 - 1,25 (m, 6H), 1,25 - 1,21 (m, 5H), 1,15 - 0,98 (m, 3H), 0,85 - 0,75 (m, 1H), 0,61 (s, 3H). CL-EM Rt=3,113 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459,3, observado: 441 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

30

35

Ejemplo 111. Síntesis de compuesto 111.

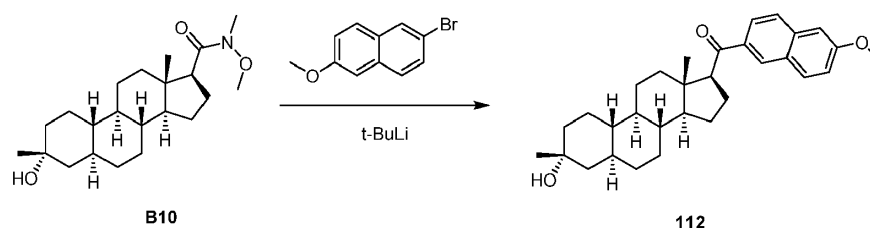


40 A una solución bajo agitación de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (110 mg, 0,550 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 838 μ l, 1,09 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a

gota una solución de B10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150 25 10 μm, gradiente: 59-84% de B (A=HCl al 0,1%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 111 (20 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.71 - 1.48 (m, 9H), 1.45 - 1.24 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.15 - 0.93 (m, 6H), 0.78 - 0.64 (m, 2H), 0.61 (s, 3H). CL-EM Rt=1,189 min en 2,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺: 424, observado: 424.

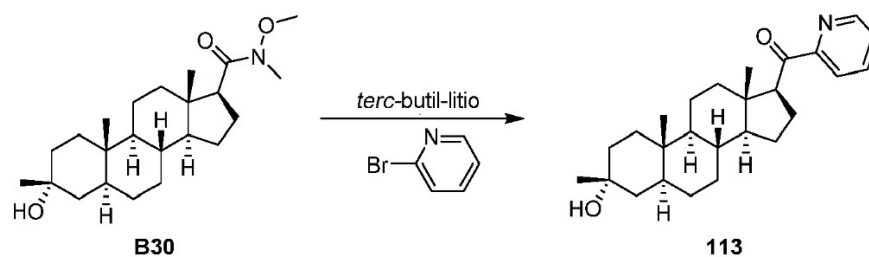
Ejemplo 112. Síntesis de compuesto 112.



A una solución de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (488 mg, 2,06 mmoles) en THF (3 ml) se añadió terc-butil-litio (2,85 ml, 1,3 M) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de A10 (150 mg, 0,4126 mmoles) en THF (1 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se desactivó con sol. sat. de NH₄Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (30 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm; Condición: agua (HCl al 0,05%)-ACN; Gradiente: 90%-95% de B; gradiente Tiempo (min): 10; Caudal (ml/min): 25), proporcionando 112 (64,2 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,57-2,39 (m, 1H), 1,84-1,59 (m, 7H), 1,45-1,24 (m, 7H), 1,20-0,93 (m, 10H), 0,82-0,57 (m, 5H). CL-EM Rt=1,096 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para C₃₁H₄₁O₃ [M+H]⁺: 461, observado: 461.

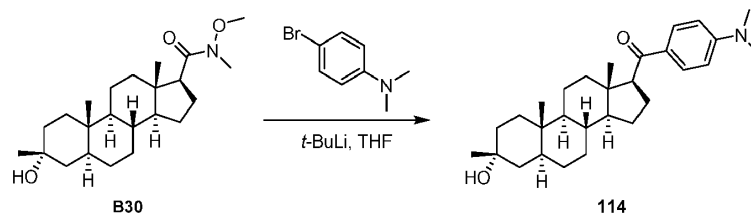
Ejemplo 113. Síntesis de compuesto 113.



A una solución de 2-bromopiridina (165 mg, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,45 ml) a -68°C. La mezcla se agitó a -68°C durante 1 h. Se añadió gota a gota B30 (80 mg, 211 μmoles) en THF (5 ml) a -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La CL-EM mostró que se había completado la reacción. La reacción se desactivó con NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ, gradiente: 91-100%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 113 (15 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67-8,66 (m, 1H), 7,95-7,93 (m, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 3H), 1,47-1,18 (m, 22H), 1,12-0,92 (m, 1H), 0,78-0,75 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). CL-EM Rt=1,299 min en 2 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₆H₃₈NO₂ [M+H]⁺: 396, observado: 396.

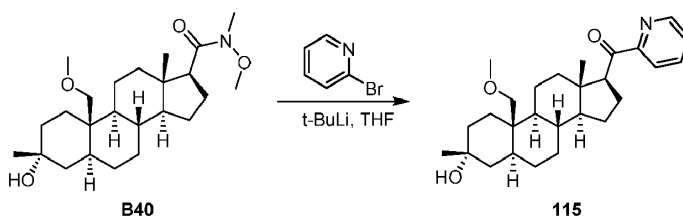
Ejemplo 114. Síntesis de compuesto 114.



5 A una solución de 4-bromo-N,N-dimetilanilina (210 mg, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,45 ml) a -68°C . La mezcla se agitó a -68°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de B30 (80 mg, 211 μmoles) en THF (5 ml) a -68°C . La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La CL-EM mostró que se había completado la reacción. La reacción se desactivó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ , gradiente: 92-98%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 114 (57,2 mg) en forma de un sólido.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 1,79 - 1,66 (m, 4H), 1,51 - 1,09 (m, 19H), 1,07 - 0,69 (m, 5H), 0,60 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,032$ min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438, observado: 438.

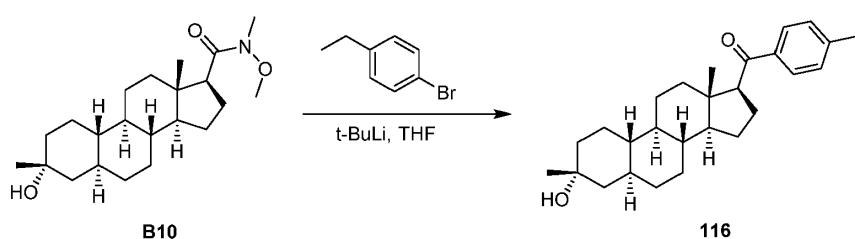
15 Ejemplo 115. Síntesis de compuesto 115.



20 A una solución bajo agitación de 2-bromopiridina (61,9 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μl , 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N_2 . Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota una solución de B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora y después la mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 μm , gradiente: 83-88% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo 115 (36,3 mg) en forma de un sólido.

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,67 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,68 (m, 4H), 1,54 - 1,44 (m, 5H), 1,44 - 1,26 (m, 6H), 1,25 - 1,13 (m, 5H), 1,12 - 0,96 (m, 3H), 0,85 - 0,75 (m, 1H), 0,64 (s, 3H). CL-EM $R_t=3,208$ min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426, observado: 426.

35 Ejemplo 116. Síntesis de compuesto 116.

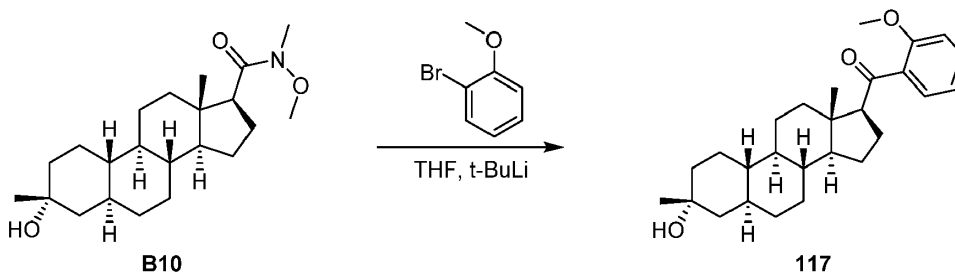


40 A una solución de 1-bromo-4-etilbenceno (381 mg, 2,06 mmoles) en THF (3 ml) se añadió terc-butil-litio (2,85 ml, 1,3 M en THF) a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h. Se añadió una solución de B10 (150 mg, 0,4126 mmoles) en THF (1 ml) a -70°C y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se desactivó con una solución sat. de NH_4Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (30 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; condición: agua (HCl al 0,05%-ACN; gradiente: 90%-95% de B; gradiente Tiempo (min): 10; caudal (ml/min): 25), proporcionando 116 (84,4 mg) en forma de un sólido.

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,70 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,50-2,26 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 6H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,45-0,85 (m, 20H), 0,77-0,57 (m, 5H). CL-EM Rt=1,090 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₁O₂ [M+H]⁺: 409, observado: 409.

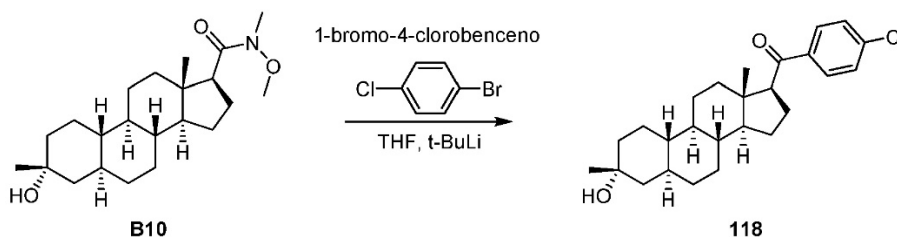
5 Ejemplo 117. Síntesis de compuesto 117.



10 A una solución de 1-bromo-2-metoxibenceno (256 mg, 1,37 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,90 ml, 2,47 mmoles) a -68°C. La mezcla se agitó a -68°C durante 1 hora. Se añadió B10 (100 mg, 275 μmoles) en THF (5 ml) gota a gota -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm, gradiente: 90-98%,
 15 condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 117 (27,7 mg) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,49 (m, 7H), 1,36 - 1,21 (m, 5H), 1,19 (s, 3H), 1,16 - 0,83 (m, 7H), 0,70 - 0,56 (m, 5H). CL-EM Rt=1,283 min en 2 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₇H₃₉O₃ [M+H]⁺: 411, observado: 411.

20

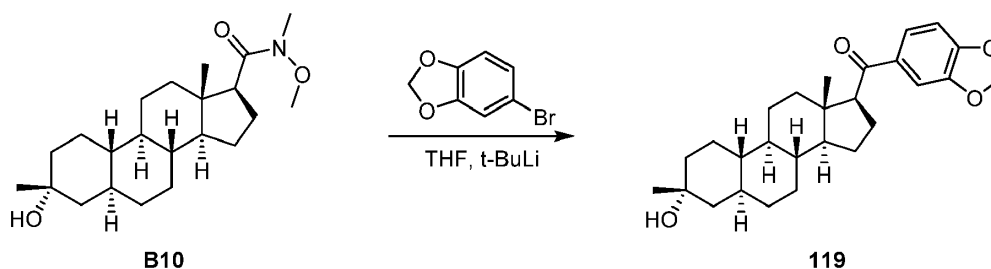
Ejemplo 118. Síntesis de compuesto 118.



25 A una solución de 1-bromo-4-clorobenceno (275 mg, 1,37 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,90 ml, 2,47 mmoles) a -68°C. La mezcla se agitó a -68°C durante 1 hora. Se añadió B10 (100 mg, 275 μmoles) en THF (5 ml) gota a gota -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm, gradiente: 90-98%,
 30 condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 118 (27,4 mg) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 5H), 1,64 - 1,61 (m, 1H), 1,55 - 1,56 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,35 - 1,32 (m, 6H), 1,22 - 0,85 (m, 10H), 0,78 - 0,57 (m, 5H). CL-EM Rt=1,411 min en 2 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₆H₃₆ClO₂ [M+H]⁺: 415, observado: 415.

35

Ejemplo 119. Síntesis de compuesto 119.

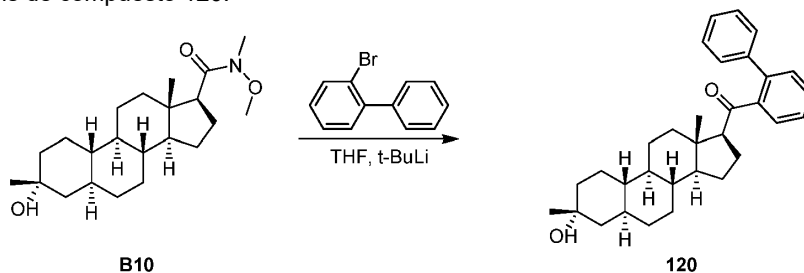


40

A una solución de 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol (275 mg, 1,37 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,90 ml,

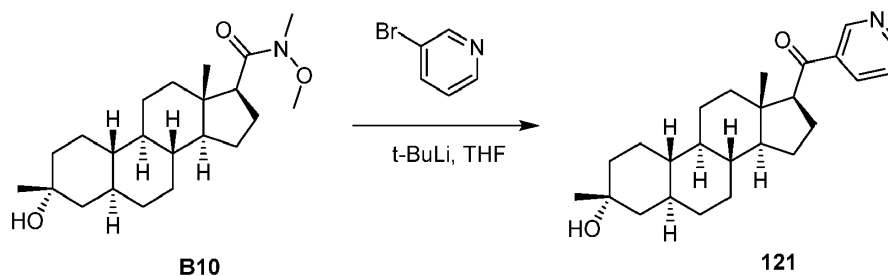
2,47 mmoles) a -68°C . La mezcla se agitó a -68°C durante 1 h. Se añadió gota a gota B10 (100 mg, 275 μmoles) en THF (5 ml) a -68°C . La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , gradiente: 90-98%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 119 (41,2 mg) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (dd, $J = 1,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 1,79 - 1,61 (m, 6H), 1,52-1,54 (m, 1H), 1,44-1,48 (m, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 5H), 1,22 - 1,16 (m, 4H), 1,16 - 0,92 (m, 6H), 0,60 (m, 5H). CL-EM Rt=1,293 min en 2 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425, observado: 425.

Ejemplo 120. Síntesis de compuesto 120.



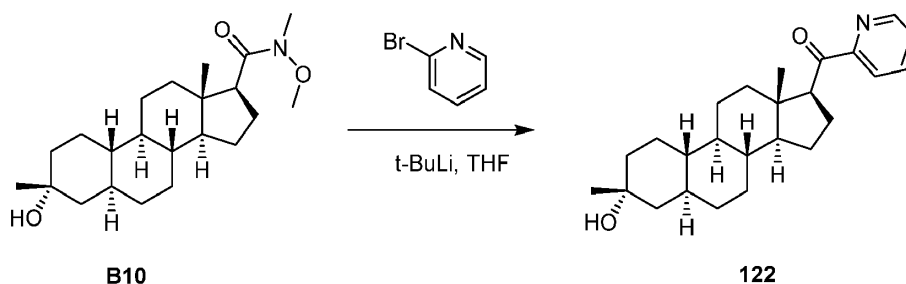
A una solución de 2-bromo-1,1'-bifenilo (319 mg, 1,37 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,90 ml, 2,47 mmoles) a -68°C . La mezcla se agitó a -68°C durante 1 hora. Se añadió B10 (100 mg, 275 μmoles) en THF (5 ml) gota a gota -68°C . La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , gradiente: 90-98%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 120 (30,7 mg) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 - 7,30 (m, 9H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,54 - 1,39 (m, 6H), 1,34 - 1,19 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,15 - 0,63 (m, 13H), 0,62 - 0,44 (m, 5H). CL-EM Rt=1,099 min en 2 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457, observado: 457.

Ejemplo 121. Síntesis de compuesto 121.



A una solución de 3-bromopiridina (325 mg, 2,06 mmoles) en THF (3 ml) se añadió terc-butil-litio (2,85 ml, 1,3 M en THF) a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de B10 (150 mg, 0,4126 mmoles) en THF (1 ml) a -70°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se desactivó con sol. sat. de NH_4Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (30 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ ; Condición: agua (HCl al 0,05)-CAN; gradiente: 60%-90% de B; tiempo de gradiente (min): 10; 100% de B tiempo de mantenimiento (min): 4; caudal (ml/min): 25), proporcionando 121 (68 mg) en forma de un sólido. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 5,0, 8,0$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 1,87-1,61 (m, 7H), 1,55-1,44 (m, 3H), 1,37-0,98 (m, 13H), 0,83-0,59 (m, 5H). CL-EM Rt=0,881 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382, observado: 382.

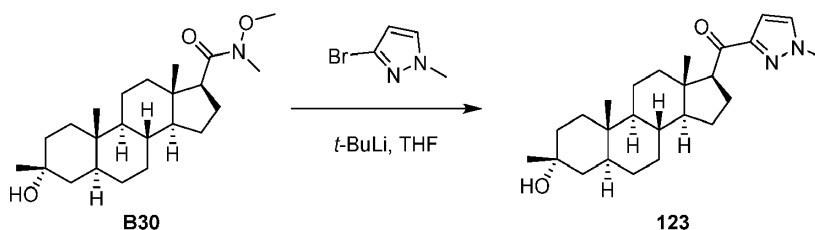
Ejemplo 122. Síntesis de compuesto 122.



5 A una solución de 2-bromopiridina (325 mg, 2,06 mmoles) en THF (3 ml) se añadió terc-butil-litio (2,85 ml, 1,3 M en THF) a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h. Se añadió una solución de B10 (150 mg, 0,4126 mmoles) en THF (1 ml) a -70°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se desactivó con sol. sat. de NH_4Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (30 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; condición: agua (HCl al 0,05%)-ACN; gradiente: 90%-95% de B; tiempo de gradiente

10 (min): 10; caudal (ml/min): 25), proporcionando 122 (17,7 mg) en forma de un sólido.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68-8,64 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 4,20 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,39-2,24 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 7H), 1,52-1,25 (m, 6H), 1,21-0,85 (m, 11H), 0,78-0,56 (m, 5H). CL-EM Rt=0,998 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 382, observado: 382.

15 Ejemplo 123. Síntesis de compuesto 123.

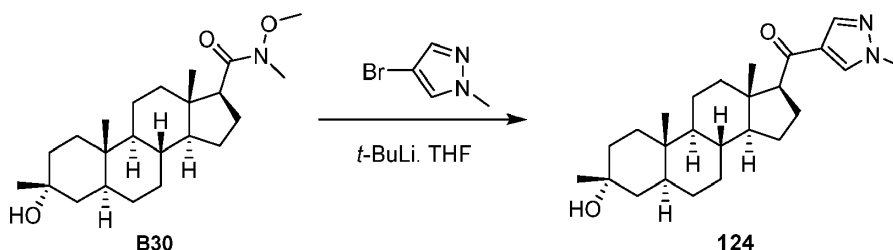


20 A una solución de 3-bromo-1-metil-1H-pirazol (169 mg, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,45 ml) a -68°C . La mezcla se agitó a -68°C durante 1 h. Se añadió gota a gota B30 (80 mg, 211 μmoles) en THF (5 ml) a -68°C . La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ , gradiente: 92-98%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 123 (6,4 mg) en forma de un sólido.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,34 (m, 1H), 6,75 - 6,74 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 3H), 1,56 - 1,09 (m, 19H), 1,07 - 0,91 (m, 1H), 0,89 - 0,69 (m, 4H), 0,65 (s, 3H). CL-EM Rt=0,956 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399, observado: 399.

30

Ejemplo 124. Síntesis de compuesto 124.

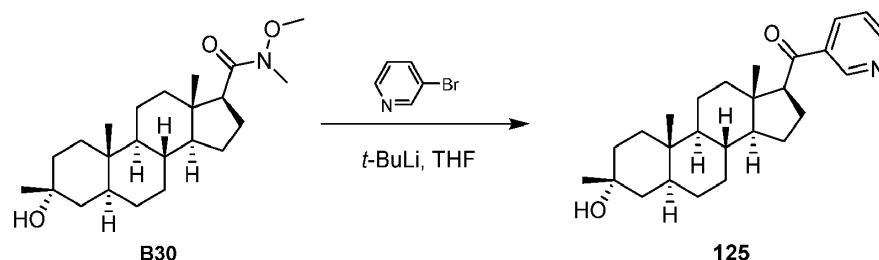


35 A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (169 mg, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,45 ml) a -68°C . La mezcla se agitó a -68°C durante 1 hora. Se añadió B30 (80 mg, 211 μmoles) en THF (5 ml) gota a gota a -68°C . La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ , gradiente: 92-98%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 124 (23 mg) en forma de un sólido.

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 5H), 1.55 - 1.11 (m, 21H), 1.06 - 0.91 (m, 1H), 0.85 - 0.69 (m, 4H), 0.62 (s, 3H). CL-EM Rt=1,124 min en 2 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₅H₃₉N₂O₂ [M+H]⁺: 399, observado: 399.

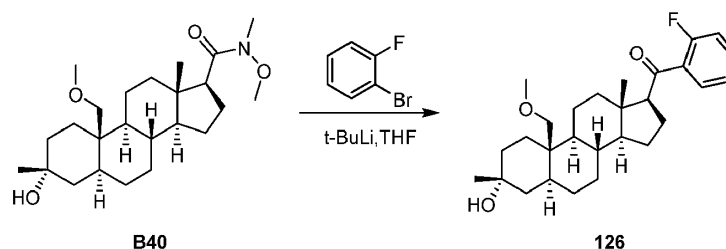
5 Ejemplo 125. Síntesis de compuesto 125.



10 A una solución de 3-bromopiridina (206 mg, 1,31 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,82 ml) a -68°C. La mezcla se agitó a -68°C durante 1 hora. Se añadió B30 (100 mg, 264 μmoles) en THF (5 ml) gota a gota -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ, gradiente: 92-98%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 125 (7,4 mg) en forma de un sólido.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25-9,15 (m, 1H), 8,85-8,70 (m, 1H), 8,25-2,15 (m, 1H), 7,55-7,40 (m, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 2,51 - 2,36 (m, 1H), 1,93 - 1,62 (m, 11H), 1,56 - 1,08 (m, 26H), 1,07 - 0,65 (m, 7H), 0,60 (s, 3H). CL-EM Rt=0,903 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para C₂₆H₃₈NO₂ [M+H]⁺: 396, observado: 396.

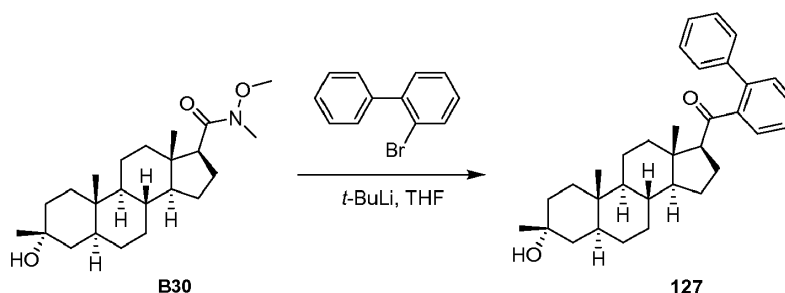
20 Ejemplo 126. Síntesis de compuesto 126.



25 A una solución bajo agitación de 1-bromo-2-fluorobenceno (68,5 mg, 0,392 mmoles) en 3 ml de THF se añadió terc-butil-litio (1,3 M, 587 μl, 0,764 mmoles) gota a gota a -65°C bajo N₂. Tras agitar a -65°C durante 2 h, se añadió gota a gota B40 (80 mg, 0,196 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 μm, gradiente: 85-90% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 30 ml/min), obteniendo 126 (19,4 mg) en forma de un sólido.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,51 (dt, J = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 10,8 Hz, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,94 (td, J = 3,5, 13,1 Hz, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 4H), 1,51 - 1,41 (m, 6H), 1,34 - 1,16 (m, 10H), 1,15 - 0,90 (m, 3H), 0,82 - 0,71 (m, 1H), 0,62 (s, 3H). CL-EM Rt=2,809 min en 4,0 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₀FO₃ [M+H]⁺: 443,3, observado: 425 [M-H₂O]⁺.

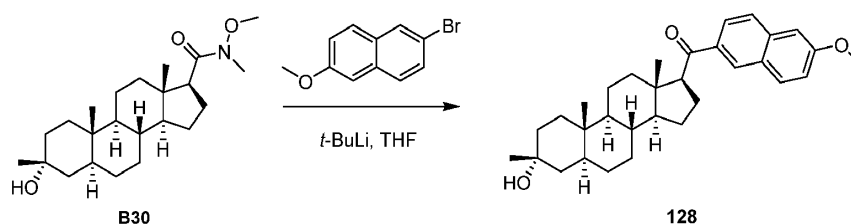
40 Ejemplo 127. Síntesis de compuesto 127.



A una solución de 2-bromo-1,1'-bifenilo (244 mg, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,45 ml) a -68°C. La mezcla se agitó a -68°C durante 1 h. Se añadió gota a gota B30 (80 mg, 211 μ moles) en THF (5 ml) a -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ , gradiente: 91-100%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 127 (27,3 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 - 7,30 (m, 9H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,50 - 0,62 (m, 27H), 0,56 (m, 4H). CL-EM $R_t=1,473$ min en 2 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 471, observado: 471.

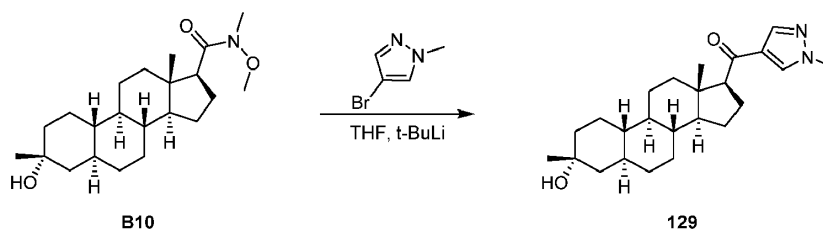
15 Ejemplo 128. Síntesis de compuesto 128.



A una solución de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (248 mg, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,45 ml) a -68°C. La mezcla se agitó a -68°C durante 1 h. Se añadió gota a gota B30 (80 mg, 211 μ moles) en THF (5 ml) a -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ , gradiente: 92-98%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 128 (42,9 mg) en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 1,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 3H), 1,50 - 1,17 (m, 19H), 1,16 - 0,93 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,63 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,100$ min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475, observado: 475.

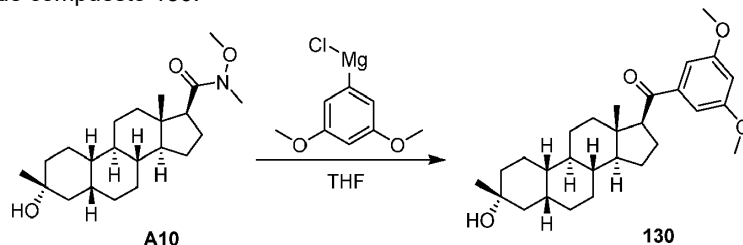
35 Ejemplo 129. Síntesis de compuesto 129.



A una solución de (220 mg, 1,37 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,90 ml, 2,47 mmoles) a -68°C. La mezcla se agitó a -68°C durante 1 hora. Se añadió B10 (100 mg, 275 μ moles) en THF (5 ml) gota a gota -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μ m, gradiente: 90-98%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 129 (25,9 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,02 (t, J=8,9 Hz, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 1,81 - 1,62 (m, 8H), 1,61 - 1,55 (m, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 5H), 1,20 (s, 3H), 1,18-0,95 (m, 6H), 0,80 - 0,60 (m, 5H). CL-EM Rt=1,058 min en 2 min de cromatografía, 30-90 AB, EM IEP calc. para C₂₄H₃₇N₂O₂ [M+H]⁺: 385, observado: 385.

5 Ejemplo 130. Síntesis de compuesto 130.

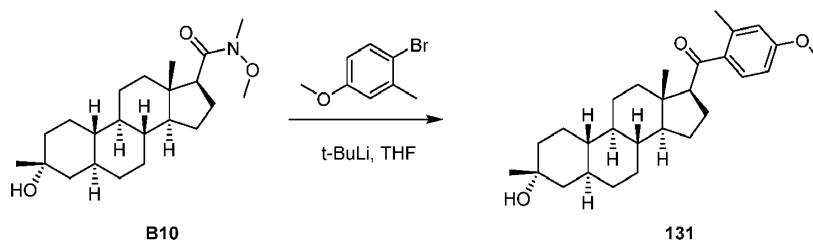


A una solución de A10 (100 mg, 0,275 mmoles) en THF (3 ml) se añadió cloruro de (3,5-dimetoxifenil)magnesio (2,75 ml, 1 M en THF). La mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h y después a la mezcla se añadió solución aq. sat. de NH₄Cl (5 ml). La fase orgánica se extrajo con DCM (5 ml x 2), se lavó con sol. aq. sat. de NaCl (8 ml x 2), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep., proporcionando 130 (19 mg) en forma de un sólido.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 6,62 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,42 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,49-2,33 (m, 1H), 1,86-1,58 (m, 7H), 1,52-1,27 (m, 13H), 1,26 (s, 3H), 1,20-0,85 (m, 3H), 0,61 (s, 3H). CL-EM Rt=1,427 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₁O₄ [M+H]⁺: 441,3, observado: 423 [M-H₂O]⁺.

15

Ejemplo 131. Síntesis de compuesto 131.



20 A una solución de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (414 mg, 2,06 mmoles) en THF (3 ml) se añadió terc-butil-litio (2,85 ml, 1,3 M en THF) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h. Se añadió una solución de B10 (150 mg, 0,4126 mmoles) en THF (1 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La CCF mostró que se había consumido el material de partida y que se produjeron nuevas manchas. La mezcla se desactivó con una solución sat. de NH₄Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3), se lavó con solución hipersalina (30 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto, que se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm; Condición: agua (HCl al 0,05%)-ACN; Gradiente: 90%-95% de B; gradiente Tiempo (min): 10; Caudal (ml/min): 25), proporcionando 131 (26 mg) en forma de un sólido.

25

25

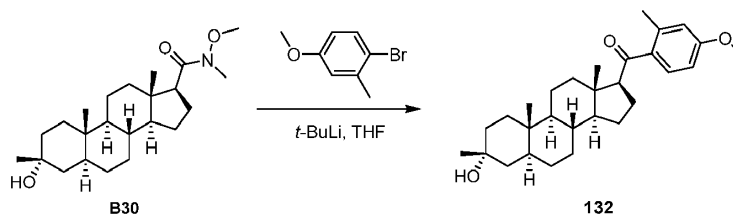
25

25

25

30

Ejemplo 132. Síntesis de compuesto 132.



35

35

35

35

35

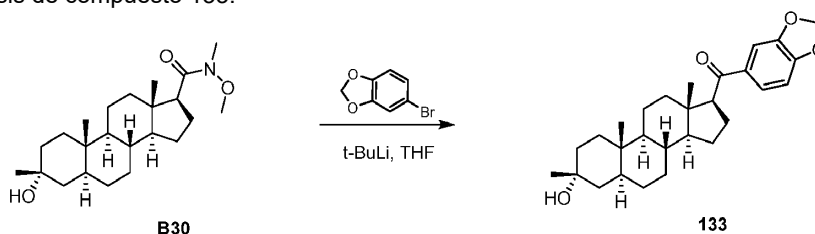
40

A una solución de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (211 mg, 1,05 mmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,45 ml) a -68°C. La mezcla se agitó a -68°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de B30 (80 mg, 211 μmoles) en THF (5 ml) a -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ, gradiente: 91-100%, condición: (Agua (HCl al 0,05)-ACN), caudal: 25 ml/min), proporcionando 132 (29,3 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,33 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 - 2,32 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 4H), 1,52 - 1,31 (m, 9H), 1,30-1,06 (m, 14H), 1,04 - 0,87 (m, 1H), 0,79 - 0,67 (m, 4H), 0,61 (s, 3H). CL-EM *R*_t=1,066 min en 2 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para C₂₉H₄₃O₃ [M+H]⁺: 439, observado: 439.

5

Ejemplo 133. Síntesis de compuesto 133.



A una solución de 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol (158 mg, 789 μmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,09 ml) a -68°C. Tras agitar a -68°C durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de B30 (60 mg, 158 μmoles) en THF (5 ml) a -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ, gradiente: 80-95% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min), y se liofilizaron, proporcionando 133 (14,9 mg) en forma de un sólido.

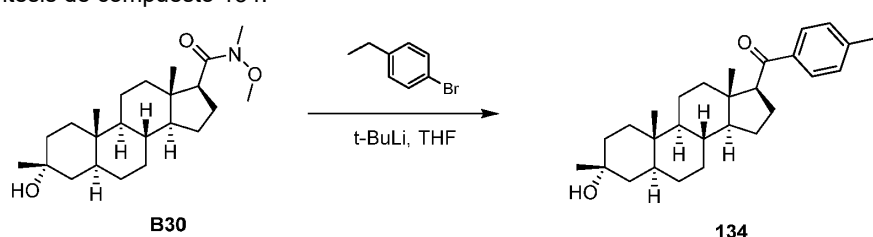
10

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,58 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 1,74 - 1,58 (m, 3H), 1,55 - 1,39 (m, 3H), 1,36 - 1,00 (m, 17H), 0,98 - 0,84 (m, 1H), 0,78 - 0,61 (m, 4H), 0,47 (s, 3H). CL-EM *R*_t=1,033 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para C₂₈H₄₀O₄ [M+H]⁺: 439, observado: 439.

20

Ejemplo 134. Síntesis de compuesto 134.



25

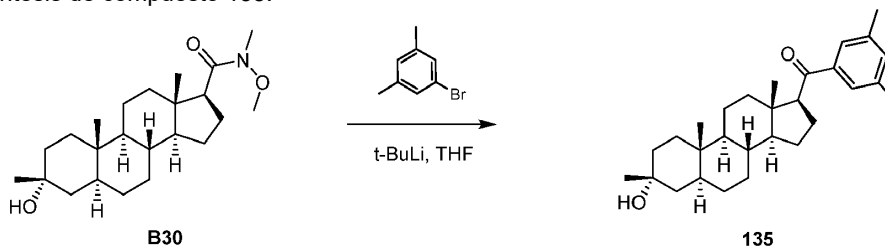
A una solución de 1-bromo-4-etilbenceno (146 mg, 789 μmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,09 ml) a -68°C. Tras agitar a -68°C durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de B30 (60 mg, 158 μmoles) en THF (5 ml) a -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción se había completado. La reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ, gradiente: 95-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min), y se liofilizaron, proporcionando 134 (23,3 mg) en forma de un sólido.

30

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,63 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,67 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,76 - 1,60 (m, 3H), 1,52-1,31 (m, 7H), 1,27 - 1,10 (m, 11H), 1,08 - 0,88 (m, 5H), 0,76 - 0,60 (m, 4H), 0,48 (s, 3H). CL-EM *R*_t=1,115 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para C₂₉H₄₄O₂ [M+H]⁺: 423, observado: 423.

Ejemplo 135. Síntesis de compuesto 135.



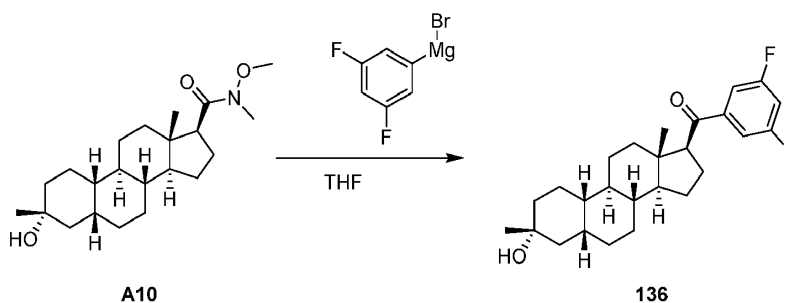
40

A una solución de 1-bromo-3,5-dimetilbenceno (146 mg, 789 μmoles) en THF (5 ml) se añadió terc-butil-litio (1,09 ml) a -68°C. Tras agitar a -68°C durante 1 h, se añadió gota a gota B30 (60 mg, 158 μmoles) en THF (5 ml) a -68°C. La reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10

ml x 2). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ , gradiente: 95-100%, condición: (HCl al 0,05%-ACN), caudal: 25 ml/min), y se liofilizaron, proporcionando 135 (27,6 mg) en forma de un sólido.

5 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,61 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 3H), 1,55 - 0,80 (m, 21H), 0,77 - 0,61 (m, 4H), 0,48 (s, 3H). CL-EM $R_t=1,113$ min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, EM IEP calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423, observado: 423.

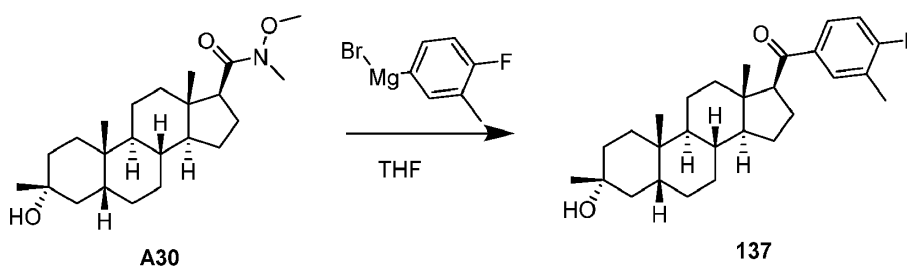
10 Ejemplo 136. Síntesis de compuesto 136.



A una solución bajo agitación de A10 (110 mg, 302 μmoles) en 3 ml de THF se añadió bromuro de (4-trifluorometoxi)fenil)magnesio (0,5 M, 6,02 ml, 3,01 mmoles) gota a gota a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 12 horas, la CL-EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (50 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante separación en HPLC prep. (columna: Boston Green ODS 150*30 5 μ , gradiente: 90-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo (3,5-difluorofenil)((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-

20 dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrén-17-il)metanona (67 mg, 53%) en forma de un sólido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,38 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 6,99 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 3,36 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 5H), 1,63 (d, $J=13,6$ Hz, 2H), 1,26-1,50 (m, 15H), 1,04-1,15 (m, 2H), 0,85-1,02 (m, 2H), 0,61 (s, 3H) CL-EM $R_t=3,219$ min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, pureza 100%, EM IEP calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 417,3; observado: 399,0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

25 Ejemplo 137. Síntesis de compuesto 137.



30 A una solución bajo agitación de A30 (110 mg, 291 μmoles) en 3 ml de THF se añadió bromuro de (4-fluoro-3-metilfenil)magnesio (0,5 M, 5,8 ml, 2,9 mmoles) gota a gota a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 12 horas, la CL-EM mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (50 ml x2), se lavó con solución hipersalina (30 ml x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó al vacío, proporcionando el producto en bruto. La mezcla de reacción se purificó mediante separación en HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm , gradiente: 80-100% de B (A=HCl al 0,05%-ACN, B=acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para la purificación adicional, obteniendo (4-fluoro-3-metilfenil)((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-

35 trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrén-17-il)metanona (52,1 mg, 40,2%) en forma de un sólido. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,76$ (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,04 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 3,44 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 3H), 1,32-1,51 (m, 10H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (br. s., 2H), 1,09-1,18 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 0,91 (s, 3H), 0,58 (s, 3H) CL-EM $R_t=3,430$ min en 4,0 min de cromatografía, 10-80 AB, pureza 95,9%, EM IEP calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426,6; observado: 409,0 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

45 Métodos de ensayo

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden evaluarse utilizando diversos ensayos, algunos ejemplos de los cuales se indican posteriormente.

Inhibición con esteroide de la unión de TBPS

Los ensayos de unión de TBPS utilizando membranas de córtex cerebral 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; Lewin, A.H et al., Mol. Pharmacol. 35, 189-194, 1989).

Brevemente, se extraen rápidamente los córtex tras la decapitación de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con dióxido de carbono (200 a 250 g). Los córtex se homogenizaron en 10 volúmenes de sacarosa 0,32 M helado utilizando un homogenizador de vidrio/Teflon y se centrifugaron a 1500xg durante 10 min a 4°C. Los sobrenadantes resultantes se centrifugaron a 10.000xg durante 20 min a 4°C, obteniendo los pellets P2. Los pellets P2 se suspendieron en tampón de NaCl 200 mM/fosfato de Na-K 50 mM, pH 7,4, y se centrifugaron a 10.000xg durante 10 min a 4°C. Se repitió dos veces este procedimiento de lavado y los pellets se resuspendieron en 10 volúmenes de tampón. Se incubaron alícuotas (100 μl) de las suspensiones de membranas con [³⁵S]-TBPS 3 nM y se disolvieron alícuotas de 5 μl del fármaco de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) (conc. final de 0,5%) 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 estaba comprendida entre 15% y 25%. Tras una incubación de 90 min a temp. Amb., 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. La radioactividad unida a membrana se midió mediante espectrometría de centelleo líquido. El ajuste no lineal a la curva de los datos globales para cada fármaco promedio para cada concentración se llevó a cabo utilizando Prism (GraphPad). Los datos se ajustaron a un modelo de inhibición parcial, y no total, en el caso de que la suma de cuadrados fuese significativamente inferior según la prueba F. De manera similar, los datos se ajustaron a un modelo de inhibición de dos componentes, y no uno de un componente, en el caso de que la suma de cuadrados fuese significativamente inferior según la prueba F. La concentración de compuesto de ensayo que producía 50% de inhibición (IC_{50}) de la unión específica y el grado máximo de inhibición (I_{max}) se determinaron para los experimentos individuales utilizando el mismo modelo para los datos globales y después se calcularon las medias \pm SEM de los experimentos individuales. La picrotoxina sirve de control positivo para estos estudios ya que se ha demostrado que inhibe robustamente la unión de TBPS.

Diversos compuestos se criban, o pueden ser cribados, para determinar su potencial como moduladores de la unión de [³⁵S]-TBPS in vitro. Dichos ensayos se llevan a cabo, o pueden llevarse a cabo, de acuerdo con los procedimientos comentados anteriormente.

Para la Tabla 1, "A" indica una $\text{IC}_{50} < 20$ nM, "B" indica una IC_{50} de 20 nM a 50 nM, "C" indica una $\text{IC}_{50} > 50$ nM a 100 nM, y "D" indica $\text{IC}_{50} > 100$ nM.

Tabla 1.

| Compuesto | Desplazam. de radioligando ³⁵ S-TBPS (IC_{50}) |
|-----------|--|
| 1 | A |

| | |
|----------|---|
| 2 | D |
| 3 | D |
| 4 | B |
| 5 | B |

Tabla 1 (continuación)

| | |
|-----|---|
| 6 | D |
| 7 | C |
| 8 | D |
| 9 | B |
| 10 | A |
| 11 | B |
| 12 | B |
| 130 | B |
| 24 | A |
| 23 | C |
| 28 | B |
| 27 | B |
| 26 | B |
| 48 | B |
| 15 | B |
| 18 | C |
| 21 | D |
| 17 | C |
| 20 | C |
| 25 | B |
| 19 | C |
| 16 | A |
| 13 | D |
| 22 | C |

| | |
|----|---|
| 14 | C |
| 39 | C |
| 38 | C |
| 37 | C |
| 36 | C |
| 45 | D |
| 35 | A |
| 41 | B |
| 44 | C |
| 49 | A |
| 29 | D |
| 34 | A |
| 47 | B |
| 33 | D |
| 32 | B |
| 31 | C |
| 30 | D |
| 43 | B |
| 46 | D |
| 40 | B |
| 42 | A |
| 59 | C |
| 58 | C |
| 56 | B |

Tabla 1 (continuación)

| | |
|----|---|
| 55 | B |
| 54 | C |
| 53 | D |
| 52 | B |
| 51 | C |
| 50 | D |
| 64 | D |
| 68 | D |
| 63 | C |
| 60 | D |
| 62 | D |
| 61 | D |
| 74 | B |
| 73 | C |
| 86 | B |
| 89 | C |
| 72 | B |
| 85 | D |
| 84 | D |
| 83 | B |
| 88 | D |
| 70 | C |
| 71 | D |
| 87 | D |

| | |
|-----|---|
| 75 | D |
| 82 | D |
| 81 | D |
| 80 | D |
| 79 | D |
| 78 | D |
| 77 | D |
| 76 | D |
| 101 | D |
| 133 | D |
| 134 | D |
| 135 | D |
| 98 | D |
| 108 | D |
| 111 | D |
| 99 | D |
| 100 | D |
| 107 | C |
| 106 | D |
| 105 | D |
| 110 | C |
| 102 | C |
| 104 | D |
| 109 | D |

Tabla 1 (continuación)

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 92 | D | 128 | D |
| 103 | D | 127 | D |
| 97 | D | 132 | D |
| 91 | D | 113 | D |
| 96 | D | 125 | B |
| 95 | D | 124 | C |
| 94 | C | 123 | D |
| 93 | C | 136 | B |
| 115 | D | 137 | B |
| 114 | D | | |

5 *Electrofisiología de pinza de parche de receptores GABA_A $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y $\alpha_4\beta_3\delta$ recombinantes*

La electrofisiología celular fue utilizada para medir las propiedades farmacológicas de los moduladores del receptor GABA_A por los presentes inventores en sistemas celulares heterólogos. Se sometió a ensayo cada compuesto para su capacidad de afectar a las corrientes mediadas por GABA a la dosis de agonista submáxima (EC₂₀ de GABA=2 μ M). Se transfectaron establemente células LTK con las subunidades $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ del receptor de GABA y se transfectaron transitoriamente células CHO con las subunidades $\alpha_4\beta_3\delta$ mediante el método de lipofectamina. Las células se subcultivaron a una confluencia de aproximadamente 50% a 80% y después se sembraron en placas de cultivo estériles de 35 mm que contenían 2 ml de medio de cultivo completo sin antibióticos ni antimicóticos. Se acoplaron eléctricamente agregados confluyentes de células (Pritchett et al., Science 242:1306-1308, 1988). Debido a que las respuestas en células distantes no están sometidas a un pinzado de voltaje adecuado y debido a la incertidumbre respecto al grado de acoplamiento (Verdoorn et al., Neuron 4, 919-928, 1990), las células se cultivan a una densidad que permite el registro de células individuales (sin conexiones visibles con otras células).

Se midieron corrientes de células completas con amplificadores HEKA EPC-10 utilizando el software PatchMaster o mediante la utilización de la plataforma de alto rendimiento QPatch (Sophion). La solución de baño para todos los experimentos contenía (en mM): NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, D-glucosa 10 mM, pH (NaOH) 7,4. En algunos casos, se añadió además Cremohor al 0,005%. La solución intracelular (pipeta) contenía: KC1 130 mM, MgCl₂ 1 mM, Mg-ATP 5mM, HEPES 10 mM, EGTA 5mM, pH 7,2. Durante los experimentos, las células y las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente (19°C a 30°C). Para los registros manuales de pinza de parche, las placas de cultivo celular se colocaron en la pletina del microscopio y se perfundieron continuamente (1 ml/min) con solución de baño. Tras la formación del sello Gigaohm entre los electrodos de parche y la célula (intervalo de resistencia de pipeta: 2,5 M Ω - 6,0 M Ω ; intervalo de resistencias del sello: >1 G Ω), la membrana celular a través de la punta de pipeta se rompió para garantizar el acceso eléctrico al interior de la célula (configuración de parche de células completa). Para los experimentos con el sistema QPatch, las células se transfirieron en forma de suspensión al sistema QPatch en la solución de baño y se llevaron a cabo registros automáticos de células completas.

Se fijó el voltaje de las células en un potencial de fijación de -80 mV. Para el análisis de los artículos de ensayo, se estimularon los receptores de GABA con GABA 2 μ M tras la preincubación secuencial con concentraciones crecientes del artículo de ensayo. La duración de la preincubación fue de 30 s y la duración del estímulo de GABA, de 2 s. Los artículos de ensayo se disolvieron en DMSO para formar las soluciones patrón (10 mM). Los artículos de ensayo se diluyeron a 0,01, 0,1, 1 y 10 μ M en solución de baño. Todas las concentraciones de los artículos de ensayo se sometieron a ensayo con cada célula. Se definió la potenciación relativa en porcentaje como la amplitud pico en respuesta a la EC₂₀ de GABA en presencia del artículo de ensayo dividido por la amplitud pico en respuesta a la EC₂₀ de GABA solo, multiplicado por 100.

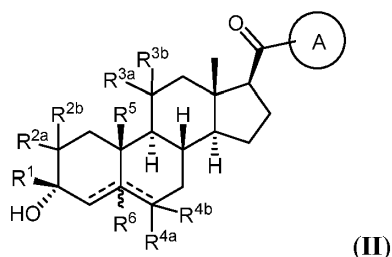
Tabla 2. Evaluación electrofisiológica de los compuestos ejemplares en GABA_A-R.

| Nombre | GABA ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$) QPatch en Ltk, |
|--------|---|
| | % de eficacia con 10 μ M |
| 1 | C |
| 8 | B |

5 Para la Tabla 2. Receptores GABA_A $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 4\beta 3\delta$ % de eficacia: "A" 10-100, "B" >100-500, "C" >500; D indica que los datos no se encuentran disponibles o no se ha determinado.

REIVINDICACIONES

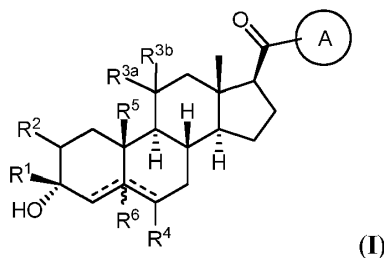
1. Compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en la que:

el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido,
R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido,
cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en el que cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b}, junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,
R^{3a} es hidrógeno, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A3}, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y
R^{3b} es hidrógeno o -N(R^A)C(O)R^{A3}; o
R^{3a} y R^{3b} se unen formando un grupo oxo (=O),
cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno,
R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, o -CH₂OR^{A5}, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,
R⁶ se encuentra ausente o es hidrógeno, y
----- representa un enlace sencillo o doble, en el que
en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y
en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, R⁶ se encuentra ausente.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (I):



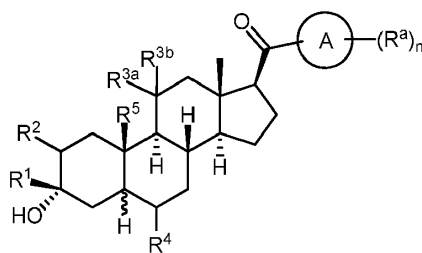
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en la que:

el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido,
R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, o carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido,
R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₆ sustituido o no sustituido, carbociclilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, -N(R^A)(R^B), o -OR^{A2}, en

el que cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B , junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo); R^{A2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, R^{3a} es hidrógeno, $-N(R^A)(R^B)$, o $-OR^{A3}$, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, y R^{3b} es hidrógeno o $-N(R^A)C(O)R^{A3}$, o R^{3a} y R^{3b} se unen formando un grupo oxo ($=O$), R^4 es hidrógeno o halógeno, R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, o $-CH_2OR^{A5}$, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, R^6 se encuentra ausente o es hidrógeno, y ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, R^6 se encuentra ausente.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula (I):

i) un compuesto de fórmula (I-a):



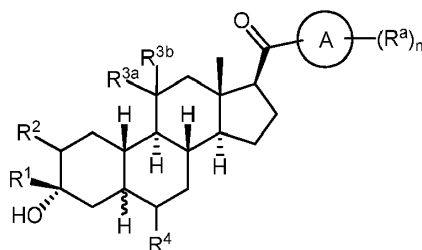
(I-a)

en la que:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, y

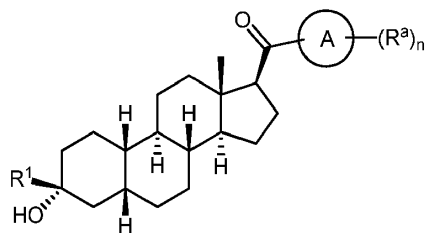
cada R^a es, independientemente, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , $-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^A)C(O)R^{AA}$, $-N(R^A)C(O)OR^{AA}$, $-SR^{AA}$ o $-OR^{AA}$, en el que R^{AA} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, o dos grupos R^a , junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo,

ii) un compuesto de fórmula (I-b):

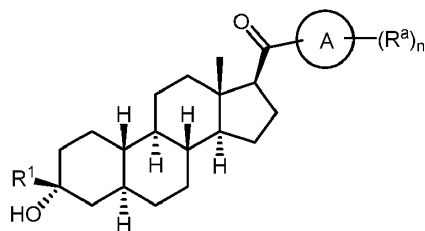


(I-b);

iii) un compuesto de fórmula (I-b-i) o (I-b-ii):

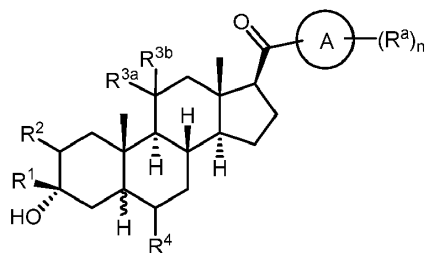


(I-b-i),



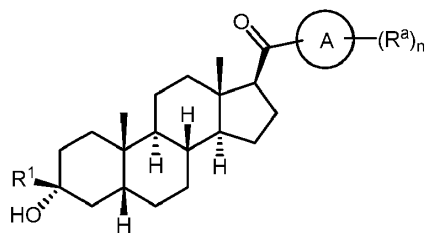
(I-b-ii);

5 iv) un compuesto de fórmula (I-c):

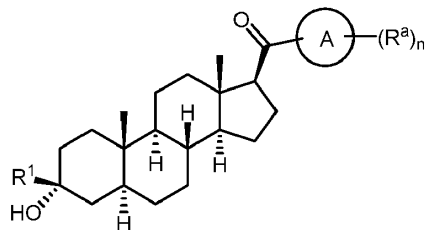


(I-c);

10 v) un compuesto de fórmula (I-c-i) o (I-c-ii):

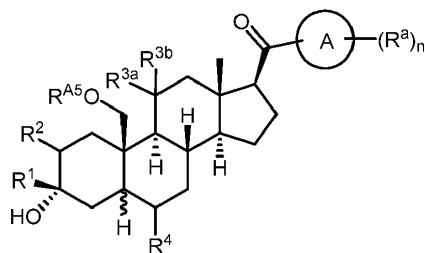


(I-c-i),



(I-c-ii);

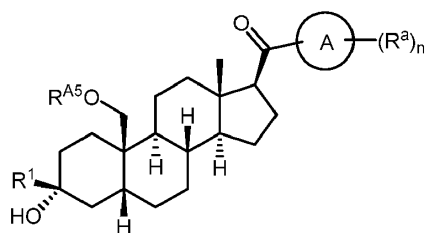
vi) es un compuesto de fórmula (I-d):



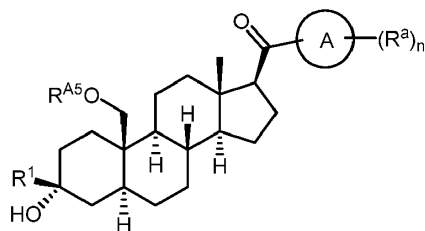
(I-d); or

vii) un compuesto de fórmula (I-d-i) o (I-d-ii):

5



(I-d-i),



(I-d-ii).

10

4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que A es un anillo de 5 a 10 elementos, por ejemplo, fenilo, naftilo, furano, tiofeno, tiazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, o un anillo bicíclico fusionado, por ejemplo, benzofurano, benzimidazol, indol, benzotiazol, o benzotiofeno, y en el que A se une opcionalmente mediante un átomo de carbono.

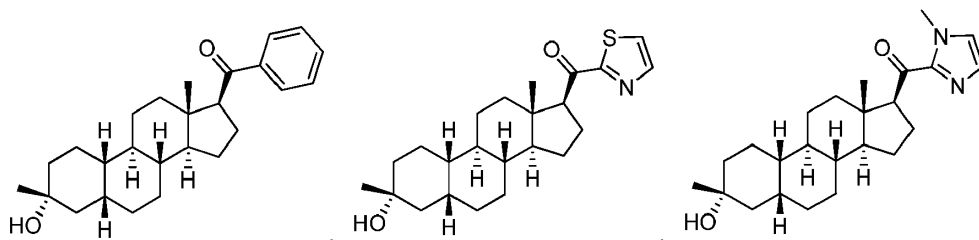
15

5. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, por ejemplo -CH₃.

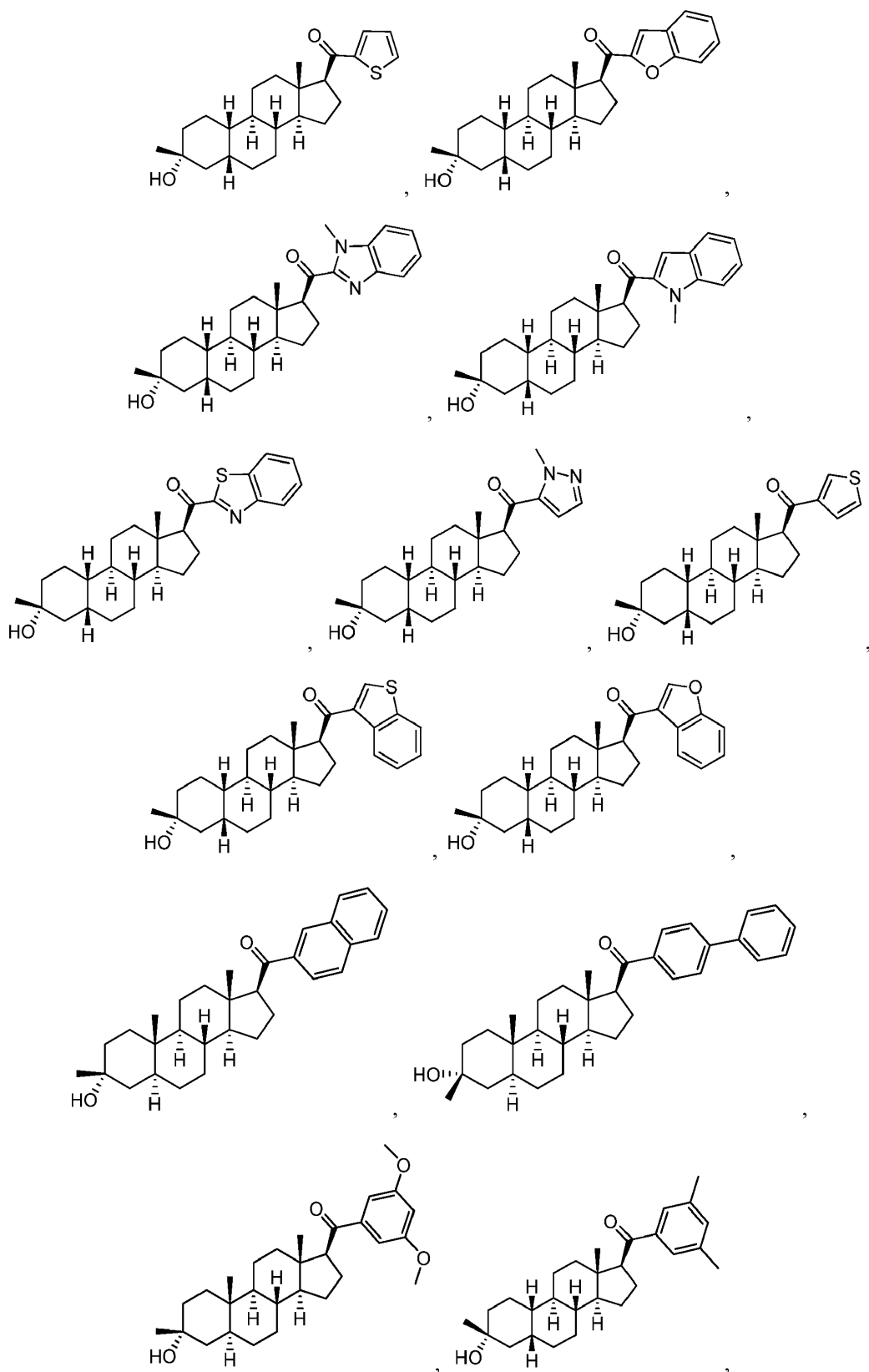
20

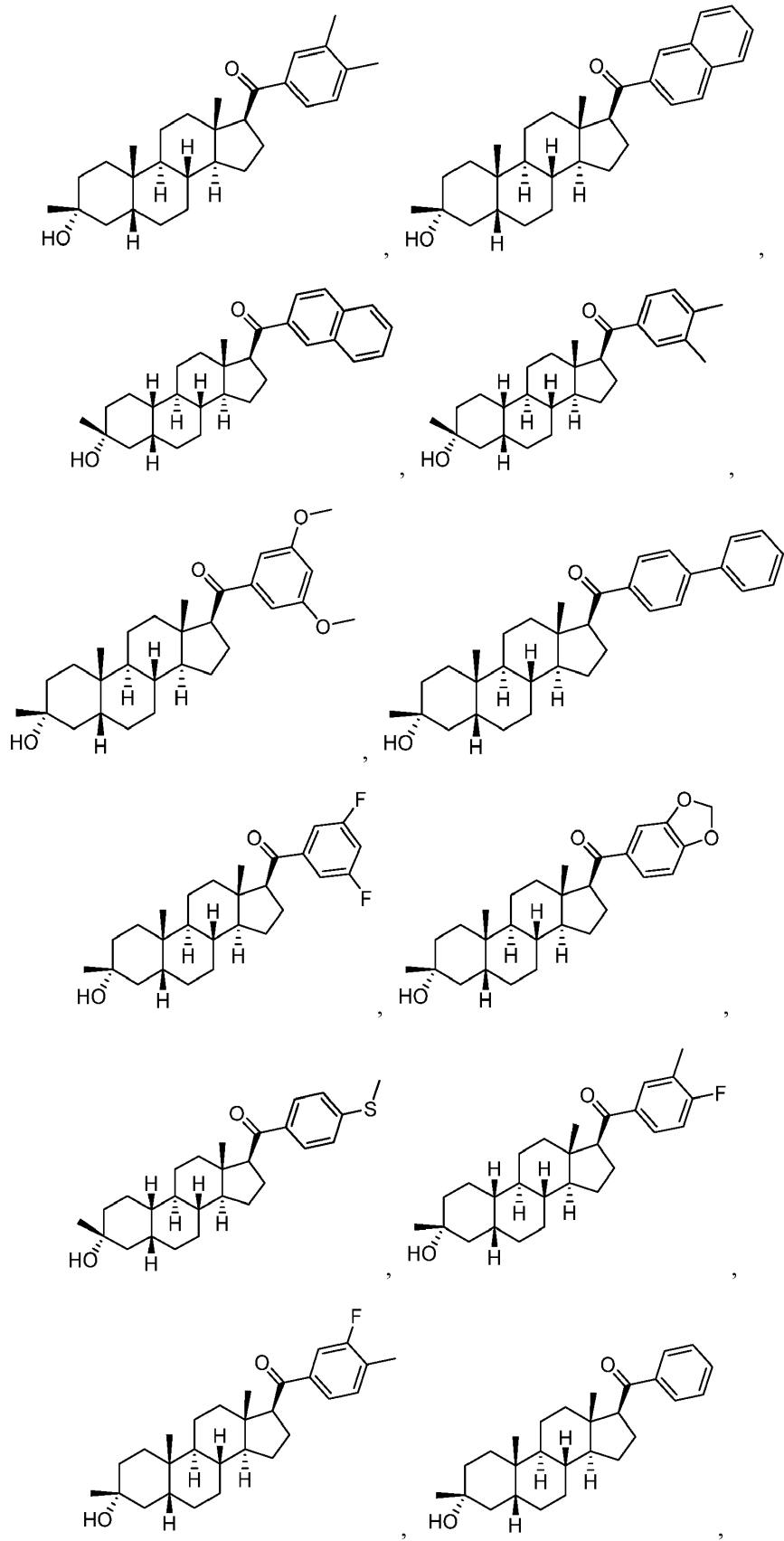
6. Compuesto según la reivindicación 3, en el que n es 0, 1 o 2, y cada R^a es, independientemente, alquilo C₁₋₆ (p.ej., -CH₃), o -OR^{AA}, en el que R^{AA} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido.

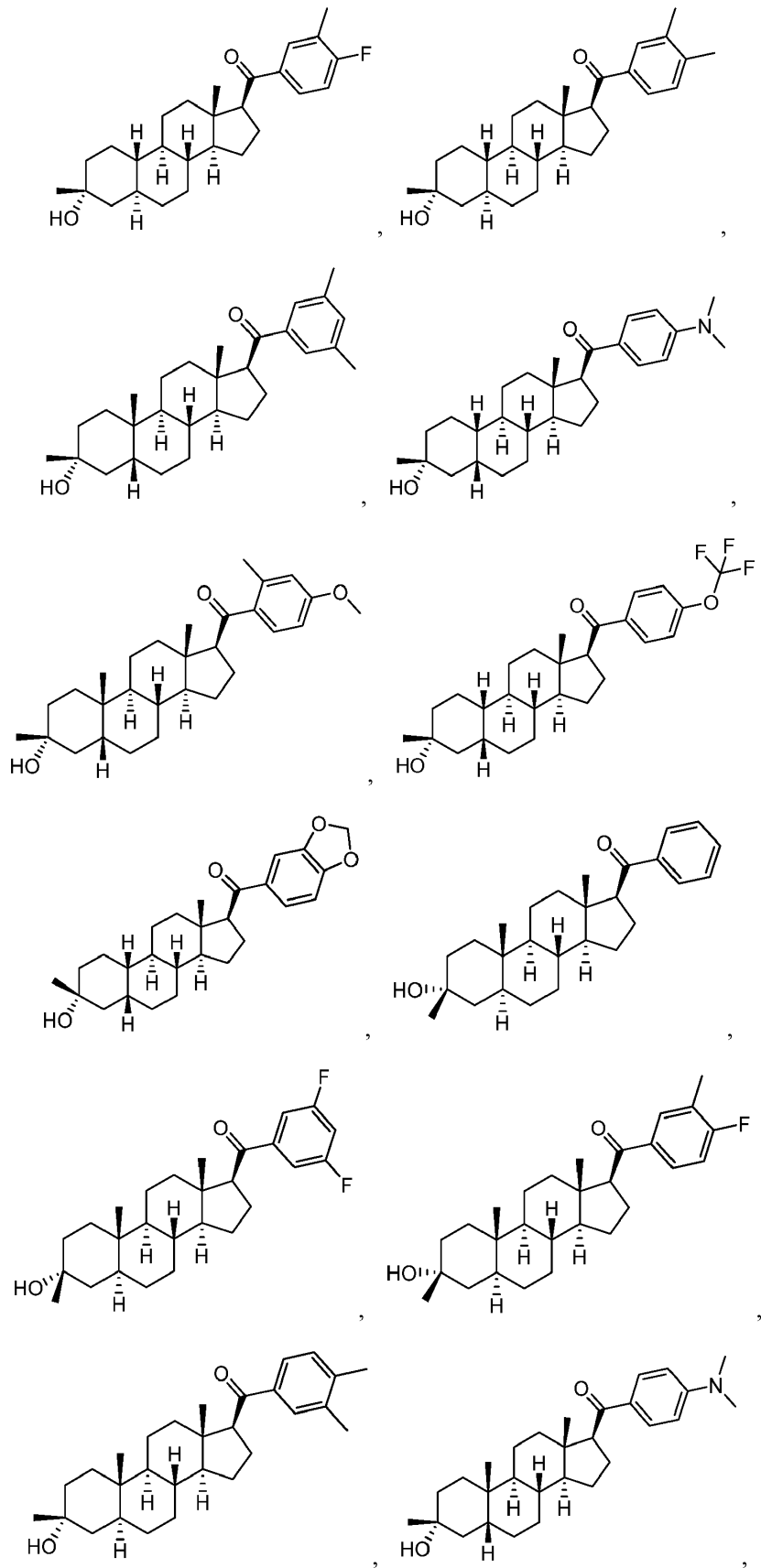
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

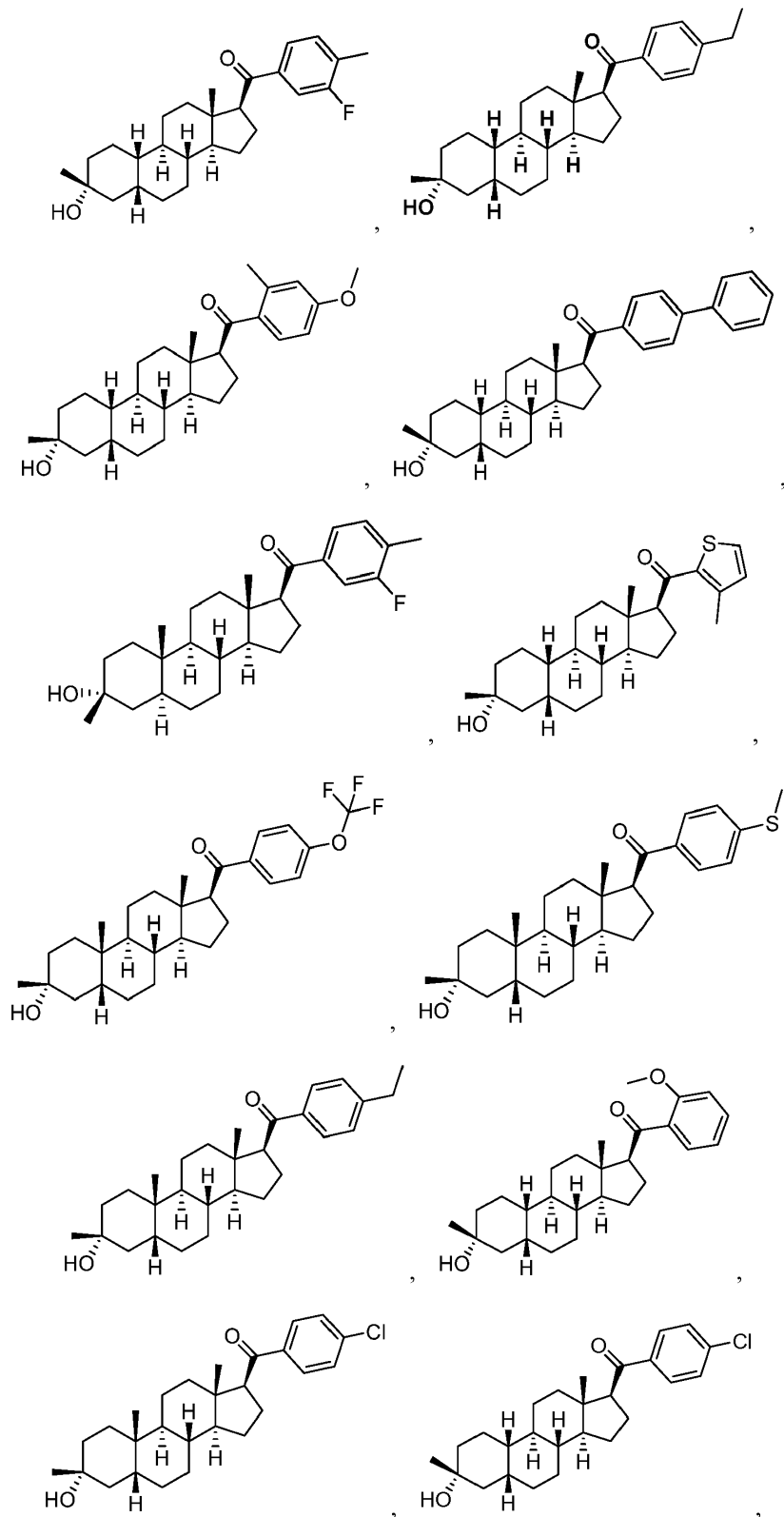


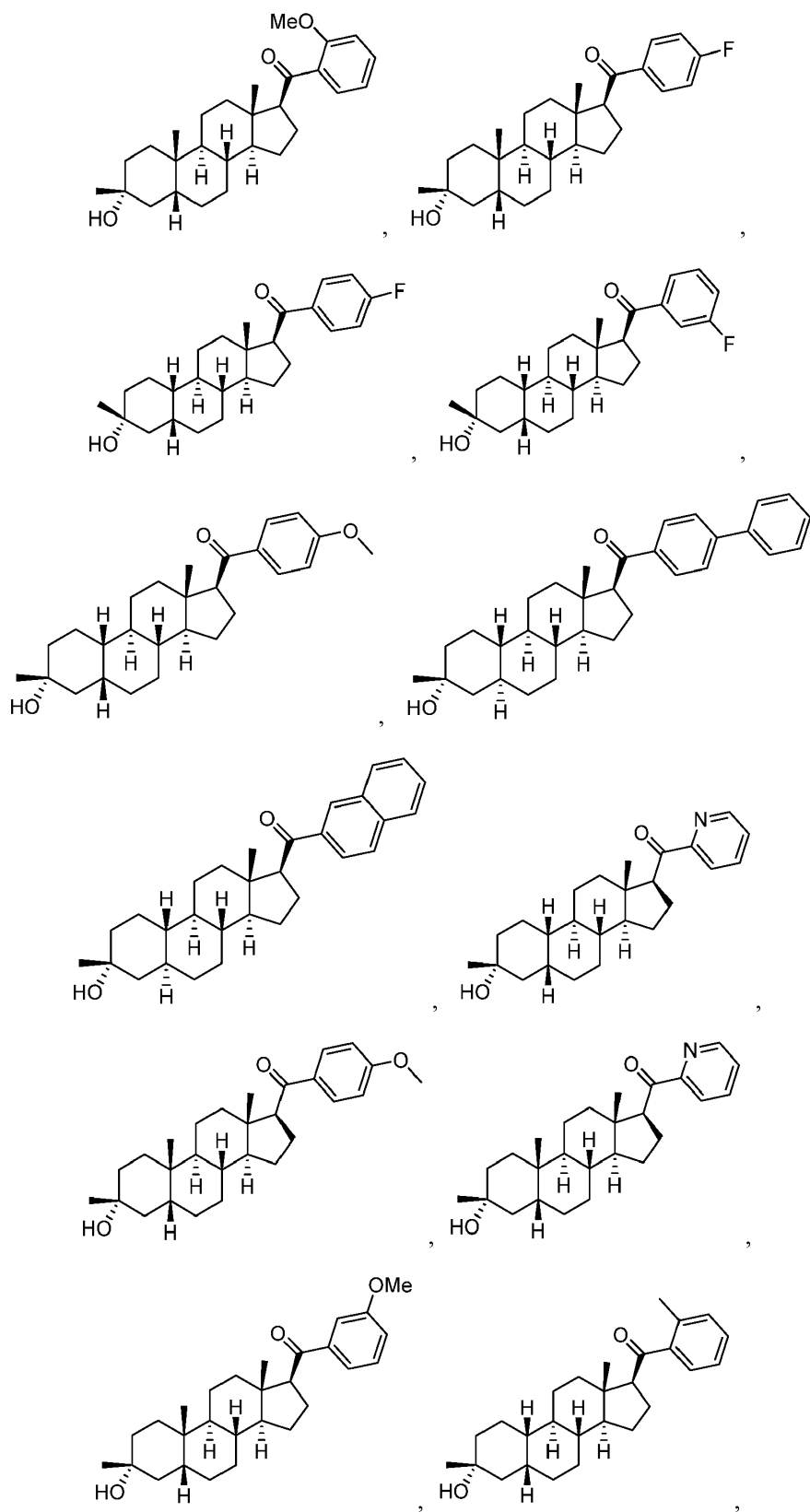
25

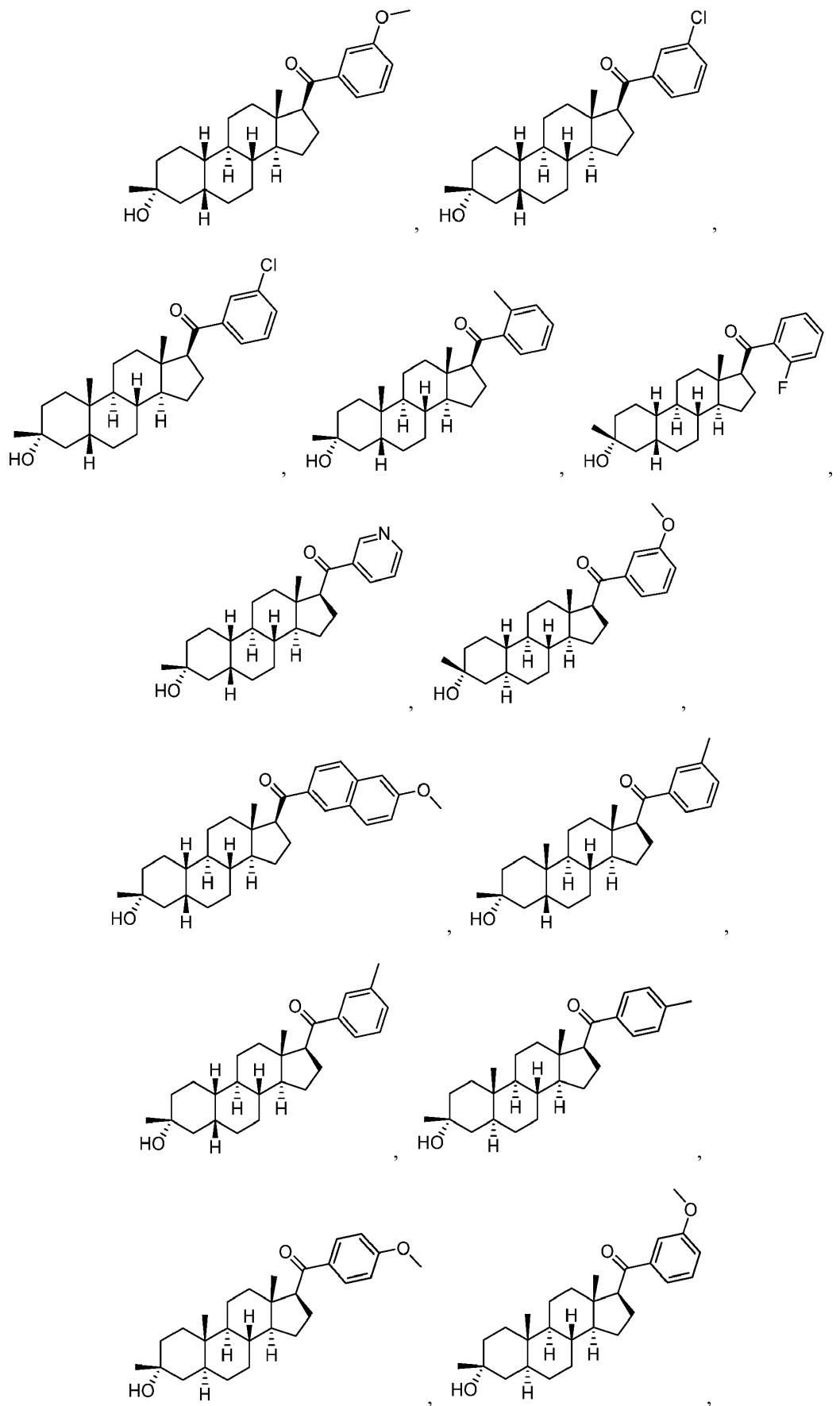


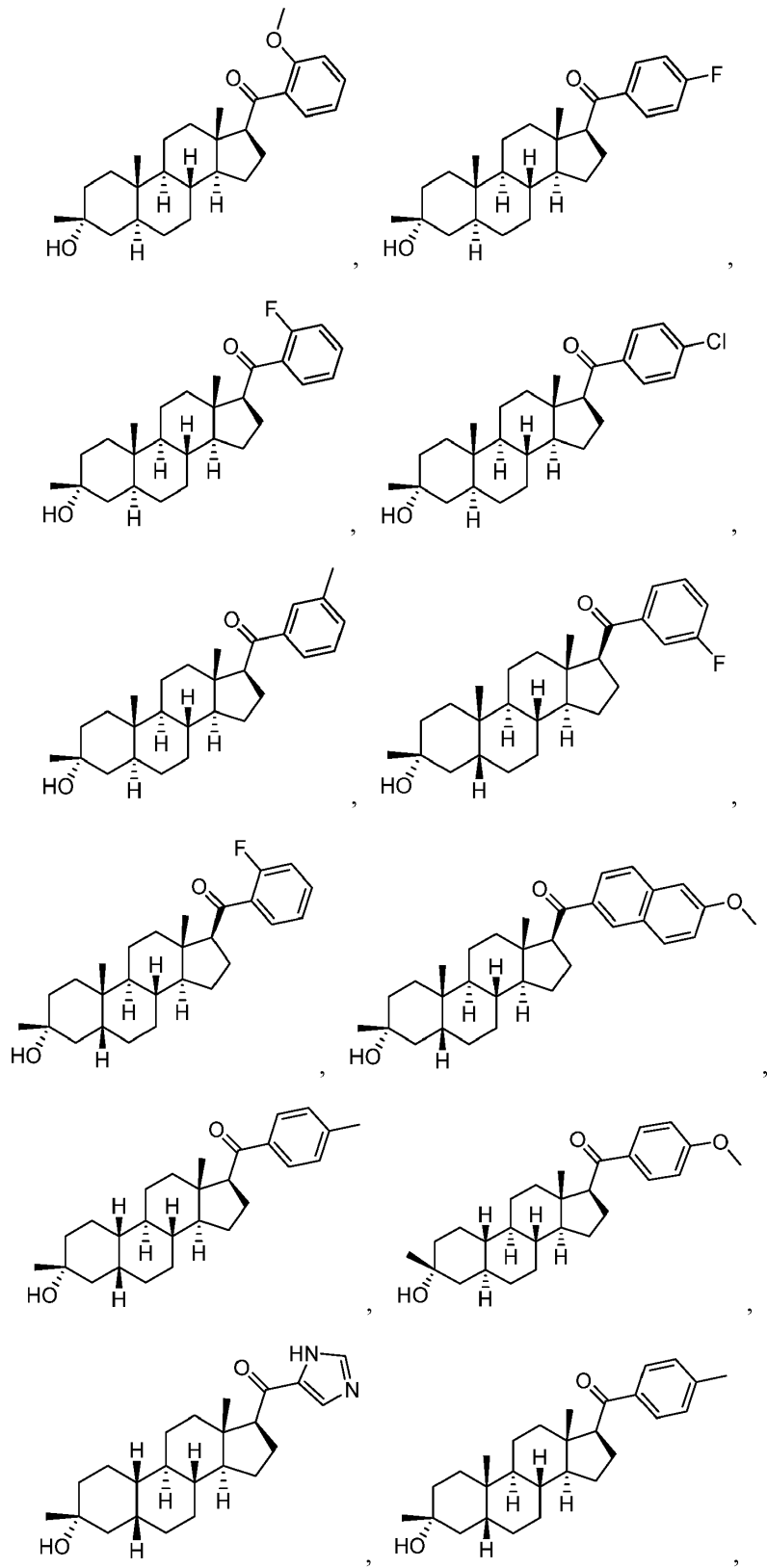


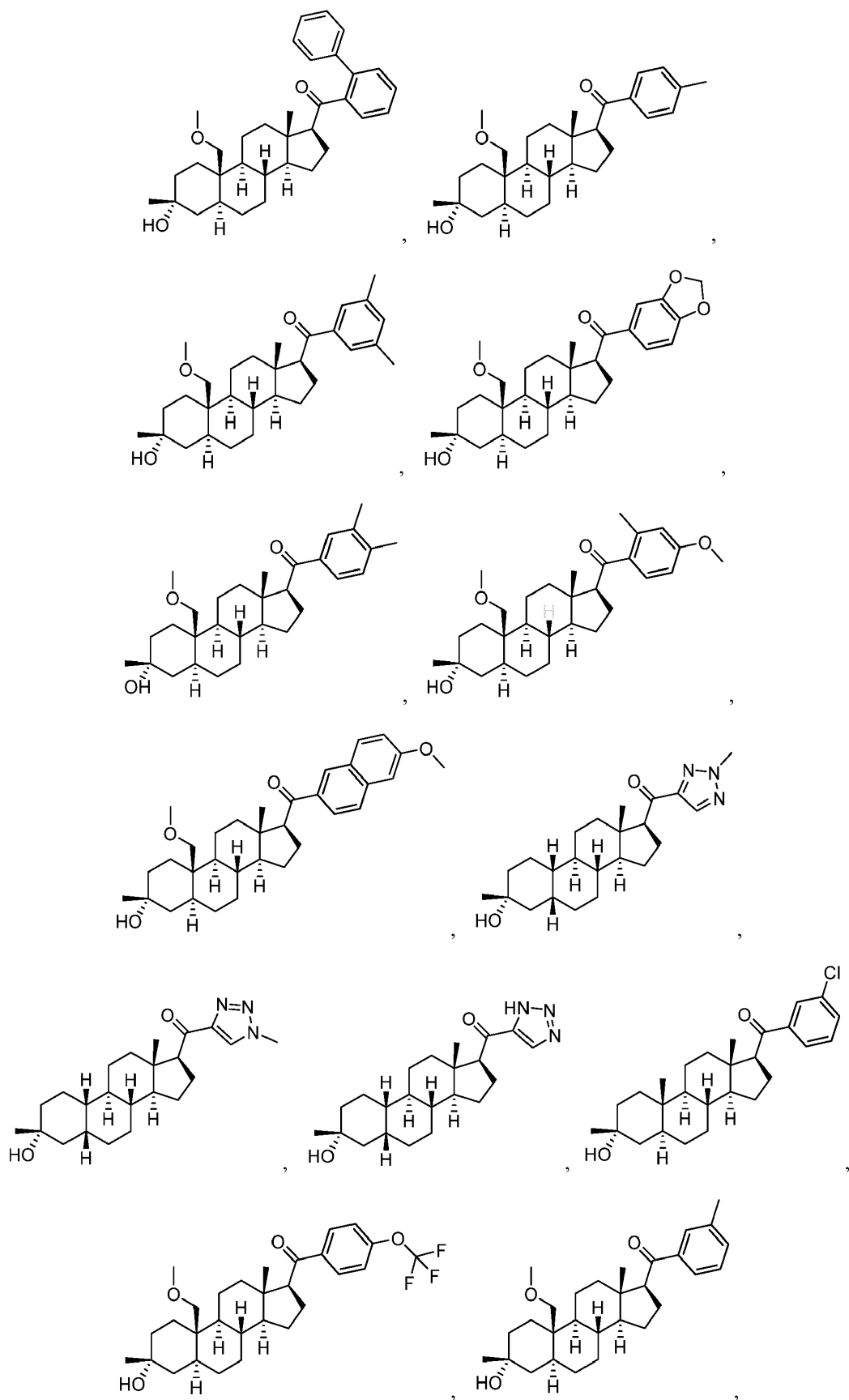


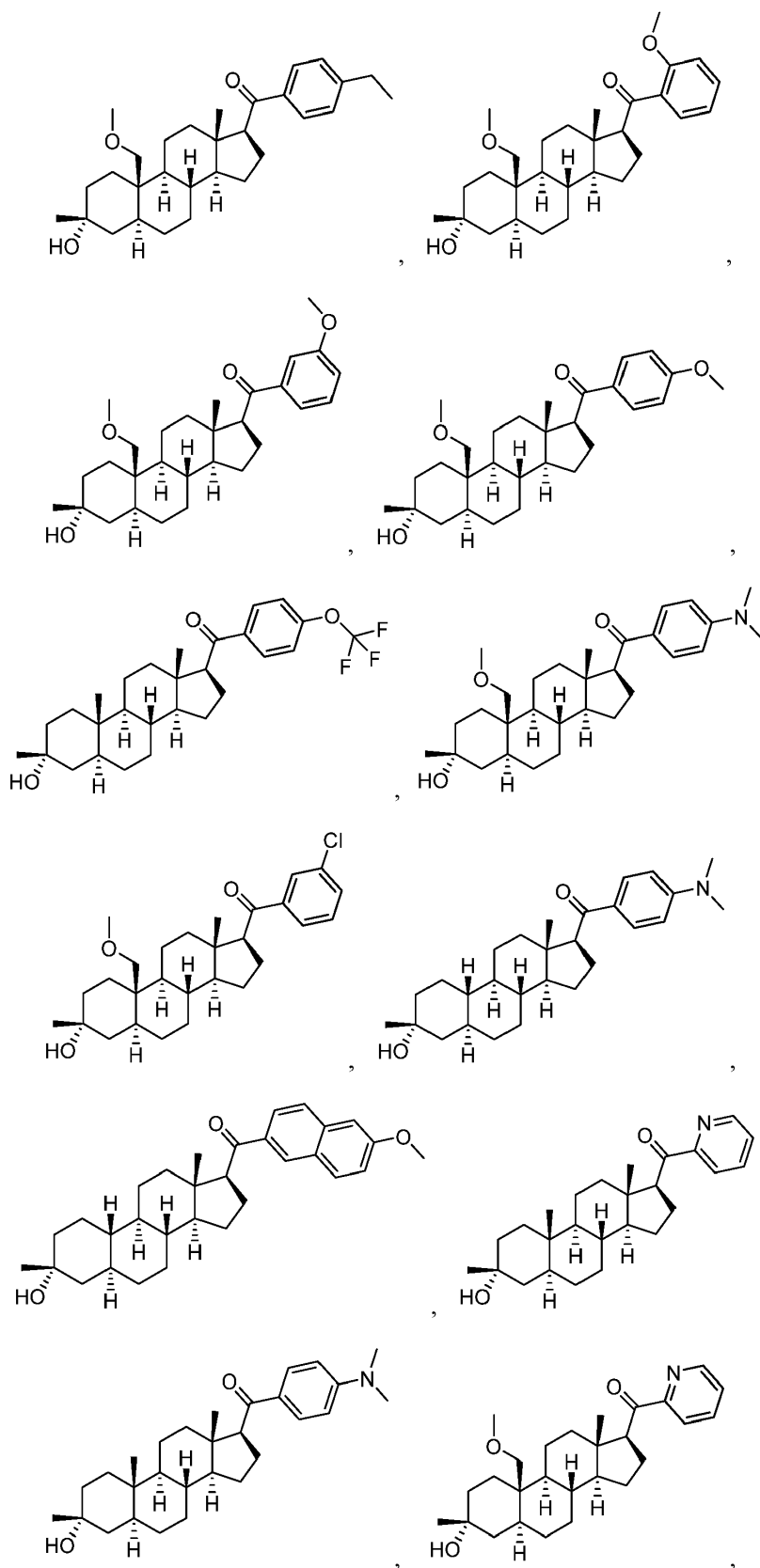


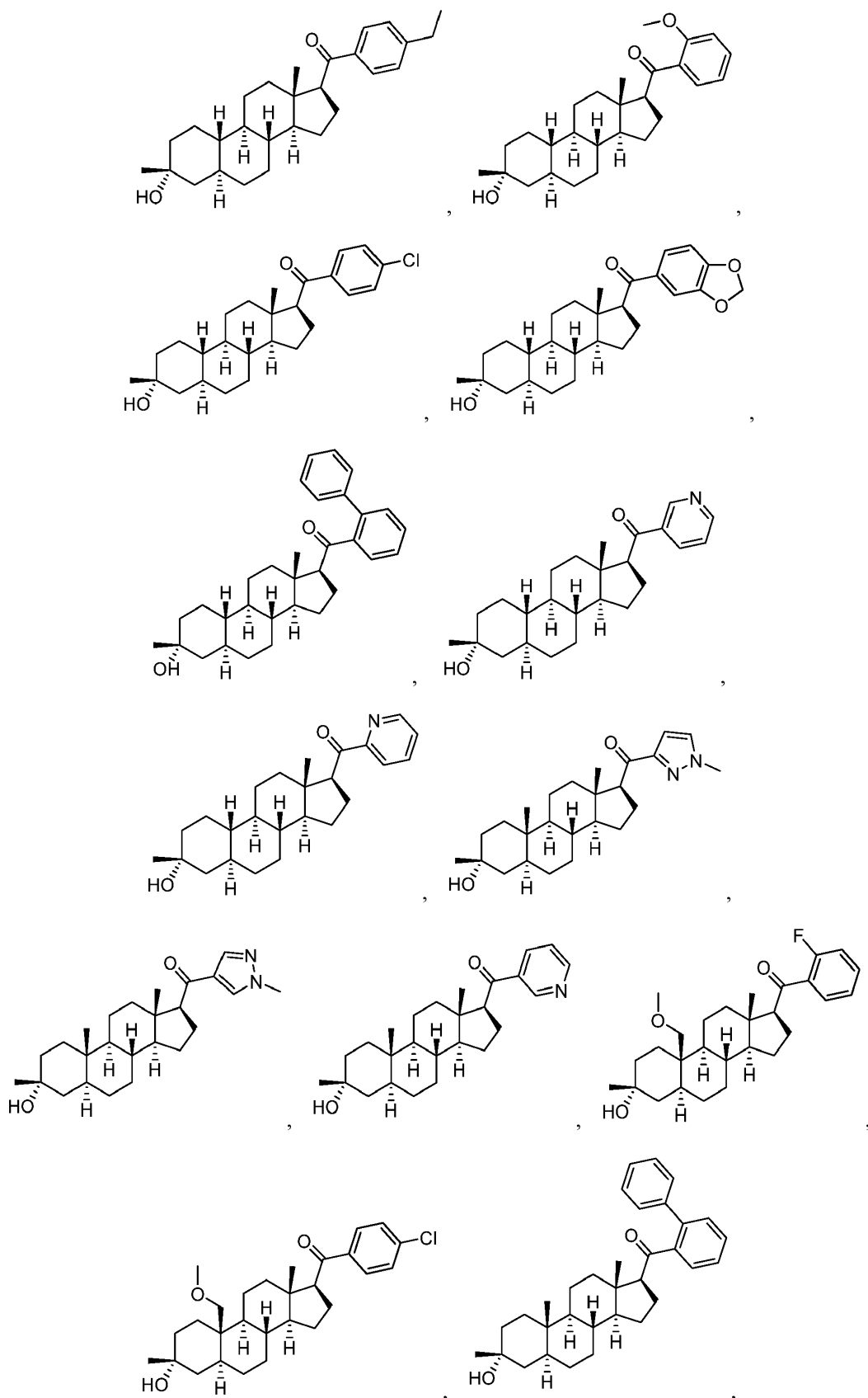


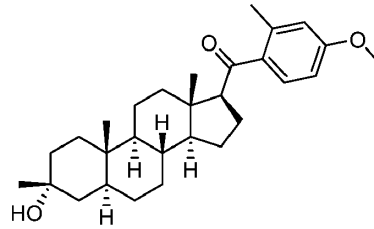
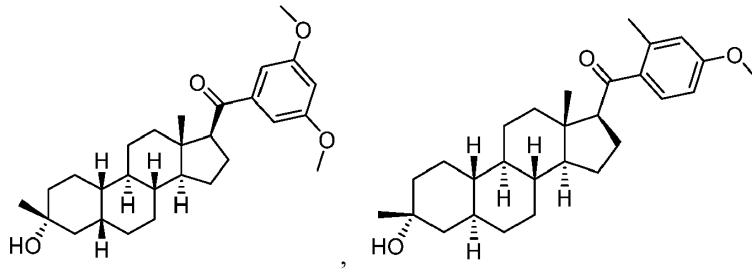
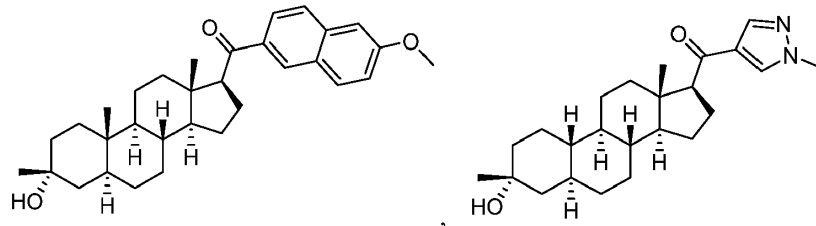




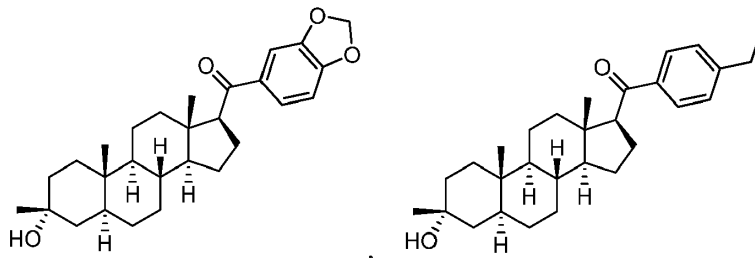




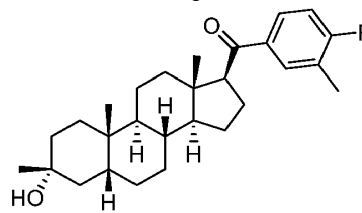
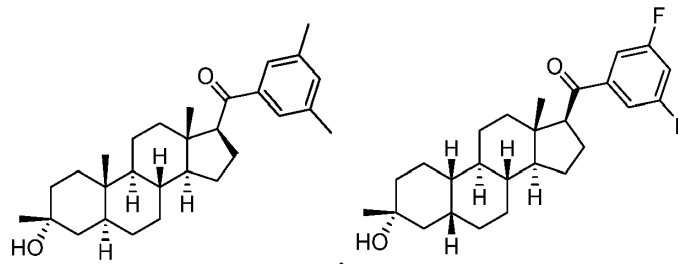




5



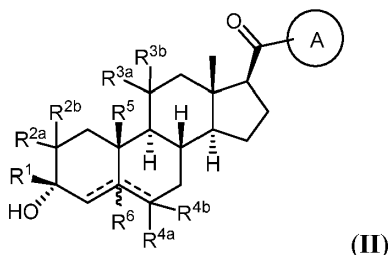
10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto de fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del compuesto de fórmula (II), para la utilización en un método de tratamiento de trastornos relacionados con la función de GABA en un sujeto que lo necesita:



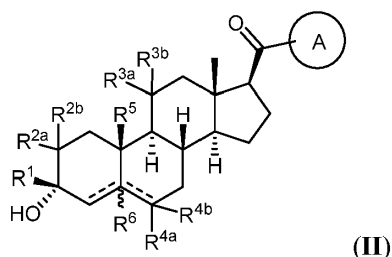
5

en la que:

- 10 el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido,
 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido o carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido,
 Cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, - $N(R^A)(R^B)$, o $-OR^{A2}$, en el que cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B , junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclilo), o R^{2a} y R^{2b} , junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,
 R^{3a} es hidrógeno, $-N(R^A)(R^B)$, o $-OR^{A3}$, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y
 R^{3b} es hidrógeno o $-N(R^A)C(O)R^{A3}$; o
 R^{3a} y R^{3b} se unen formando un grupo oxo (=O),
 cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno,
 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, o $-CH_2OR^{A5}$, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alquenilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclilo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,
 R^6 se encuentra ausente o es hidrógeno, y
 ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que
 en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y
 en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, R^6 se encuentra ausente.

35

10. Compuesto de fórmula (II) según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita.
- 40 11. Compuesto para la utilización según la reivindicación 10, en el que el trastorno relacionado con el SNC se selecciona de un trastorno del sueño, un trastorno del humor, un trastorno del espectro esquizofrénico, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno de la movilidad, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno de abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, tinnitus, temblor, p.ej., temblor esencial, o depresión, p.ej., depresión postparto.
- 45 12. Compuesto para la utilización según la reivindicación 10, en el que el compuesto se administra por vía oral, parenteral, intravenosa o intramuscular.
- 50 13. Compuesto para la utilización según la reivindicación 10, en el que el sujeto es un sujeto con síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil o síndrome de Angelman.
14. Kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
en la que:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- el anillo A es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido,
 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido o carbociclo C_{3-6} sustituido o no sustituido,
 cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-N(R^A)(R^B)$, o $-OR^{A2}$, en el que cada uno de R^A y R^B es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclo C_{3-6} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^A y R^B , junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo (p.ej., heteroarilo, heterociclo), o R^{2a} y R^{2b} , junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un anillo; R^{A2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,
 R^{3a} es hidrógeno, $-N(R^A)(R^B)$, o $-OR^{A3}$, en el que R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y
 R^{3b} es hidrógeno o $-N(R^A)C(O)R^{A3}$; o
 R^{3a} y R^{3b} se unen formando un grupo oxo ($=O$),
 cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno,
 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, o $-CH_2OR^{A5}$, en el que R^{A5} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, carbociclo C_{3-6} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,
 R^6 se encuentra ausente o es hidrógeno, y
 ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que
 en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, el otro ----- es un enlace sencillo, y
 en el caso de que uno de ----- sea un doble enlace, R^6 se encuentra ausente.