

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 855**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 295/033 (2006.01)

A01N 51/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2015 PCT/US2015/056066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16061537**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2015 E 15851053 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3206493**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar trastornos del SNC**

30 Prioridad:

16.10.2014 US 201462064957 P

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

02.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 808 855 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 tratar trastornos del SNC

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad para la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 62/064,957, presentada el 16 de octubre de 2014.

10 Antecedentes de la invención

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

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

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

45 Los esteroides neuroactivos pueden ocurrir endógenamente. Los esteroides neuroactivos endógenos más potentes son pregnan-20-ona reducida en 3α -hidroxi-5 y pregnan-20-ona reducida en 3α -21-dihidroxi-5, metabolitos de los esteroides hormonales progesterona y desoxicorticosterona, respectivamente. La capacidad de estos metabolitos esteroides para alterar la excitabilidad cerebral se reconoció en 1986 (Majewska, MD et al., *Science* 232: 1004-1007 (1986); Harrison, NL et al., *J Pharmacol. Exp. Ther.* 241: 346- 353 (1987)).

50 La progesterona de la hormona ovárica y sus metabolitos han demostrado tener profundos efectos sobre la excitabilidad cerebral (Backstrom, T. et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Supl.* 130: 19-24 (1985); Pfaff, DW y McEwen, BS, *Science* 219: 808-814 (1983); Gyermek et al., *J Med Chem.* 11: 117 (1968); Lambert, J. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 8: 224-227(1987)). Los niveles de progesterona y sus metabolitos varían con las fases del ciclo menstrual. Está bien documentado que los niveles de progesterona y sus metabolitos disminuyen antes del inicio de la menstruación. La recurrencia mensual de ciertos síntomas físicos antes del inicio de la menstruación también ha sido bien documentada. Estos síntomas, que se han asociado con el síndrome premenstrual (SPM), incluyen estrés, ansiedad y dolores de cabeza tipo migraña (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, segunda edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Los sujetos con SPM tienen una recurrencia mensual de síntomas que están presentes en la premenstruación y ausentes en la postmenstruación.

60 De manera similar, una reducción en la progesterona también se ha correlacionado temporalmente con un aumento en la frecuencia de las convulsiones en mujeres epilépticas, es decir, la epilepsia catamenial (Laidlaw, J., *Lancet*, 1235-1237 (1956)). Se ha observado una correlación más directa con una reducción en los metabolitos de progesterona (Rosciszweska et al., *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 49: 47-51 (1986)). Además, para los sujetos con epilepsia menor primaria generalizada, 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)).
65 Se ha encontrado que la desoxicorticosterona esteroidea es efectiva en el tratamiento de sujetos con episodios

epilépticos correlacionados con sus ciclos menstruales (Aird, R.B. y Gordan, G., J. Amer. Med. Soc. 145: 715-719 (1951)).

Un síndrome también relacionado con niveles bajos de progesterona es la depresión posnatal (DPN). Inmediatamente después del nacimiento, los niveles de progesterona disminuyen drásticamente, lo que lleva a la aparición de DPN. Los síntomas de DPN varían desde depresión leve hasta psicosis que requiere hospitalización. La DPN también se asocia con 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 mayor incidencia de SPM (Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, segunda edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

En conjunto, estas observaciones implican un papel crucial para la progesterona y la desoxicorticosterona y más específicamente sus metabolitos en la regulación homeostática de la excitabilidad cerebral, que se manifiesta como un aumento en la actividad convulsiva o síntomas asociados con la epilepsia catamenial, SPM y DPN. La correlación entre niveles reducidos de progesterona y los síntomas asociados con SPM, DPN y epilepsia catamenial (Backstrom, T. et al., J Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2: 8-20 (1983)); Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, segunda edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)) ha impulsado el uso de la progesterona en su tratamiento (Mattson et al., "Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy", en Advances in Epileptology: Decimoquinto Simposio Internacional de Epilepsia, Raven Press, Nueva York (1984), páginas 279-282, y Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2da edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Sin embargo, la progesterona no es consistentemente efectiva en el tratamiento de los síndromes mencionados anteriormente. Por ejemplo, no existe una relación 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)).

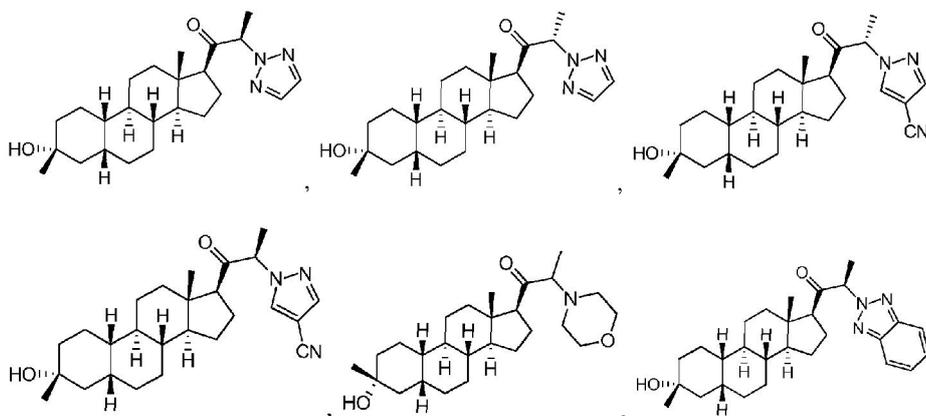
Se necesitan esteroides neuroactivos nuevos y mejorados que actúen como agentes moduladores de la excitabilidad cerebral, así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento están dirigidos hacia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

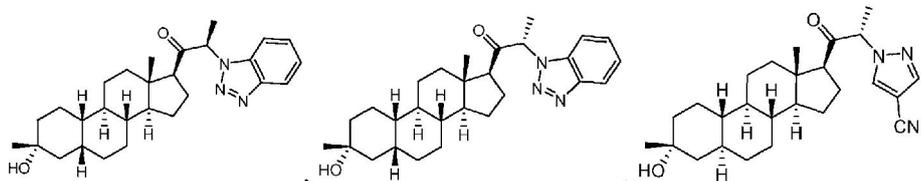
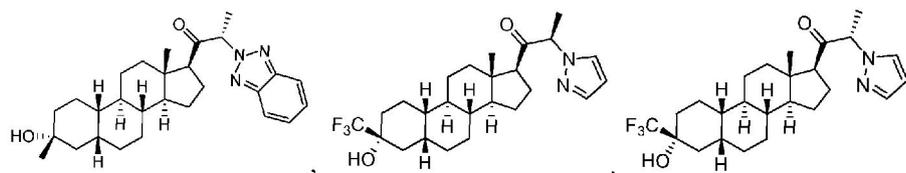
Sumario de la invención

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

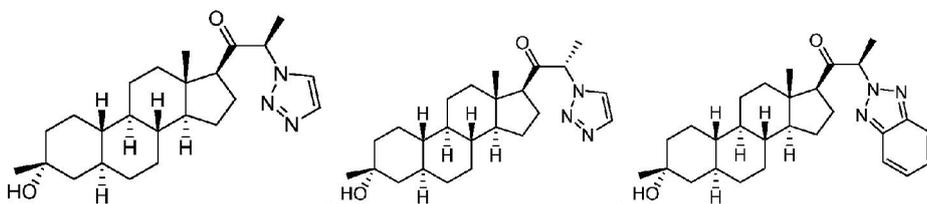
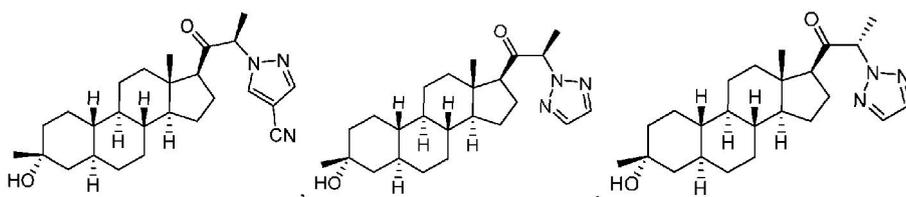
Se proporciona un compuesto de Fórmula I como se define en la reivindicación 1 de las reivindicaciones adjuntas. Otras realizaciones se definen en las reivindicaciones dependientes.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

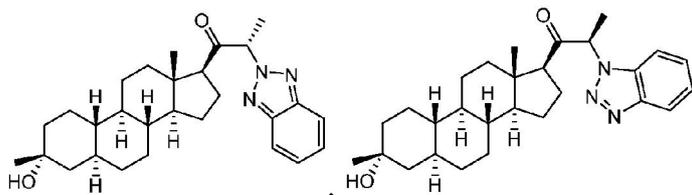




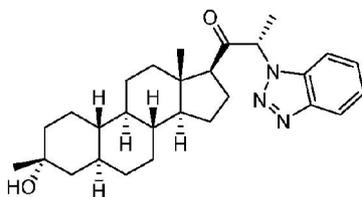
5



10



y



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

En un aspecto, se proporciona un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I.

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

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

- En algunas realizaciones, el compuesto se administra por administración intravenosa.
- 5 En algunas realizaciones, el compuesto se administra crónicamente.
- En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.
- En algunas realizaciones, el compuesto se administra en combinación con otro agente terapéutico.
- 10 En un aspecto, se proporciona un método para tratar las convulsiones en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).
- En un aspecto, se proporciona un método para tratar la epilepsia o estado epiléptico en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).
- 15 En un aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).
- 20 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo tal como depresión, un trastorno del espectro de esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman.
- 25 En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía intramuscular.
- 30 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC es la depresión (por ejemplo, depresión posparto). En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC es el temblor (por ejemplo, temblor esencial). En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno alimentario (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, caquexia).
- 35 En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I).
- La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y métodos de uso y tratamiento, por ejemplo, para inducir sedación y/o anestesia, para tratar un trastorno relacionado con el SNC.
- 40 Los esteroides de Fórmula (I), sus subgéneros y sus sales farmacéuticamente aceptables se denominan colectivamente en el presente documento como "compuestos de la presente invención".
- 45 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad efectiva en la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad terapéuticamente efectiva. En ciertas realizaciones, el compuesto de la presente invención se proporciona en una cantidad profilácticamente efectiva.
- 50 Los compuestos de la presente invención como se describe en el presente documento, actúan, en ciertas realizaciones, como moduladores de GABA, por ejemplo, afectando al receptor de GABA_A de manera positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), como el mediado por su capacidad para modular el receptor GABA_A, se espera que dichos compuestos tengan actividad en el SNC.
- 55 Por lo tanto, en otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC se selecciona del grupo que consiste en un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo tal como depresión, un trastorno del espectro de esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de personalidad, un
- 60 trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, y tinnitus. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, subcutánea, intravenosa o intramuscular. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra crónicamente. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra continuamente, por ejemplo, mediante infusión intravenosa continua.
- 65 Otros objetivos y ventajas serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la Descripción detallada, los Ejemplos y las Reivindicaciones subsiguientes.

Definiciones

Definiciones químicas

- 5 Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª edición, dentro de la cubierta interior y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como las
- 10 fracciones funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, quinta edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3a Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
- 15 Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas mezclas racémicas y
- 20 mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de las mezclas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida quiral de alta resolución (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos se pueden preparar por síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y
- 25 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions página 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención abarca adicionalmente compuestos descritos en el presente documento como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.
- 30 Como se usa en el presente documento, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y, por lo tanto, está en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" denota que el compuesto comprende más del 75% en peso, más del 80% en peso, más del 85% en peso, más del 90% en peso, más del 91%
- 35 en peso, más del 92% en peso, más del 93% en peso, más del 94% en peso, más del 95% en peso, más del 96% en peso, más del 97% en peso, más del 98% en peso, más del 98,5% en peso, más del 99% en peso, más del 99,2% en peso, más del 99,5% en peso, más del 99,6% en peso, más del 99,7% en peso, más del 99,8% en peso o más del 99,9% en peso del enantiómero. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.
- 40 En las composiciones proporcionadas en el presente documento, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90% de excipiente y aproximadamente 10% de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto R
- 45 enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95% en peso del compuesto R y como máximo aproximadamente 5% en peso del compuesto S, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90% de excipiente y aproximadamente 10% de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en tales composiciones
- 50 puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95% en peso del compuesto S y como máximo aproximadamente 5% en peso del compuesto R, en peso total del compuesto. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede formularse con poco o ningún excipiente o vehículo.
- 55 El compuesto descrito en el presente documento también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.
- 60 Los artículos "un" y "uno, una" pueden usarse en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.
- 65 Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " pretende abarcar, 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} .

Se pretende que los siguientes términos tengan los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

5 "Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆", también denominado en este documento "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), isobutilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ no sustituido (por ejemplo, -CH₃). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ sustituido. Las abreviaturas de alquilo comunes incluyen Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃) o i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂)

25 "Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y ningún triple enlace ("alquenilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tales como en 2-butenilo) o terminales (tales como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ mencionados anteriormente, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquenilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ sustituido.

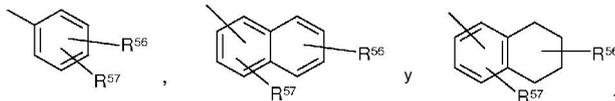
40 "Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono, y opcionalmente uno o más dobles enlaces ("alquinilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ mencionados anteriormente, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

60 "Ariilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n + 2 monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un arreglo matriz cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema del anillo aromático ("ariilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo ariilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("ariilo C₆"; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo ariilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("ariilo C₁₀"; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo ariilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("ariilo C₁₄"; por ejemplo, antracilo). "Ariilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo ariilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el radical o punto de unión

está en el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema de anillo del arilo. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo arilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sustituido.

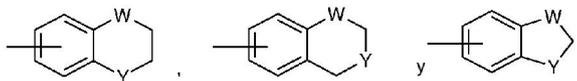
En ciertas realizaciones, un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-C₈}, haloalquilo C_{1-C₈}, ciano, hidroxí, alcoxi C_{1-C₈} y amino.

Los ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



en los que uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y al menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ se selecciona cada uno independientemente de alquilo C_{1-C₈}, haloalquilo C_{1-C₈}, heterociclilo de 4-10 miembros, alcanilo, alcoxi C_{1-C₈}, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalquilo, COOarilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquilo, alquilo SO, SO₂alquilo, Sarilo, SOarilo, SO₂arilo; o R⁵⁶ y R⁵⁷ pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R⁶⁰ y R⁶¹ son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-C₈}, haloalquilo C_{1-C₄}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-C₁₀}, arilo C_{6-C₁₀} sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilo sustituido de 5-10 miembros.

Otros grupos arilo representativos que tienen 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 C_{1-C₈}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-C₁₀} y heteroarilo de 5-10 miembros.

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

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

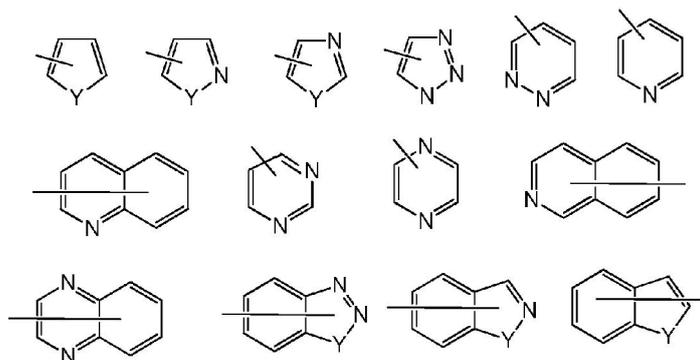
"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n + 2 monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en un arreglo cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, en el anillo que porta un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tiene átomos

de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos por anillo proporcionados en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos por anillo proporcionados en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos por anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 2 heteroátomos por anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene un heteroátomo por anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido.

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

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen las siguientes fórmulas:



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

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Los ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₆ incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₈ incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo [2.2.1] heptanilo (C₇), biciclo [2.2.2] octanilo (C₈) y similares. Los ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₁₀ incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro [4.5] decanilo (C₁₀) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo carbociclilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo del carbociclilo, y en

tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema del anillo carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo carbociclilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ mencionados anteriormente, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada instancia de un grupo cicloalquilo está independientemente sin sustituir (un "cicloalquilo sin sustituir") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido.

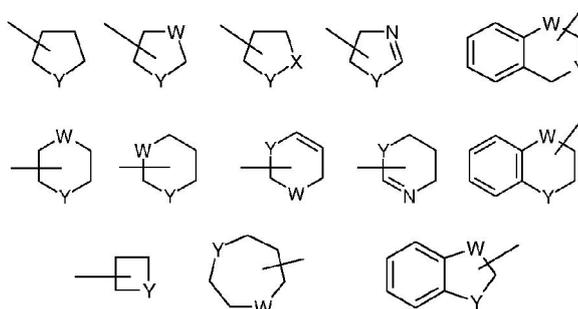
"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio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

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

Los ejemplos de grupos heterociclilo de 3 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, aziridinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidínilo, oxetanilo y tietanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolínilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros fusionados a un anillo arilo C₆ (también denominado en este documento anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los ejemplos de grupos

heterociclilo de 6 miembros fusionados a un anillo arilo (también denominado en este documento un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

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



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 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5-10 miembros. Estos anillos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcocixarbonilo, alcocixarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (por ejemplo, amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo, y -S(O)₂-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y 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 define en el presente documento. "Alcanoilo" es un grupo acilo en el que R^{20} es un grupo distinto de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no se limitan a, 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 5-10 miembros), $-C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-C(O)-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4 a 10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4. En ciertas realizaciones, R^{21} es alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 , no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o haloalcoxi o hidroxilo C_1-C_4 no sustituido.

"Acilamino" se refiere a un radical $-NR^{22}C(O)R^{23}$, en el que cada instancia de R^{22} y R^{23} 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, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en el presente documento, o R^{22} es un grupo protector de amino. Los ejemplos de grupos "acilamino" incluyen, pero sin limitación, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los ejemplos de grupos "acilamino" particulares son $-NR^{24}C(O)$ -alquilo C_1-C_8 , $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-NR^{24}C(O)-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4, y cada R^{24} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 . En ciertas realizaciones, R^{25} es H, alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C_1-C_4 no sustituido; y R^{26} es H, alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C_1-C_4 no sustituido; siempre que al menos uno de R^{25} y R^{26} sea distinto de H.

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

"Alcoxi" se refiere al grupo $-OR^{29}$ en el que R^{29} 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. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

En ciertas realizaciones, R^{29} es un grupo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C_6-C_{10} , ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4 a 10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-. Los ejemplos de grupos "alcoxi sustituidos" incluyen, pero no se limitan a, $-O-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-O-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-O-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-O-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4 y cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes pueden estar sustituidos por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C_1-C_4 no sustituido. Los ejemplos particulares de grupos 'alcoxi sustituido' son $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2$ -ciclopropilo, $-OCH_2CH_2OH$ y $-OCH_2CH_2NMe_2$.

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

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

Los ejemplos de grupos "amino sustituidos" incluyen, pero no se limitan a, $-NR^{39}$ -alquilo C_1-C_8 , $-NR^{39}$ - $(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{39}$ - $(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), NR^3 - $(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y NR^3 - $(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en los que t es un número entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R^{39} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; y cualquier grupo alquilo presente, puede estar sustituido por halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente puede estar sustituido por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo. Para evitar dudas, el término 'amino sustituido' incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido como se define a continuación. Amino sustituido abarca tanto grupos amino monosustituidos como grupos amino disustituidos.

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

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

"Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical $-C(O)N(R^{62})_2$ en el que cada R^{62} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o 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 al menos uno de R^{62} no es un hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{62} se selecciona de H, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5-10 miembros; o alquilo C_1-C_8 sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C_1-C_4 no sustituido; siempre que al menos un R^{62} sea distinto 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 $-NO_2$.

"Etenilo" se refiere a $-(C=C)-$ sustituido o no sustituido. "Etileno" se refiere a $-(C-C)-$ sustituido o no sustituido. "Etilino" se refiere a $-(C\equiv C)-$.

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

10 Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en el presente documento, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, grupo alquilo "sustituido" o "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"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre transformación espontánea, tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es igual o diferente en cada posición. Se considera que el término "sustituido" incluye la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que da como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquiera y todas esas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos y de como resultado la formación de una fracción estable.

Los ejemplos de sustituyentes de átomos de carbono ejemplares incluyen, pero sin limitación, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3 + X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NP^{bb}(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

40 cada instancia de R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

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

50 cada instancia de R^{cc} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos de R^{dd} ;

55 cada instancia de R^{dd} se selecciona independientemente de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3 + X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{99} ;

cada instancia 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 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg};

5 cada instancia 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 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} están unidos para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; y

10 cada instancia de R^{gg} es, independientemente, 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 C₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; en los que X⁻ es un contraión.

25 Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico para mantener la neutralidad electrónica. Los ejemplos de contraiones incluyen iones haluro (por ejemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfónico-5-sulfonato, etan-1-ácido sulfónico-2-sulfonato y similares, e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

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

40 En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de amino (también referido en este documento como un grupo protector de nitrógeno). Los grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, -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, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen 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 como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporados en el presente documento como referencia.

55 Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a grupos amida (por ejemplo, -C(=O)R^{aa}), que incluyen, pero no se limitan a, formamida y acetamida; grupos carbamato (por ejemplo, -C(=O)OR^{aa}), que incluyen, pero no se limitan a, 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc), t-butil carbamato (BOC) y bencil carbamato (Cbz); grupos sulfonamida (por ejemplo, -S(=O)₂R^{aa}), que incluyen, pero no se limitan a, p-toluenosulfonamida (Ts), metanosulfonamida (Ms) y N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM).

60 En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, -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, los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporados en el presente documento como referencia.

Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), bencilo (Bn), triisopropilsililo (TIPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), metanosulfonato (mesilato) y tosilato (Ts).

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado grupo protector de tiol). Los grupos protectores de azufre incluyen, pero no se limitan a, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, y $-P(=O)(NR^{bb})_2$, en los que R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporados en el presente documento como referencia.

Estos y otros ejemplos de sustituyentes se describen con más detalle en la Descripción detallada, Ejemplos y Reivindicaciones. La invención no pretende estar limitada de ninguna manera por el ejemplo anterior del listado de sustituyentes.

Otras definiciones

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

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que está listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otras farmacopeas generalmente reconocidas para su uso en animales, y más particularmente, en humanos.

La "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no son tóxicas pueden ser sales de adición de ácido inorgánicas u orgánicas y sales de adición de base. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo [2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una función básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ejemplifican con cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares. Véase, por ejemplo, Berge, et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66 (1): 1-79.

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

Como se usa en el presente documento, el término "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 radiactivos, 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 el que se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser $^2H/D$, cualquier carbono puede ser ^{13}C , o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , y que la presencia y colocación de tales átomos puede determinarse dentro de la habilidad de la técnica. Asimismo,

la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, en el que los compuestos resultantes pueden usarse para estudios de distribución de fármacos y/o en el tejido del sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. Además, se pueden preparar compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serían útiles en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Se pretende que todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en el presente documento, radioactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la invención.

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

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

Un "sujeto" al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, bebé, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero tal como primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus), vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

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

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "que se trata" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto padece la enfermedad, trastorno o afección especificada, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, o retrasa o retarda la progresión de la enfermedad, trastorno o afección ("tratamiento terapéutico"), y también contempla una acción que ocurre antes de que un sujeto comience a sufrir la enfermedad, trastorno o afección especificada ("tratamiento profiláctico").

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

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

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad

profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

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

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 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de uno de un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I),

En un aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y un diluyente estéril.

Composiciones farmacéuticas

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por una variedad de rutas que incluyen, pero no se limitan a, administración oral (enteral), administración parenteral (por inyección), administración rectal, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intratecal, administración subcutánea (SC), administración intravenosa (IV), administración intramuscular (IM) y administración intranasal.

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

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también se pueden administrar de forma crónica ("administración crónica"). La administración crónica se refiere a la administración de un compuesto o composición farmacéutica del mismo durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, durante 3 meses, 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 5 años, etc., o puede continuar indefinidamente, por ejemplo, por el resto de la vida del sujeto. En ciertas realizaciones, la administración crónica está destinada a proporcionar un nivel constante del compuesto en la sangre, por ejemplo, dentro de la ventana terapéutica durante el período de tiempo prolongado.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse adicionalmente usando una variedad de métodos de dosificación. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse como un bolo, por ejemplo, para elevar la concentración del compuesto en la sangre a un nivel efectivo. La colocación de la dosis de bolo depende de los niveles sistémicos del ingrediente activo deseado en todo el cuerpo, por ejemplo, una dosis de bolo intramuscular o subcutáneo permite una liberación lenta del ingrediente activo, mientras que un bolo administrado directamente a las venas (por ejemplo, a través de un goteo IV) permite un suministro mucho más rápido que aumenta rápidamente la concentración del ingrediente activo en la sangre a un nivel efectivo. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse como una infusión continua, por ejemplo, por goteo IV, para proporcionar el mantenimiento de una concentración en estado estable del ingrediente activo en el cuerpo del sujeto. Además, en otras formas de realización más, la composición farmacéutica se puede administrar primero como una dosis en bolo, seguida de una infusión continua.

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

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

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

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

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

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

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos. Cuando se formula como una pomada, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de pomada parafínica o miscible con 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 en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas las formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen dentro del alcance provisto en el presente documento.

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

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora en el presente documento como referencia.

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

La presente invención también se refiere a la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención. El ácido que se puede usar para preparar la sal farmacéuticamente aceptable es el que forma una sal de adición de ácido no tóxica, es decir, una sal que contiene aniones farmacológicamente aceptables

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

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

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

15 Por ejemplo, las preparaciones inyectables, tales como suspensiones acuosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los ejemplos de excipientes que pueden emplearse incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato, o solución de Ringer.

20 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son las ciclodextrinas α , β y γ que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa ligadas a α -1, 4, respectivamente, que comprenden opcionalmente uno o más sustituyentes en las fracciones de azúcar enlazadas, que incluyen, pero no se limitan a la sustitución metilada, hidroxialquilada, acilada y sulfoalquiléter sustituida o no sustituida. En ciertas realizaciones, la ciclodextrina es una sulfoalquil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, sulfobutil éter β -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 5.376.645. En ciertas realizaciones, la composición comprende hexapropil- β -ciclodextrina. En una realización más particular, la composición comprende hexapropil- β -ciclodextrina (10-50% en agua).

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

35 Generalmente, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en una cantidad eficaz. La cantidad del compuesto administrado realmente será determinada típicamente por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la condición a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

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

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

55 Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a humanos, los expertos en la materia entenderán que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a varios animales se entiende bien, y el farmacólogo veterinario con experiencia ordinaria puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación ordinaria. Se pueden encontrar consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

65 Métodos de uso y tratamiento

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

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra mediante administración intravenosa.

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

También se han preparado varios esteroides sintéticos como esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 5.232.917, que divulga compuestos esteroides neuroactivos útiles para tratar el estrés, la ansiedad, el insomnio, los trastornos convulsivos y los trastornos del estado de ánimo como la depresión, que son susceptibles a los agentes activos de GRC, tal como depresión, en una forma terapéuticamente beneficioso. Además, se ha demostrado previamente que estos esteroides interactúan en un sitio único en el GRC que es distinto de otros sitios de interacción conocidos (por ejemplo, barbituratos, benzodiazepinas y GABA) en los que los efectos terapéuticamente beneficiosos sobre el estrés, la ansiedad, el sueño, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos convulsivos han sido provocados previamente (véase, por ejemplo, Gee, KW y Yamamura, HI, "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders", en *Central Nervous System Disorders*, Horvell, ed., Marcel-Dekker, New York (1985), páginas 123-147; Lloyd, K.G. y Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs", en *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, N.Y. (1987), páginas 183-195; y Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136: 419-423 (1987). Estos compuestos son deseables por su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

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

Los ejemplos de condiciones del SNC relacionadas con la modulación de GABA incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sueño [por ejemplo, insomnio], trastornos del estado de ánimo [por ejemplo, depresión, trastorno distímico (por ejemplo, depresión leve), trastorno bipolar (por ejemplo, I y/o II), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno de estrés posttraumático (TEPT), trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo (TOC)), trastornos del espectro de la esquizofrenia [por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [por ejemplo, epilepsia (por ejemplo, estado epiléptico (EE)), convulsiones], trastornos de la memoria y/o cognición [por ejemplo, trastornos de atención (por ejemplo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)), demencia (por ejemplo, demencia de tipo Alzheimer, demencia de tipo de cuerpo de Lewis, demencia de tipo vascular], trastornos del movimiento [por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson], trastornos de personalidad [por ejemplo, trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad obsesivo compulsivo], trastornos del espectro autista (TEA) [por ejemplo, autismo, causas monogénicas del autismo tales como el síndrome de sinaptofatía, por ejemplo, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Angelman], dolor [por ejemplo, dolor neuropático, síndromes de dolor relacionados con lesiones, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral traumática (LCT),

enfermedades vasculares [por ejemplo, accidente cerebrovascular, isquemia, malformaciones vasculares], trastornos por abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [por ejemplo, adicción a opiáceos, cocaína y/o alcohol] y tinnitus.

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

10 En otro aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir la excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible o afectado por una afección asociada con la excitabilidad cerebral, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención al sujeto.

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

20 En otro aspecto adicional, se proporciona un método para aliviar o prevenir la actividad convulsiva en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

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

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

30 En otro aspecto más, se proporciona un método para aliviar o prevenir SPM o DPN en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

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

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

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

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

50 En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto de forma crónica. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Anestesia/Sedación

55 La anestesia es un estado farmacológicamente inducido y reversible de amnesia, analgesia, pérdida de capacidad de respuesta, pérdida de reflejos del músculo esquelético, disminución de la respuesta al estrés, o todo esto simultáneamente. Estos efectos se pueden obtener de un solo fármaco que por sí sólo proporciona la combinación correcta de efectos, u ocasionalmente con una combinación de fármacos (por ejemplo, hipnóticos, sedantes, paralizantes, analgésicos) para lograr combinaciones muy específicas de resultados. La anestesia permite a los pacientes someterse a cirugía y otros procedimientos sin la angustia y el dolor que de otro modo experimentarían.

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

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

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

5 La sedación/analgesia moderada (sedación consciente) es una depresión de la conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente responde a propósito al comando verbal, ya sea solo o acompañado de una ligera estimulación táctil. Por lo general, no son necesarias intervenciones para mantener una vía aérea permeable. La ventilación espontánea es típicamente adecuada. La función cardiovascular generalmente se mantiene.

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

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

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

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

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

Trastornos de ansiedad

35 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 variedad de trastornos de ansiedad.

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

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

50 El trastorno obsesivo compulsivo es un tipo de trastorno de ansiedad que se caracteriza principalmente por obsesiones repetitivas (imágenes o pensamientos angustiantes, persistentes e intrusivos) y compulsiones (impulsos para realizar actos o rituales específicos). El patrón de pensamiento del TOC puede compararse con supersticiones en la medida en que implica una creencia en una relación causal que, en realidad, no existe. A menudo el proceso es completamente

ilógico; por ejemplo, la compulsión de caminar en un cierto patrón puede emplearse para aliviar la obsesión del daño inminente. Y en muchos casos, la compulsión es completamente inexplicable, simplemente un impulso de completar un ritual desencadenado por el nerviosismo. En una minoría de casos, quienes padecen TOC solo pueden experimentar obsesiones, sin compulsiones manifiestas; un número mucho menor de pacientes experimenta solo compulsiones.

La categoría más grande de trastornos de ansiedad es la de fobia, que incluye todos los casos en los que el miedo y la ansiedad son provocados por un estímulo o situación específicos. Las víctimas generalmente anticipan consecuencias aterradoras al encontrarse con el objeto de su miedo, que puede ser cualquier cosa, desde un animal hasta un lugar o un fluido corporal.

El trastorno de estrés postraumático o TEPT es un trastorno de ansiedad que resulta de una experiencia traumática. El estrés postraumático puede ser el resultado de una situación extrema, tal como combate, violación, situaciones de rehenes o incluso accidentes graves. También puede ser el resultado de una exposición a largo plazo (crónica) a una situación estresante severa, por ejemplo, soldados que soportan batallas individuales pero no pueden hacer frente al combate continuo. Los síntomas comunes incluyen recuerdos retrospectivos, conductas de evitación y depresión.

Enfermedades y trastornos neurodegenerativos

El término "enfermedad neurodegenerativa" incluye enfermedades y trastornos que están asociados con la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, o la muerte de las neuronas. Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, entre otros, la enfermedad de Alzheimer (incluidos los síntomas asociados de deterioro cognitivo leve, moderado o grave); esclerosis lateral amiotrófica (ELA); lesiones anóxicas e isquémicas; ataxia y convulsión (incluso para el tratamiento y prevención y prevención de convulsiones causadas por un trastorno esquizoafectivo o por fármacos utilizados para tratar la esquizofrenia); olvido benigno; edema cerebral; ataxia cerebelosa, incluido el síndrome de neuroacantocitosis de McLeod (SML); lesión dentro de la cabeza; coma; lesiones contusivas (por ejemplo, lesión de la médula espinal y lesión en la cabeza); demencias que incluyen demencia por infarto múltiple y demencia senil; alteraciones de la conciencia; síndrome de Down; Parkinsonismo inducido por fármacos o medicación (tal como acatisia aguda inducida por neurolépticos, distonía aguda, parkinsonismo o discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno o temblor postural inducido por medicación); epilepsia; síndrome de X frágil; síndrome de Gilles de la Tourette; trauma de la cabeza; discapacidad y pérdida auditiva; enfermedad de Huntington; síndrome de Lennox; discinesia inducida por Levodopa; retraso mental; trastornos del movimiento que incluyen acinesias y síndromes acinéticos (rigidez) (incluyendo calcificación de los ganglios basales, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, complejo de demencia Parkinsonismo-ELA, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico y parálisis progresivamente supranuclear); espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad o debilidad muscular, incluida la corea (tal como corea hereditaria benigna, corea inducida por fármacos, hemibalismo, enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis, corea de Sydenham y corea sintomática), discinesia (incluidos tics como tics complejos, tics simples y tics sintomáticos), mioclonos (incluyendo mioclonos generalizados y cicloclonos focales), temblor (tal como temblor en reposo, temblor postural y temblor intencional) y distonía (incluida distonía axial, calambre del escritor distónico, distonía hemipléjica, distonía paroxística y distonía focal tal como blefaroespasmo, distonía oromandibular y disfonía espasmódica y tortícolis); daño neuronal que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; lesión neurotóxica que sigue a un accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco; enfermedad de Parkinson; convulsión; estado epiléptico; accidente cerebrovascular; tinnitus; esclerosis tubular y neurodegeneración inducida por infección viral (por ejemplo, causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y encefalopatías). Las enfermedades neurodegenerativas también incluyen, entre otras, lesiones neurotóxicas que siguen a un accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular tromboembólico, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco. Los métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa también incluyen tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por ataques repetidos a lo largo del tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, entre otros, epilepsia generalizada, por ejemplo, epilepsia de ausencia infantil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis epilépticas graves al despertar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial, por ejemplo, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia focal benigna de la infancia.

Estado epiléptico (EE)

El estado epiléptico (EE) puede incluir, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de convulsiones epilépticas en estado convulsivo, y puede incluir estado

epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario. El estado epiléptico temprano se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por convulsiones del 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 del estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea y de segunda línea, y generalmente se administra un anestésico general. El estado epiléptico súper refractario se caracteriza por convulsiones del 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, por ejemplo, estado epiléptico focal no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico parcial complejo no convulsivo, estado epiléptico parcial simple no convulsivo, estado epiléptico sutil no convulsivo; estado epiléptico generalizado no convulsivo, por ejemplo, ausencia de inicio tardío del estado epiléptico no convulsivo, ausencia atípica del estado epiléptico no convulsivo o ausencia típica del estado epiléptico no convulsivo.

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

Convulsión

Una convulsión son los hallazgos o cambios físicos en el comportamiento que ocurren después de un episodio de actividad eléctrica anormal en el cerebro. El término "convulsión" a menudo se usa indistintamente con "ataque". Las convulsiones son cuando el cuerpo de una persona se sacude rápida e incontrolablemente. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y se relajan repetidamente.

De acuerdo con el tipo de comportamiento y actividad cerebral, las convulsiones se dividen en dos amplias categorías: generalizadas y parciales (también llamadas locales o focales). La clasificación del tipo de convulsión ayuda a los médicos a diagnosticar si un paciente tiene epilepsia o no.

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

Hay seis tipos de convulsiones generalizadas. La más común y dramática, y por lo tanto la más conocida, es la convulsión generalizada, también llamada convulsión del gran mal. En este tipo de convulsiones, el paciente pierde el conocimiento y generalmente colapsa. La pérdida de la conciencia es seguida por un endurecimiento generalizado del cuerpo (llamado fase "tónica" de la convulsión) durante 30 a 60 segundos, luego por sacudidas violentas (la fase "clónica") durante 30 a 60 segundos, después de lo cual el paciente entra en un sueño profundo (la fase "postictal" o posterior a la convulsión). Durante las convulsiones del gran mal, pueden ocurrir lesiones y accidentes, tales como morderse la lengua e incontinencia urinaria.

Las convulsiones de ausencia causan una breve pérdida de conciencia (solo unos segundos) con pocos o ningún síntoma. El paciente, más a menudo un niño, generalmente interrumpe una actividad y mira fijamente en blanco. Estas convulsiones comienzan y terminan abruptamente y pueden ocurrir varias veces al día. Los pacientes generalmente no son conscientes de que están teniendo una convulsión, excepto que pueden ser conscientes de "perder tiempo".

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

Las convulsiones clónicas son sacudidas repetitivas y rítmicas que involucran ambos lados del cuerpo al mismo tiempo.

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

Las convulsiones atónicas consisten en una pérdida repentina y general del tono muscular, particularmente en los brazos y las piernas, que a menudo da como resultado una caída.

Las convulsiones descritas en el presente documento pueden incluir convulsiones epilépticas; ataques repetitivos agudos; convulsiones en racimo; convulsiones continuas; convulsiones incansables; convulsiones prolongadas; convulsiones recurrentes; convulsiones del estado epiléptico, por ejemplo, convulsiones refractarias del estado epiléptico, convulsiones del estado epiléptico no convulsivas; convulsiones refractarias; convulsiones mioclónicas; convulsiones tónicas; convulsiones tónico-clónicas; convulsiones parciales simples; convulsiones parciales complejas;

convulsiones secundariamente generalizadas; convulsiones de ausencia atípica; convulsiones de ausencia; convulsiones atónicas; convulsiones rolándicas benignas; convulsiones febriles; convulsiones emocionales; convulsiones focales; convulsiones gelásticas; convulsiones de inicio generalizado; espasmos infantiles; convulsiones jacksonianas; convulsiones mioclónicas bilaterales masivas; convulsiones multifocales; convulsiones de inicio neonatal; convulsiones nocturnas; convulsiones del lóbulo occipital; convulsiones postraumáticas; convulsiones sutiles; convulsiones de Sylvan; convulsiones reflejas visuales; o convulsiones por abstinencia.

Equivalentes y alcance

En las reivindicaciones, artículos tales como "un", "uno, una" y "el, la" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, empleados o son relevantes para un producto o proceso dado a menos que se indique lo contrario o bien sea evidente por el contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente, empleado o es relevante para un producto o proceso dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, empleados o son relevantes para un producto o proceso dado.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas para cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo de Markush, también se divulga cada subgrupo de los elementos, y cualquier elemento o elementos puede eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención, o los aspectos de la invención, es/se denominan/comprenden elementos y/o características particulares, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos y/o características. Para fines de simplicidad, esas realizaciones no se han establecido específicamente con esas palabras en el presente documento. También se observa que los términos "que comprende" y "que contiene" están destinados a ser abiertos y permite la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se dan intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto y la comprensión de un experto en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o subintervalos dentro de los intervalos establecidos en diferentes realizaciones de la invención, hasta un décimo de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Esta solicitud se refiere a varias patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, todas las cuales se incorporan en el presente documento como referencia. Si hay un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente memoria descriptiva, prevalecerá la memoria descriptiva. Además, cualquier realización particular de la presente invención que se encuentre dentro de la técnica anterior puede excluirse explícitamente de una o más de las reivindicaciones. Debido a que tales realizaciones se consideran conocidas por un experto en la materia, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en este documento. Cualquier realización particular de la invención puede excluirse de cualquier reivindicación, por cualquier motivo, ya sea relacionada o no con la existencia de la técnica anterior.

Los expertos en la materia reconocerán o podrán determinar utilizando no más que la experimentación de rutina muchos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en el presente documento. El alcance de las presentes realizaciones descritas en el presente documento no pretende limitarse a la descripción anterior, sino que es como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden hacer varios cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

Ejemplos

Para que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos de síntesis y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

Materiales y métodos

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante la optimización de rutina.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y las referencias citadas allí.

Los compuestos proporcionados en este documento pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándar conocidos. Tales procedimientos incluyen (pero no se limitan a) recristalización, cromatografía en columna, HPLC o cromatografía de fluido supercrítico (CFS). Los siguientes esquemas se presentan con detalles en cuanto a la preparación de heteroarilos y heterociclos representativos que se han enumerado en el presente documento. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los ejemplos de columnas quirales disponibles para su uso en la separación/purificación de los enantiómeros/diastereómeros proporcionados en este documento incluyen, pero no se limitan a, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

La estereoquímica asignada en el presente documento (por ejemplo, la asignación de "R" o "S" a la posición C21 del esteroide) puede asignarse tentativamente (por ejemplo, al azar). Por ejemplo, una posición C21 puede dibujarse en la configuración "R" cuando la posición C21 está en la configuración "S".

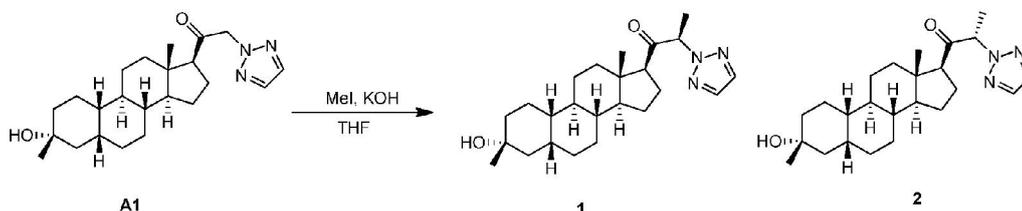
La RMN ¹H descrita en el presente documento (por ejemplo, para compuestos intermedios) puede ser una representación parcial del espectro completo de RMN de un compuesto, por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, la RMN ¹H informada puede excluir la región entre δ (ppm) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 ppm.

Ejemplo de método general para HPLC preparativa: Columna: C18 preparativa de 10 μm Waters RBridge, 19 x 250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH₄HCO₃) (30 L de agua, 24 g de NH₄HCO₃, 30 mL de NH₃·H₂O). Velocidad de flujo: 25 mL/min.

Ejemplo de método general para HPLC analítica: Fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM), B: Gradiente de acetonitrilo: 5% - 95% B en 1,6 o 2 min. Velocidad de flujo: 1,8 o 2 mL/min; Columna: C18 XBridge, 4,6 x 50 mm, 3,5 μm a 45 °C.

Métodos de síntesis

Ejemplo 1. Síntesis de 1 y 2.

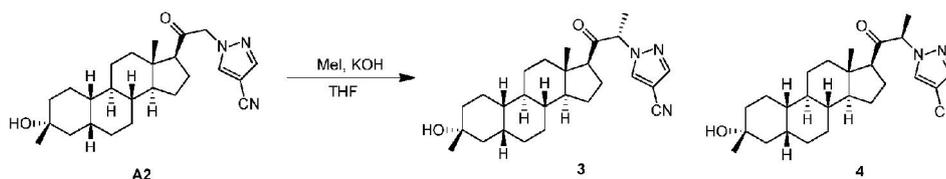


A una solución de A1 (500 mg, 1,29 mmol) en THF (4 mL) se le añadieron KOH (144 mg, 2,58 mmol) y MeI (200 mg, 1,41 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de que la TLC mostró que el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se trató con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-1-ona (79,5 mg, 15,4%) y (S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propan-1-ona (93,1 mg, 18%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (1) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s, 2H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 2,25 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,87 - 1,66 (m, 9H), 1,41 - 1,02 (m, 19H), 0,65 (s, 3H). LCMS Rt = 0,945 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C₂₄H₃₈N₃O₂ [M+H]⁺ 400, encontrado 382 [M+H-18].

RMN ¹H (2) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 2H), 5,42 - 5,37 (m, 1H), 2,66 - 2,64 (m, 1H), 2,14 - 2,11 (m, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 10H), 1,41 - 1,07 (m, 17H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 0,922 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C₂₄H₃₈N₃O₂ [M+H]⁺ 400, encontrado 382 [M+H-18].

Ejemplo 2. Síntesis de 3 y 4.



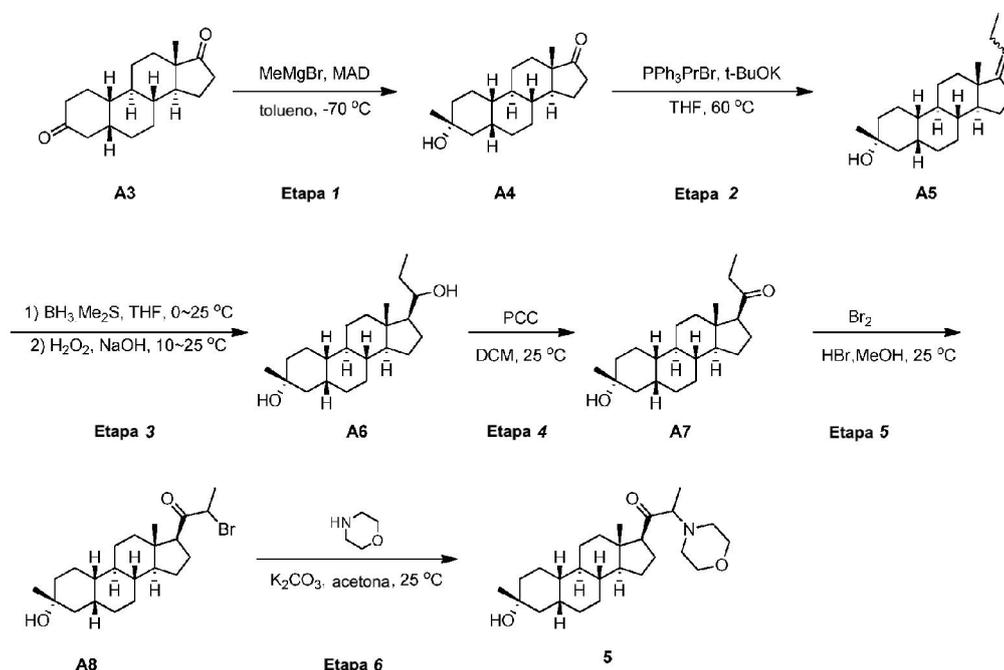
5 A una solución de A2 (400 mg, 0,976 mmol) en THF (3 mL) se le añadió KOH (109 mg, 1,95 mmol) y MeI (1,58 g, 11,1 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. Después de que la TLC mostró que el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se trató con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 hasta EtOAc) para proporcionar 1-((S)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (100 mg, 24,2%) y 1-((R)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-1-oxopropan-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (139 mg, 33,6%) como un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (3) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,27 - 5,25 (m, 1H), 2,73 - 2,71 (m, 1H), 2,18 - 2,13 (m, 2H), 1,81 - 1,58 (m, 10H), 1,48 - 1,07 (m, 17H), 0,56 (s, 3H). LCMS Rt = 0,934 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 100%, MS ESI calculado para C₂₆H₃₈N₃O₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 406 [M+H-18].

15 RMN ¹H (4) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,06 - 5,01 (m, 1H), 2,48 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,79 - 1,59 (m, 12H), 1,50 - 1,07 (m, 16H), 0,66 (s, 3H). LCMS Rt = 0,946 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C₂₆H₃₈N₃O₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 406 [M+H-18].

Ejemplo 3. Síntesis de 5.

20

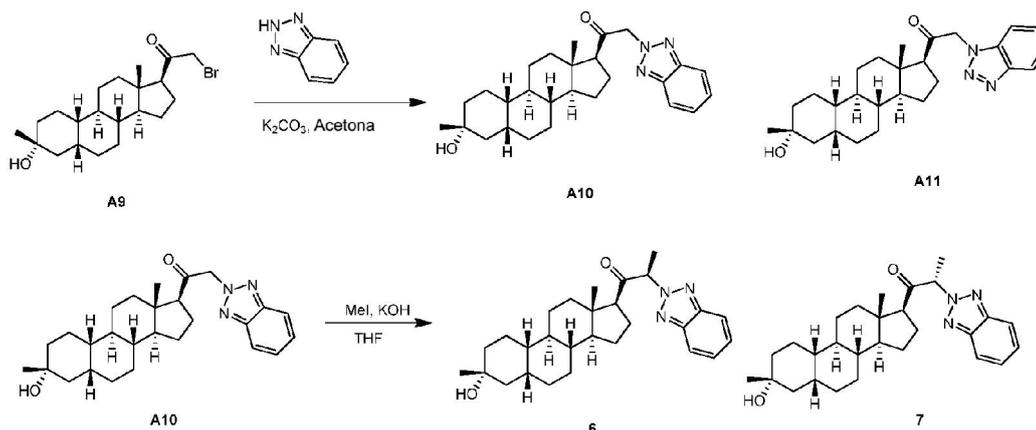


25 Etapa 1. Síntesis de A4. A una solución de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (A3, 24 g, 109 mmol) en tolueno (100 mL) se le añadió AlMe₃ (2 M en tolueno, 27,3 mL, 54,6 mmol) gota a gota a 10 °C. La mezcla se agitó luego a 25 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió una solución del compuesto (5R,8R,9R,10S,13S,14S)-13-metilidodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17(2H, 4H)-diona (5 g, 18,2 mmol) en tolueno (50 mL) gota a gota a -70 °C gota a gota bajo N₂. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió MeMgBr (3 M en éter, 18,2 mL, 54,6 mmol) gota a gota a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante otras 3 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en ácido cítrico (150 mL, 20% ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 50:1 a 1:1) para obtener (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17(2H)-ona (4,8 g, 90%) como un sólido de color blanco.

30 RMN ¹H (A4) (400 MHz, CDCl₃) δ 2,50 - 2,35 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,00 (m, 25H), 0,85 (s, 3H).

35 Etapa 2. Síntesis de A5. A una suspensión de PPh₃PrBr (19 g, 49,5 mmol) en THF (100 mL) se añadió t-BuOK (5,5 g, 49,5 mmol) a 25 °C. El color de la suspensión se volvió rojo oscuro. Después de agitar a 60 °C durante 1 hora, se añadió (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S)-3-hidroxi-3,13-dimetiltetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17(2H)-ona (4,8

- g, 16,5 mmol) a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 mL) y EtOAc (100 mL). El color de la mezcla se volvió amarillo claro. La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica combinada se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc =100:1 a 20:1) para obtener (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S, Z)-3,13-dimetil-17-propilidenoheptadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (1,6 g, 30%) como un aceite incoloro.
 5 RMN ¹H (A5) (400 MHz, CDCl₃) δ 5,06 - 4,95 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,26 - 2,00 (m, 4H), 1,90 - 1,05 (m, 21H), 1,00 - 0,85 (m, 9H).
- 10 Etapa 3. Síntesis de A6. A una solución de (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S)-3,13-dimetil-17-propilidenoheptadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (1,6 g, 5,05 mmol) en THF (5 mL) se le añadió BH₃-Me₂S (2,5 mL, 25 mmol) a 0 °C gota a gota. La solución se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC(PE/EtOAc =5/1) mostró que la reacción se completó. Después de enfriar a 0 °C, se añadió NaOH (10%, 10 mL, ac.) muy lentamente. Una vez completada la adición, se añadió H₂O₂ (30%, 10 mL, ac.) lentamente y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se extrajo con EtOAc (502 x 2 mL). La capa orgánica combinada se separó, se lavó con Na₂S₂O₃ (500 mL, 20%, ac.), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-(1-hidroxipropil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (1,6 g, 95%) como un sólido de color amarillo claro.
 15 RMN ¹H (A6) (400 MHz, CDCl₃) δ 3,55 - 3,45 (m, 1H), 1,95 - 0,60 (m, 37H).
- 20 Etapa 4. Síntesis de A7. A una solución de (3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-17-(1-hidroxipropil)-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol (1,6 g, 4,8 mmol) en DCM (20 mL), se añadió gel de sílice (4 g) y PCC (2 g, 9,6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La TLC mostró que la reacción se completó. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (20 mL). El filtrado combinado se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna sobre columna de gel de sílice eluida con PE/EtOAc = 10/1 a 8/1 para obtener 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-1-ona (0,5 g, 31%) como un sólido de color amarillo claro.
 25 RMN ¹H (A7) (400 MHz, CDCl₃) δ 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,57 (m, 8H), 1,50 - 0,99 (m, 20H), 0,59 (s, 3H). LCMS (A7) Rt = 1,315 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C₂₂H₃₇O₂ [M+H]⁺ 333, encontrado 315 ([M+H-18]⁺).
- 30 Etapa 5. Síntesis de A8. A una solución de 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-1-ona (0,5 g, 1,5 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió HBr (0,01 mL, 48% en agua). Se añadió Br₂ (149 µL, 3 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. A la mezcla se le añadió Na₂SO₃ (10%, 10 mL, ac.) y se extrajo con EtOAc(50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para obtener 2-bromo-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)propan-1-ona (0,6 g, 97%) como un aceite incoloro.
 35 RMN ¹H (A8) (400 MHz, CDCl₃) δ 4,48 - 4,35 (m, 1H), 3,12 - 2,70 (m, 1H), 2,40 - 1,00 (m, 30H), 0,75 - 0,60 (m, 3H).
- 40 Etapa 6. Síntesis de 5. A una solución de 2-bromo-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il) propan-1-ona (200 mg, 0,49 mmol) en acetona (2 mL) se añadió morfina (200 mg, 2,29 mmol). Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción estaba al vacío para obtener el producto sin purificar que se purificó por HPLC preparativa para obtener 1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-morfolinopropan-1-ona, sal de HCl (8,7 mg, 4,3%) como un sólido de color amarillo claro.
 45 RMN ¹H (5) (400 MHz, methanol-d₄) δ 4,45 - 4,20 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,95 - 3,80 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,02 - 2,65 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 2,00 - 1,75 (m, 8H), 1,75 - 1,25 (m, 17H), 1,25 - 1,10 (m, 3H), 0,90 - 0,70 (m, 3H). LCMS (5) Rt = 1,972 min en cromatografía de 3 min, 10-80CD, pureza 100%, MS ESI calculado para C₂₆H₄₄NO₃ [M+H]⁺ 418, encontrado 418.
- 50
- Ejemplo 4. Síntesis de 6 y 7.



Etapa 1. A una solución de A9 (500 mg, 1.25 mmol) en acetona (3 mL) se le añadió 2H-benzo [d] [1,2,3] triazol (222 mg, 1.87 mmol) a 25 °C y se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Después de que la TLC mostró que el material de partida se consumió por completo, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1 a 1/1) para proporcionar A10 (200 mg, pureza = 60%) y A11 (400 mg, pureza = 70%) como un sólido de color blanco.

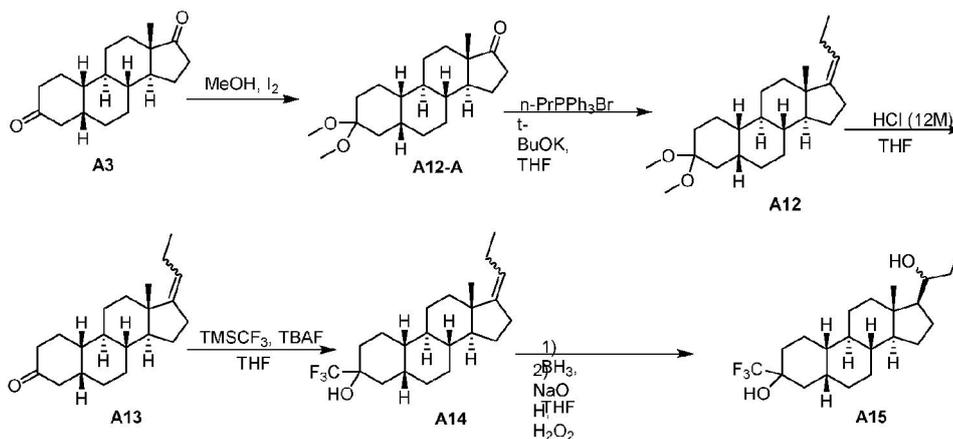
RMN ¹H (A10): (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 2H), 7,39 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 2H), 5,56 - 5,51 (m, 2H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 2H), 1,87 - 1,60 (m, 11H), 1,45 - 1,01 (m, 66H), 0,87 - 0,75 (m, 25H).
 RMN ¹H (A11): (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 7H), 1,45 - 1,11 (m, 33H), 0,87 - 0,82 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

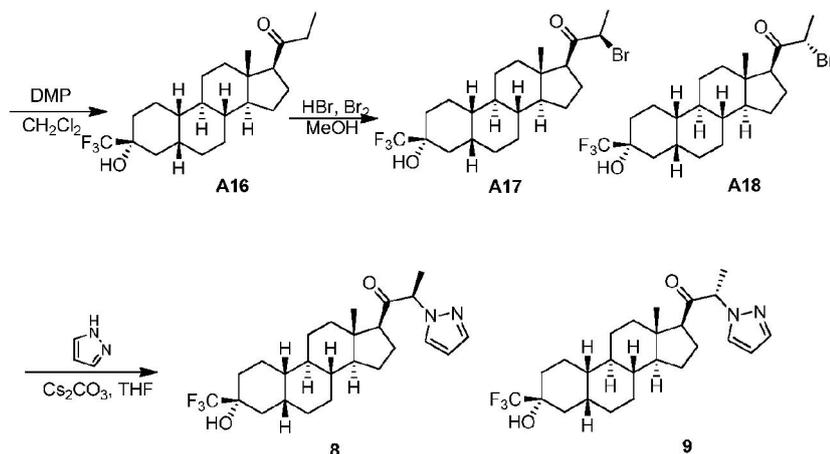
Etapa 2. A una solución de A10 (200 mg, 0,459 mmol) en THF (3 mL) se le añadió KOH (51,3 mg, 0,918 mmol) y MeI (1,14 g, 8,03 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de que la TLC mostró que el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se trató con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (S)-2-(2H-benzo[d][1,2,3] triazol-2-il)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il) propan-1-ona (9,3 mg, 4,51%) y (R)-2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il) propan-1-ona (6,1 mg, 2,96%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (6): (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (dd, J₁ = 3,2 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 2H), 7,41 (dd, J₁ = 2,8 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 2H), 5,52 - 5,50 (m, 1H), 2,28 - 2,25 (m, 2H), 1,82 - 1,58 (m, 10H), 1,40 - 1,21 (m, 15H), 1,03 - 0,86 (m, 3H), 0,68 (s, 3H), LCMS Rt = 1,014 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 95%, MS ESI calculado para C₂₈H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 450, encontrado 432 [M+H-18].

RMN ¹H (7): (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (dd, J₁ = 3,2 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 2H), 7,38 (dd, J₁ = 3,2 Hz, J₂ = 6,4 Hz, 2H), 5,69 - 5,68 (m, 1H), 2,72 - 2,70 (m, 1H), 2,20 - 1,63 (m, 13H), 1,44 - 1,08 (m, 16H), 0,72 (s, 3H). LCMS Rt = 0,991 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 95%, MS ESI calculado para C₂₈H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 450, encontrado 432 [M+H-18].

Ejemplo 5. Síntesis de 8 y 9.





Etapa 1. Síntesis de A12-A. A una solución del compuesto A3 (274 mg, 1 mmol) en metanol (4 mL) se le añadió yodo (25,4 mg, 0,1 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 12 horas, la TLC mostró que no quedaba compuesto 2 y el disolvente se eliminó al vacío. El producto sin purificar se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina básica (éter de petróleo/EtOAc = 9:1) para obtener el compuesto A12-A (280 mg, 88%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (A11): (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3,19 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,18 - 3,13 (dd, 1H, J = 19,2, 8,8 Hz), 0,83 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de A12. Una solución de CH₃CH₂CH₂PPh₃I (20,2 g, 47 mmol) y KOtBu (4,9 g, 43,6 mmol) en THF (40 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego se añadió el compuesto A11 (5 g, 15,6 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche, luego la TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO₃ (60 mL), la solución resultante se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto A12 sin purificar (30 g, sin purificar) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. Síntesis de A13. A una solución del compuesto A12 (30 g, sin purificar) en THF (40 mL) se le añadió HCl acuoso (12 M, 5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego la TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/PE = 1:10) para obtener el compuesto A13 (3,7 g, 80%, rendimiento en las dos etapas) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5,06 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 2,63 (t, 1H, J = 14 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,93 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de A14. A una solución del compuesto A13 (1,5 g, 5 mmol) en THF (15 mL) se le añadieron TMSCF₃ (850 mg, 6 mmol) y TBAF (130 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se añadió TBAF (1 M en THF, 10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La TLC mostró que la reacción se había completado. La solución de la reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (40 mL). La solución resultante se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/PE = 1:10) para obtener A14 (1,3 g, 70%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (A14): (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 5,05 - 5,02 (m, 1H), 0,96 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,90 (s, 3H).

Etapa 5. Síntesis de A15. A una solución del compuesto A14 (200 mg, 0,54 mmol) en THF anhidro (5 mL) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1,0 M en THF, 2 mL, 2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10% (1 mL) seguido de solución acuosa al 30% de H₂O₂ (1,2 mL). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (10 mL), salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7 (260 mg, sin purificar) como un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6. Síntesis de A16. A una solución del compuesto A15 (300 mg, sin purificar) disuelta en 10 mL de DCM, se le añadió periodinato de Dess-Martin (980 mg, 2,31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la TLC mostró que la reacción se había completado. Luego se filtró la reacción a través de un tapón de Celite y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/PE = 1:6) para obtener el compuesto A16 (210 mg, 70%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2,56 (t, 3H, J = 9 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,63 (s, 3H).

Etapa 7. Síntesis de A17 y A18. A una solución del compuesto A16 (500 mg, 1,29 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadieron 5 gotas de HBr (48%) seguido de bromo (1029 mg, 6,45 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 mL), luego la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/PE = 1:8) para obtener

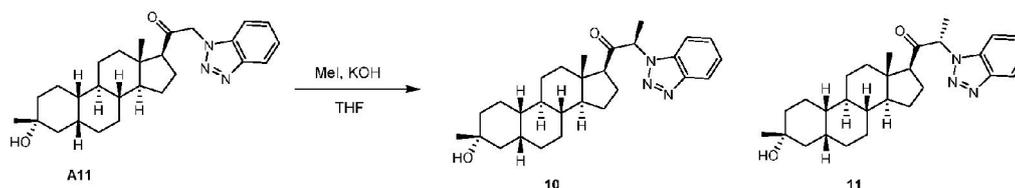
A17 (210 mg, 35%) y A18 (250 mg, 41%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H: (A17): (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 4,46 - 4,42 (q, 1H, J = 7 Hz), 2,79 (t, 1H, J = 9,5 Hz), 1,73 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,76 (s, 3H).
 RMN ¹H: (A18): (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4,42 - 4,38 (q, 1H, J = 6,5 Hz), 3,11 (t, 1H, J = 9 Hz), 1,72 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0,63 (s, 3H).

Etapa 8. Síntesis de 8. A una solución de compuesto A17 (50 mg, 0,11 mmol) y Cs₂CO₃(720 mg, 2,20 mmol) en THF (3 mL) se añadió 1H-pirazol(150 mg, 2,2 mmol) . La mezcla de reacción se calentó a 30°C y se agitó durante la noche. LCMS mostró que la reacción se había completado y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto 8 como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (8): (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 7,58 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,35 (t, 1H, J = 4,5 Hz), 5,23 (q, 1H, J = 7,5 Hz), 2,69 (t, 1H, J = 9 Hz), 1,67 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,63 (s, 3H),

Ejemplo 6. Síntesis de 10 y 11.

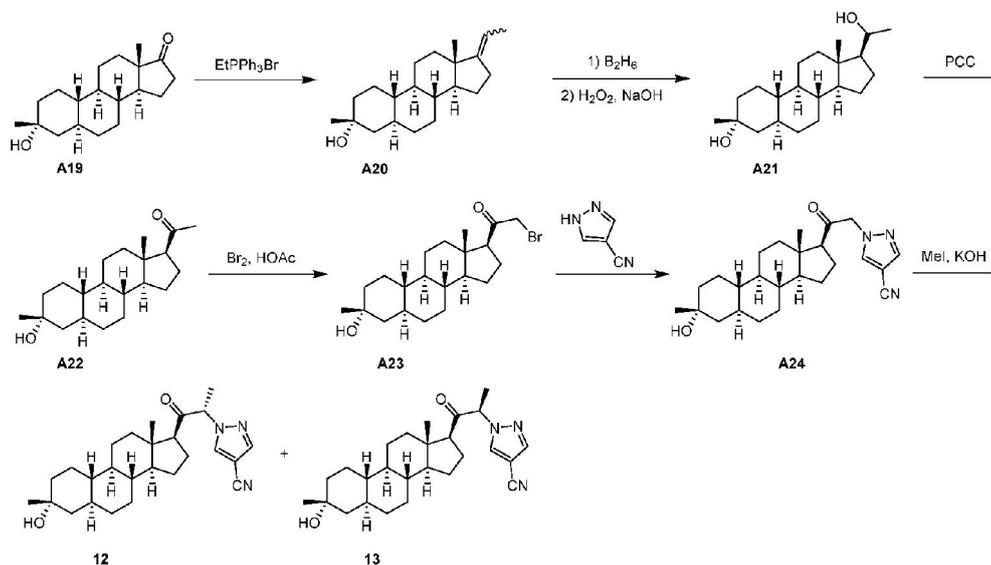


A una solución de A11 (400 mg, 0,918 mmol) en THF (5 mL) se le añadió KOH (102 mg, 1,83 mmol) y MeI (156 mg, 1,10 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de que la TLC mostró que el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se trató con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto 10 (63,3 mg, 15%) y el compuesto 11 (33,4 mg, 8%) como sólidos blanquecinos.

RMN ¹H (10): (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 5,62 - 5,60 (m, 1H), 2,34 (t, J = 9,2 Hz 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,79 - 1,60 (m, 11H), 1,39 - 1,21 (m, 14H), 1,02 - 0,99 (m, 3H), 0,67 (s, 3H). LCMS Rt = 0,972 min en cromatografía de 1,5 min, MS ESI calculado para C₂₈H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 450, encontrado 450,

RMN ¹H (11): (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 5,79 - 5,77 (m, 1H), 2,70 - 2,69 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,66 (m, 9H), 1,39 - 1,20 (m, 15H), 1,07 - 0,99 (m, 3H), 0,62 (s, 3H). LCMS Rt = 0,954 min en cromatografía de 1,5 min, MS ESI calculado para C₂₈H₄₀N₃O₂ [M+H]⁺ 450, encontrado 450.

Ejemplo 7. Síntesis de 12 y 13.



Etapa 1. Síntesis de A20. A una suspensión de EtPPh₃Br (17,8 g, 48,2 mmol) en THF (60 mL) se le añadió t-BuOK (5,40 g, 48,2 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 1 hora, se añadió A19 (2,8 g, 9,64 mmol) en porciones a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. La TLC(PE/EtOAc =3/1) mostró que la reacción se había completado y se encontró un producto principal con menor polaridad. La mezcla de reacción se

inactivó con solución acuosa de NH₄Cl (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3) durante tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto sin purificar. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 10:1 - 6:1) para obtener A20 (2,6 g, 89%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,15 - 5,10(m, 1H), 2,42 - 2,12(m, 3H), 1,75 - 0,95 (m, 26H), 0,90 (s, 3H), 0,79 - 0,62 (m, 2H).

Etapa 2. Síntesis de A21. A una solución de A20 (2,6 g, 8,59 mmol) en THF (20 mL) se le añadió gota a gota una solución de BH₃-Me₂S (8,59 mL, 10 M) a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 8 horas. La TLC (PE:EtOAc = 3:1) mostró que la reacción estaba casi completa, y se encontró un producto principal con mayor polaridad. Después de enfriar a 0 °C, se añadió una solución de NaOH (34,3 mL, 3 M) muy lentamente. Después de la adición, se añadió H₂O₂ (15,5 mL, 33%) lentamente y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución resultante se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La solución orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (20 mL x 2), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto sin purificar A21 (3 g, sin purificar) como un sólido. El producto sin purificar se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. Síntesis de A22. Una mezcla de A21 (3 g, 9,36 mmol), PCC (3,01 g, 14,0 mmol) y gel de sílice (3,31 g, p/p = 1/1,1) en DCM (50 mL) se agitó a 25 °C durante 2 horas, el color de la mezcla de reacción se volvió marrón. La TLC (PE/EtOAc = 3/1) mostró que la reacción se había completado y se encontró un producto principal con menor polaridad. La solución se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (20 mL). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice eluida con PE/EtOAc = 15/1 a 6/1 para obtener A22 (2,3 g, 77%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,88 - 0,95 (m, 23H), 0,80-0,62 (m, 5H).

Etapa 4. Síntesis de A23. A una solución de A22 (2,3 g, 7,22 mmol) y una cantidad catalítica de HBr concentrado (28,9 mg, 40% en agua) en MeOH (20 mL) se le añadió gota a gota dibromo (1,27 g, 7,94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La TLC (PE: EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y el pH se ajustó a 7~8. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto sin purificar A23 (2,6 g, 91%) como un sólido blanquecino.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,98 - 3,90 (m, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,98 - 0,95 (m, 24H), 0,81-0,62 (m, 5H).

Etapa 5. Síntesis de A24. A una solución de A23 (300 mg, 754 μmol) en acetona (10 mL) se le añadió K₂CO₃ (155 mg, 1,13 mmol) y 1H-pirazol-4-carbonitrilo (84,1 mg, 904 μmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La TLC(PE/EA = 3/1) mostró que el material de partida se consumió por completo. El disolvente se eliminó por evaporador rotativo. A la mezcla se le añadió agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto sin purificar A24 (350 mg) como un sólido blanquecino.

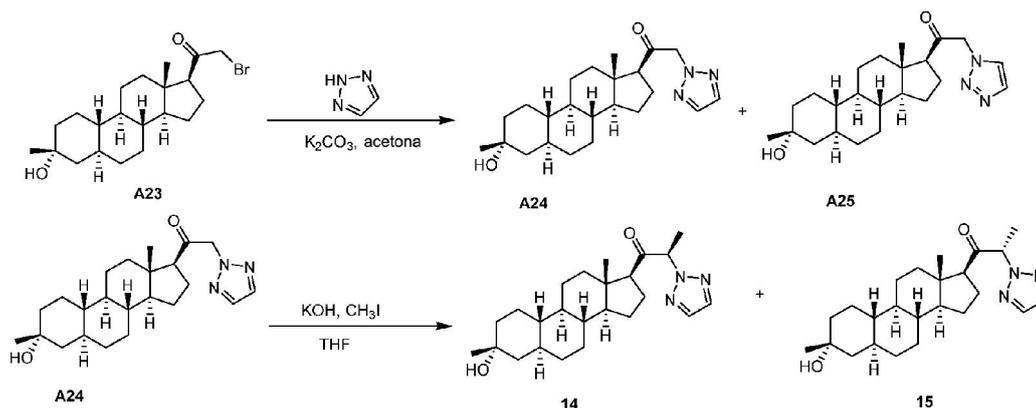
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,06 - 4,90 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,28 - 1,98 (m, 1H), 1,92 - 1,01 (m, 24H), 0,82 - 0,65 (m, 5H).

Etapa 5. Síntesis de 12 y 13. A una solución de A24 (400 mg, 976 μmol) en THF (10 mL) se le añadió KOH (81,7 mg, 1,46 mmol) y MeI (207 mg, 1,46 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después de que LCMS mostró que el material de partida se consumió, la mezcla de reacción se trató con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar tanto el compuesto 12 (61 mg, 14,7%) como el compuesto 13 (43 mg, 10,4%) como sólidos blanquecinos.

RMN ¹H (12): (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,32 - 5,27 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 1,92 - 0,98 (m, 26H), 0,79 - 0,65 (m, 2H), 0,61 (s, 3H), LCMS Rt = 0,960 min en cromatografía de 1,5 min, MS ESI calculado para C₂₆H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 424.

RMN ¹H (13) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 5,09 - 5,04 (m, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,91 - 0,95 (m, 26H), 0,78 - 0,60 (m, 5H), LCMS Rt = 0,968 min en cromatografía de 1,5 min, MS ESI calculado para C₂₆H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 406 [M+H-18]⁺.

Ejemplo 8. Síntesis de 14 y 15.



Etapa 1. Síntesis de A24 y A25. A una solución de A23 (400 mg, 1 mmol, 1,00 eq) en acetona (5,00 mL) se le añadió K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol, 2 eq) y 2H-1,2,3-triazol (103 mg, 1,5 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas, hasta que la TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua (30 mL) y luego se extrajo con EA (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 hasta EA) para proporcionar el compuesto A24 (125 mg, 31% de rendimiento) y el compuesto A25 (185 mg, 45% de rendimiento) como sólidos.

RMN ¹H (A24): (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,71 (s, 2 H), 5,26 (d, J = 5,27 Hz, 2 H), 2,66 - 2,56 (m, 1 H), 2,30 - 2,05 (m, 2 H), 1,94 - 1,84 (m, 1 H), 1,83 - 1,64 (m, 6 H), 1,50 - 0,96 (m, 25 H), 0,94 - 0,82 (m, 3 H), 0,80 - 0,67 (m, 6 H).

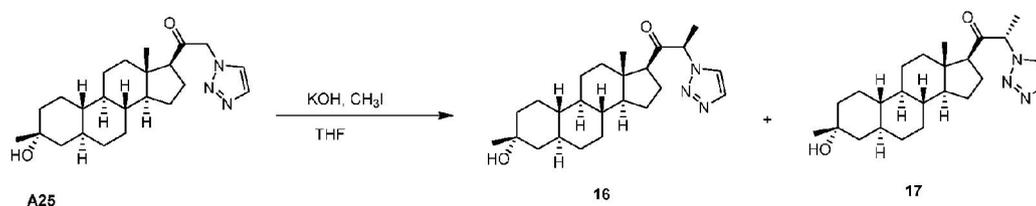
RMN ¹H (A25): (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,78 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 5,34 - 5,09 (m, 2 H), 2,76 - 2,63 (m, 1 H), 2,32 - 2,06 (m, 2 H), 1,96 - 1,65 (m, 7 H), 1,57 - 1,47 (m, 2 H), 1,23 (m, 17 H), 0,90 - 0,74 (m, 3H), 0,70 (s, 3 H).

Etapa 2. Síntesis de 14 y 15. A una solución de A24 (125 mg, 324 μmol, 1,00 eq) y KOH (36,3 mg, 648 μmol, 2 eq) en THF (3,00 mL) se le añadió CH₃I (55 mg), 388 μmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas hasta que el análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (2 x 30 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl al 0,05%) para proporcionar el compuesto 14 (27,4 mg, 21% de rendimiento) y el compuesto 15 (24,9 mg, 19% de rendimiento) como sólidos blanquecinos.

RMN ¹H (14) (CDCl₃ 400 MHz) δ 7,67 (s, 2H), 5,30 - 5,21 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 3 H), 1,70 - 1,49 (m, 11H), 1,39 - 1,22 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,12 - 0,89 (m, 7H), 0,67 (s, 3H), 0,65 - 0,62 (m, 2H). LCMS Rt = 1,168 min en cromatografía de 2 min, MS ESI calculado para C₂₄H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 400, encontrado 382 [M+H - 18].

RMN ¹H (15) (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,67 (s, 2 H), 5,47 - 5,36 (m, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 2 H), 1,86 - 1,83 (m, 4 H), 1,79 - 1,72 (m, 1 H), 1,69 - 1,64 (m, 4 H), 1,60 - 1,51 (m, 2 H), 1,42 - 1,28 (m, 4 H), 1,25 - 1,19 (m, 6 H), 1,17 - 0,9 (m, 6 H), 0,75 - 0,66 (m, 5 H). LCMS Rt = 1.134 min en cromatografía de 2 min, MS ESI calculado para C₂₄H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 400, encontrado 382 [M+H-18].

Ejemplo 9. Síntesis de 16 y 17.

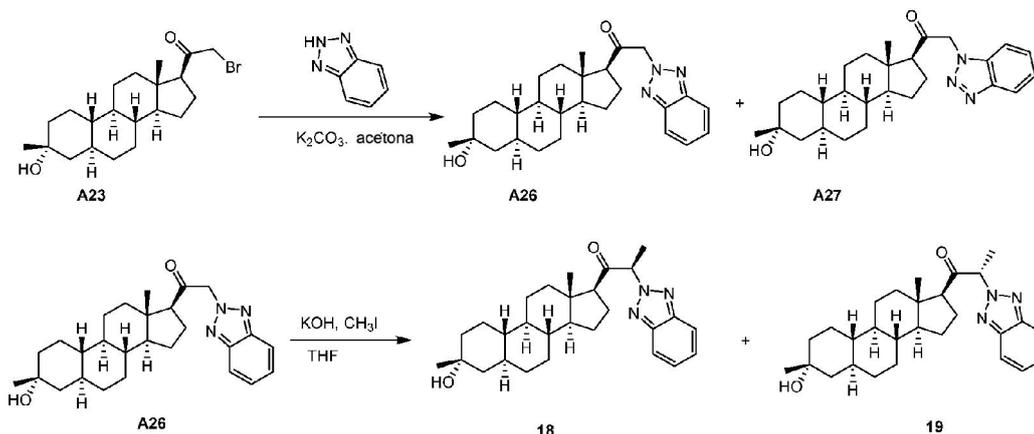


A una solución de A25 (185 mg, 479 μmol, 1,00 eq) y KOH (53,7 mg, 958 μmol, 2 eq) en THF (3,00 mL) se le añadió CH₃I (81,4 mg, 574 μmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas hasta que la TLC mostró que la reacción se había completado. Luego, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (2 x 30 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (HCl al 0,05%) para proporcionar el compuesto 16 (18,5 mg, 10% de rendimiento) y el compuesto 17 (31,4 mg, 16% de rendimiento) como sólidos blanquecinos.

RMN ¹H (16) (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,75 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 5,52 - 5,42 (m, 1 H), 2,60 - 2,52 (m, 1 H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2 H), 1,77 - 1,53 (m, 12 H), 1,48 - 1,39 (m, 1 H), 1,38 - 1,23 (m, 3 H), 1,21 - 1,19 (m, 3 H), 1,18 - 1,03 (m, 5 H), 1,02 - 0,89 (m, 2 H), 0,73 - 0,65 (m, 5 H). LCMS Rt = 1,054 min en cromatografía de 2 min, MS ESI calculado para C₂₄H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 400, encontrado 422 [M+23].

RMN ¹H (17) (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,80 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 5,70 - 5,62 (m, 1 H), 2,83 - 2,76 (m, 1 H), 2,24 - 2,14 (m, 2 H), 1,91 - 1,82 (m, 1 H), 1,78 - 1,65 (m, 8 H), 1,59 - 1,45 (m, 5 H), 1,40 - 1,30 (m, 2 H), 1,28 - 1,23 (m, 2 H), 1,21 (s, 3 H), 1,16 - 0,94 (m, 6 H), 0,80 - 0,61 (m, 2 H), 0,54 (s, 3 H). LCMS Rt = 1,020 min en cromatografía de 2 min, MS ESI calculado para C₂₄H₃₇N₃O₂ [M+H]⁺ 400, encontrado 422 [M+23].

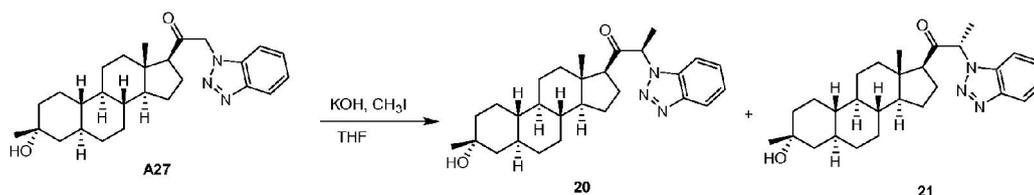
Ejemplo 10. Síntesis de 18 y 19.



- 5 Etapa 1. Síntesis de A26 y A27. A una solución de A23 (600 mg, 1,5 mmol, 1,00 eq) en acetona (10 mL) se le añadió K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol, 2 eq) y 2H-benzo [d] [1,2,3] triazol (268 mg, 2,25 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EA (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para proporcionar A26 (170 mg, 292 μ mol, rendimiento del 19,4%, pureza del 75%) y A27 (405 mg, 883 μ mol, 58,8% de rendimiento, 95% de pureza) como sólidos blanquecinos.
- 10 RMN 1H (A26): ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,89 - 7,88 (m, 2H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 5,60 - 5,50 (m, 2H), 2,71 - 2,67 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 0,77 (s, 3H).
- 15 RMN 1H (A27): ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,10 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,51 - 7,50 (m, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 5,49 - 5,39 (m, 2H), 2,76 - 2,74 (m, 1H), 2,23 - 2,16 (m, 2H), 0,76 (s, 3H).

- Etapa 2. Síntesis de 18 y 19. A una solución A26 (170 mg, 390 μ mol, 1,00 eq) y KOH (43,7 mg, 780 μ mol, 2 eq) en THF (3,00 mL) se le añadió CH_3I (66,4 mg , 468 μ mol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Luego, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (2 x 30 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (HCl al 0,5%) para proporcionar el compuesto 18 (28 mg, rendimiento del 16%) y el compuesto 19 (18,5 mg, rendimiento del 10,5%) como sólidos blanquecinos.
- 20 RMN 1H (18) ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 5,57 - 5,52 (m, 1H), 2,33 - 2,29 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 5H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,53 - 1,52 (m, 3H), 1,39 - 0,87 (m, 16H), 0,71 (s, 3H), 0,61 - 0,69 (m, 2H). LCMS Rt = 1,285 min en cromatografía de 2 min, MS ESI calculado para $C_{28}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 450, encontrado 432 $[M+H - 18]$.
- 25 RMN 1H (19) ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 5,76 - 5,67 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,28 - 2,09 (m, 2H), 2,00 (d, J=7,28 Hz, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 9H), 1,46 - 1,30 (m, 4H), 1,27 - 0,96 (m, 10H), 0,75 (s, 3H), 0,71 - 0,68 (m, 2H). LCMS Rt = 1,248 min en cromatografía de 2 min, MS ESI calculado para $C_{28}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 450, encontrado 432 $[M+H-18]^+$.
- 30

Ejemplo 11. Síntesis de 20 y 21.



- 35 A una solución de A27 (405 mg, 929 μ mol, 1,00 eq) y KOH (103 mg, 1,85 mmol, 2 eq) en THF (6,00 mL) se le añadió CH_3I (157 mg, 1,11 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. Luego, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA (2 x 50 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativo (HCl al 0,5%) para proporcionar el compuesto 20 (107 mg, 26% de rendimiento) y el compuesto 21 (64 mg, 15% de rendimiento) como sólidos blanquecinos.
- 40 RMN 1H (20): ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,12 (d, J = 8Hz , 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 5,70 - 5,61 (m, 1 H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,79 (m, 1H), 1,79 - 1,75 (m, 3 H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 6H), 1,44 - 1,23 (m, 5H), 1,21 (s, 3H), 1,16 - 0,85 (m, 6H), 0,71 (s, 3 H), 0,68 - 0,60 (m, 2H). LCMS SAGEWZF-010-P2b Rt = 1,195 min en cromatografía de 2 min, MS ESI calculado para $C_{28}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 450, encontrado 450.
- 45

RMN 1H (21): (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,09 (d, J = 12Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8Hz, 1H), 7,49 (m, t, J = 8Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8Hz, 1H), 5,85 - 5,76 (m, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 2H), 1,93 (d, J = 7,28 Hz, 3H), 1,88 - 1,52 (m, 9H), 1,41 - 1,29 (m, 4H), 1,26 - 0,49 (m, 10H), 0,73 - 0,68 (m, 2H), 0,65 (s, 3H). LCMS Rt = 1,178 min en cromatografía de 2 min, MS ESI calculado para C₂₈H₃₉N₃O₂ [M+H]⁺ 450, encontrado 450.

5 Métodos de ensayo

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

10 Inhibición de esteroides de la unión de TBPS

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

En resumen, las cortezas se eliminan rápidamente después de la decapitación de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con dióxido de carbono (200 - 250 g). Las cortezas se homogenizan en 10 volúmenes de sacarosa 0,32 M enfiada con hielo usando un homogeneizador de vidrio/teflón y se centrifugan a 1500 x g durante 10 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes resultantes se centrifugan a 10.000 x g durante 20 minutos a 4 °C para obtener los sedimentos de P2. Los sedimentos de P2 se resuspenden en tampón pH 7,4 de NaCl 200 mM/fosfato de Na-K 50 mM y se centrifugan a 10.000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Este procedimiento de lavado se repite dos veces y los sedimentos se resuspenden en 10 volúmenes de tampón. Se incuban partes alícuotas (100 μL) de las suspensiones de membrana con [³⁵S]-TBPS 3 nM y partes alícuotas de 5 μL del fármaco de prueba disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) (0,5% final) en presencia de GABA 5 μM. La incubación se lleva a un volumen final de 1,0 mL con tampón. La unión no específica se determina en presencia de TBPS sin marcar 2 μM y oscila entre 15 y 25%. Después de una incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, los ensayos se terminan por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell No. 32) usando un recolector de células (Brandel) y se enjuagan tres veces con tampón helado. La radiactividad ligada al filtro se mide por espectrometría de centelleo líquido. El ajuste de la curva no lineal de los datos generales para cada fármaco promediado para cada concentración se realiza utilizando Prism(GraphPad). Los datos se ajustan a un modelo de inhibición parcial en lugar de uno completo si la suma de los cuadrados es significativamente menor mediante la prueba F. Del mismo modo, los datos se ajustan a un modelo de inhibición de dos componentes en lugar de uno de un componente si la suma de los cuadrados es significativamente menor mediante la prueba F. La concentración del compuesto de prueba que produce el 50% de inhibición (IC₅₀) de la unión específica y el grado máximo de inhibición (I_{máx}) se determinan para los experimentos individuales con el mismo modelo utilizado para los datos generales y luego se calculan las medias ± SEM de los experimentos individuales. La picrotoxina sirve como control positivo para estos estudios, ya que se ha demostrado que inhibe de manera sólida la unión de TBPS.

40 Varios compuestos son o se pueden seleccionar para determinar su potencial como moduladores de la unión de [³⁵S]-TBPS *in vitro*. Estos ensayos se realizan o pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos discutidos anteriormente.

45 Para la Tabla 1, "A" indica una IC₅₀ < 50 nM, "B" indica una IC₅₀ de 50 nM a 100 nM, "C" indica una IC₅₀ de 100 nM a 250 nM, "D" indica una IC₅₀ de 250 nM a 500 nM, y "E" indica una IC₅₀ > 500 nM.

Tabla 1.

Compuesto	Desplazamiento del radioligando 35S-TBPS (IC ₅₀)
1	D
2	B
3	A
4	B
5	D
6	A
7	D
8	D
9	D
10	A
11	D
12	c
13	c
14	E
15	E

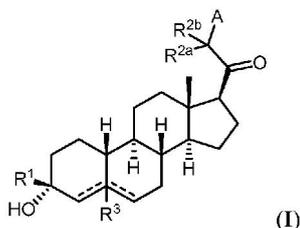
ES 2 808 855 T3

(continuación)

Compuesto	Desplazamiento del radioligando 35S-TBPS (IC ₅₀)
16	E
17	E
18	B
19	E
20	E
21	C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



5

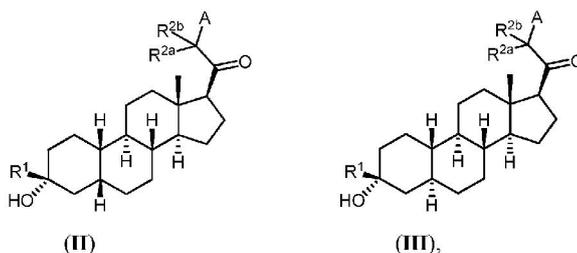
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- A es un heterociclilo o un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros;
 R¹ es alquilo o haloalquilo C₁₋₆ no sustituido;
 R^{2a} es alquilo C₁₋₆ no sustituido;
 R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido;
 o R^{2a} y R^{2b} se unen para formar un grupo oxo (=O);
 o R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 3-6 miembros;
 R³ está ausente o es hidrógeno; y
 ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando uno de ----- es un enlace doble, el otro ----- es un enlace sencillo; y cuando uno de los ---- es un doble enlace, R³ está ausente; y
 en la que heterociclilo o heteroarilo no está sustituido; o sustituido con al menos un R^A, en el que R^A es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^{A6}, -C(=O)OR^{A6}, -SR^{B6}, -S(=O)R^{B6} o S(=O)₂R^{B6}, en la que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, y R^{B6} es alquilo C₁₋₆ o carbociclilo C₃₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1,

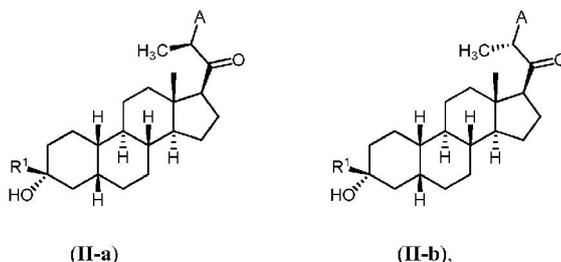
25

i) en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (II) o Fórmula (III):



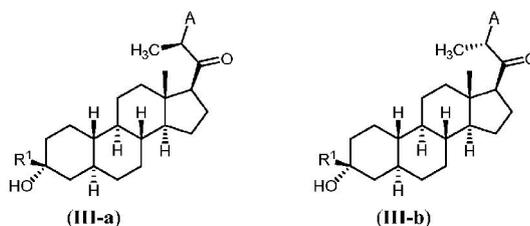
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

ii) en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (II-a) o Fórmula (II-b):



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

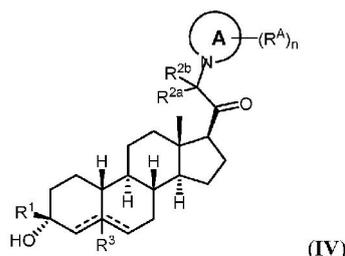
iii) en el que el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (III-a) o Fórmula (III-b):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
y en el que A, R¹, R^{2a} y R^{2b} se definen como para la Fórmula (I).

5

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula (IV):



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

A es un heterociclilo o un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros;

R¹ es alquilo o haloalquilo C₁₋₆ no sustituido;

R^{2a} es alquilo C₁₋₆ no sustituido;

15 R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido;

o R^{2a} y R^{2b} se unen para formar un grupo oxo (=O);

R³ está ausente o es hidrógeno;

R^A es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^{A6}, -C(=O)O^{A6},
-SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en la que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆
o haloalquilo C₁₋₆, y R^{B6} es alquilo C₁₋₆ o carbociclilo C₃₋₆;

20

n es 0, 1, 2 o 3; y

----- representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando uno de ----- es un enlace doble, el otro ----- es un enlace sencillo; y cuando uno del ---- es un doble enlace, R³ está ausente;

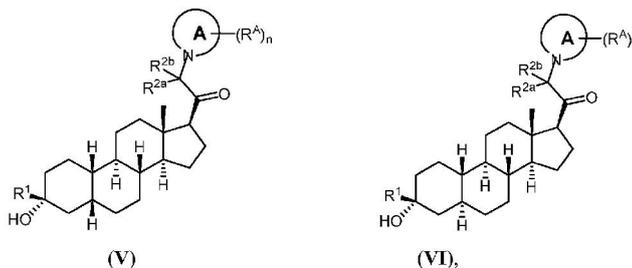
25

en la que los grupos heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, carbociclilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ pueden estar sustituidos o no sustituidos.

4. El compuesto de la reivindicación 3,

i) en el que el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (V) o Fórmula (VI):

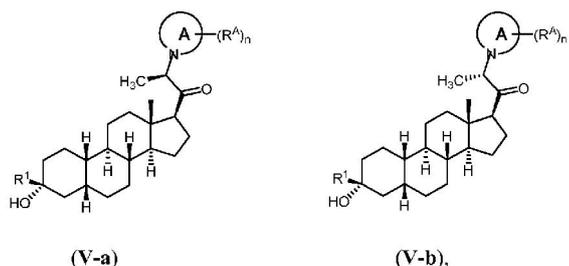
30



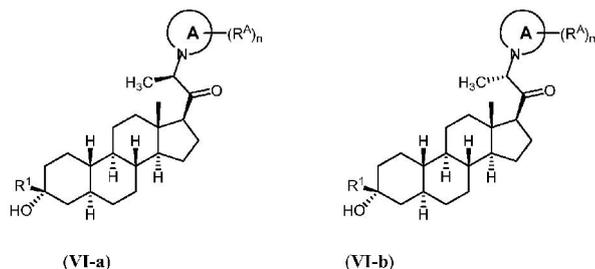
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

ii) en la que el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (V-a) o Fórmula (V-b):

35



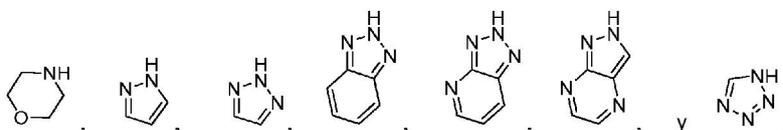
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
iii) en la que el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (VI-a) o Fórmula (VI-b):



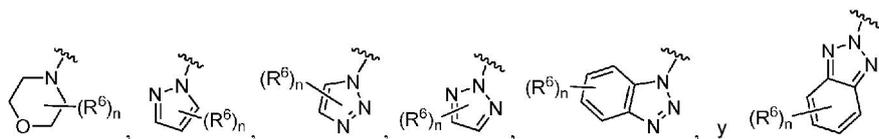
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
y en la que A, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^A y n se definen como para la Fórmula (IV).

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es metilo o CF₃.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{2a} es metilo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{2a} es metilo y R^{2b} es hidrógeno.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A está sustituido con 1-3 instancias de R^A.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

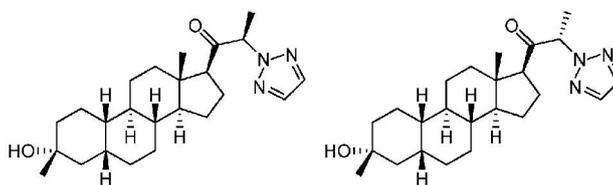
i) A se selecciona de:



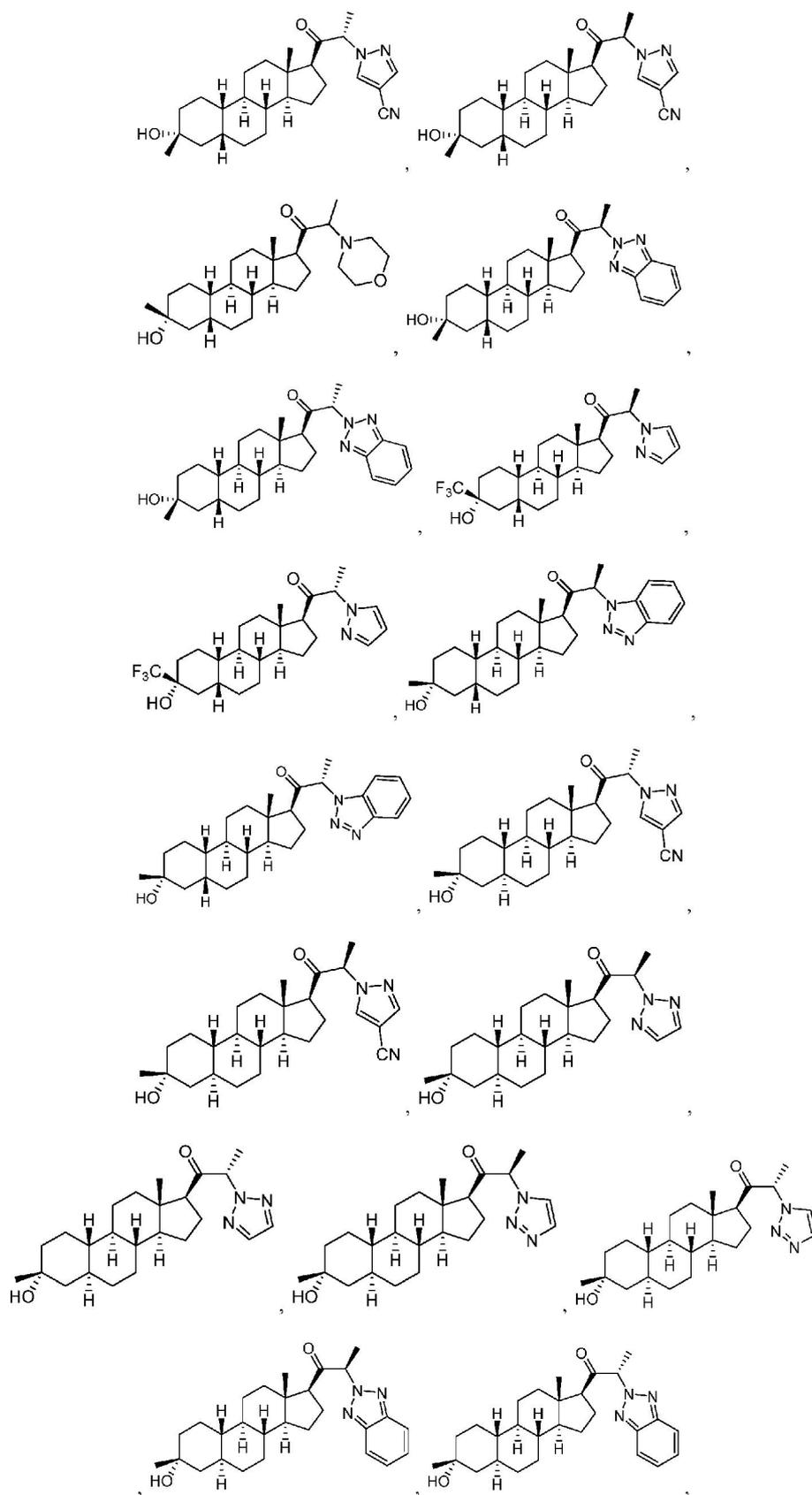
25 o
ii) en el que A se selecciona de:

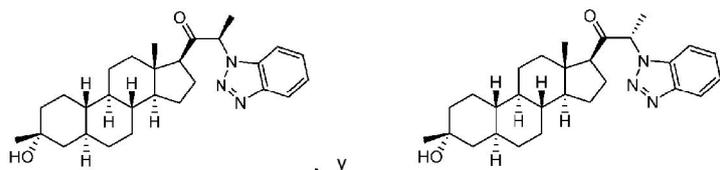


30 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto se selecciona de:
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



35

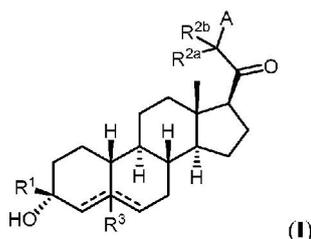




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende:
un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 10 12. Un compuesto de Fórmula (I), para usar en un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I):

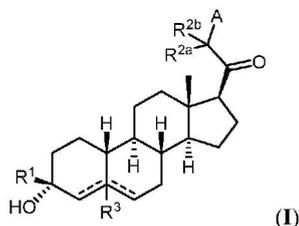


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 15 A es un heterociclilo o un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros;
R¹ es alquilo o haloalquilo C₁₋₆ no sustituido;
R^{2a} es alquilo C₁₋₆ no sustituido;
R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido;
o R^{2a} y R^{2b} se unen para formar un grupo oxo (=O);
20 o R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 3-6 miembros;
R³ está ausente o es hidrógeno; y
----- representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando uno de ----- es un enlace doble, el otro ----- es un enlace sencillo; y cuando uno del ----- es un doble enlace, R³ está ausente,
25 en la que heterociclilo o heteroarilo no está sustituido; o sustituido con al menos un R^A,
en la que R^A es alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^{A6}, -C(=O)OR^{A6}, -SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en la que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, y
R^{B6} es alquilo C₁₋₆ o carbociclilo C₃₋₆; y
30 opcionalmente en la que el compuesto se administra en combinación con otro agente terapéutico en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia; en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia dentro de las dos horas de la administración; o en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia dentro de una hora de la administración; o en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia instantáneamente.
- 35 13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto se administra por administración intravenosa, o en el que el compuesto se administra crónicamente.

- 40 14. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un humano.

15. Un compuesto de Fórmula (I), para usar en un método para tratar las convulsiones en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I):



- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es un heterociclilo o un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros;

R¹ es alquilo o haloalquilo C₁₋₆ no sustituido;

R^{2a} es alquilo C₁₋₆ no sustituido;

R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido;

5 o R^{2a} y R^{2b} se unen para formar un grupo oxo (=O);

o R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 3-6 miembros;

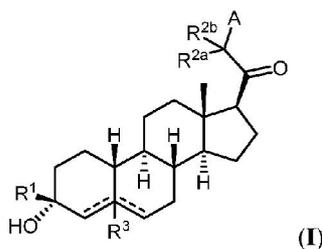
R³ está ausente o es hidrógeno;

10 ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando uno de ----- es un enlace doble, el otro ----- es un enlace sencillo; y cuando uno del ---- es un doble enlace, R³ está ausente; y en el que heterociclilo o heteroarilo no está sustituido; o sustituido con al menos un R^A,

en la que R^A es alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^{A6}, -C(=O)O^{A6}, -SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en la que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, y

15 R^{B6} es alquilo C₁₋₆ o carbociclilo C₃₋₆.

16. Un compuesto de Fórmula (I), para usar en un método para tratar la epilepsia o el estado epiléptico en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I):



20

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

A es un heterociclilo o un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros;

25 R¹ es alquilo o haloalquilo C₁₋₆ no sustituido;

R^{2a} es alquilo C₁₋₆ no sustituido;

R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido;

o R^{2a} y R^{2b} se unen para formar un grupo oxo (=O);

30 o R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbociclilo o heterociclilo de 3-6 miembros;

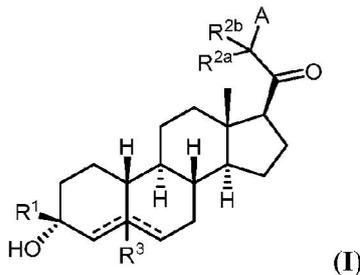
R³ está ausente o es hidrógeno;

----- representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando uno de ----- es un enlace doble, el otro ----- es un enlace sencillo; y cuando uno del ---- es un doble enlace, R³ está ausente; y

en la que heterociclilo o heteroarilo no está sustituido; o sustituido con al menos un R^A,

35 en la que RA es alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^{A6}, -C(=O)O^{A6}, -SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en la que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, y R^{B6} es alquilo C₁₋₆ o carbociclilo C₃₋₆.

40 17. Un compuesto de Fórmula (I), para usar en un método para tratar un trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I):



45

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

A es un heterociclilo o un heteroarilo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros;

R¹ es alquilo o haloalquilo C₁₋₆ no sustituido;

R^{2a} es alquilo C₁₋₆ no sustituido;

R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido;

o R^{2a} y R^{2b} se unen para formar un grupo oxo (=O);

o R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-6 miembros;

R³ está ausente o es hidrógeno;

5 ----- representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando uno de ----- es un enlace doble, el otro ----- es un enlace sencillo; y cuando uno del ---- es un doble enlace, R³ está ausente; y

en la que heterocíclico o heteroarilo no está sustituido; o sustituido con al menos un R^A,

en la que R^A es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbocíclico C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -OR^{A6}, -C(=O)O^{A6}, -SR^{B6}, -S(=O)R^{B6}, o S(=O)₂R^{B6}, en la que R^{A6} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,

10 carbocíclico C₃₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, y R^{B6} es alquilo C₁₋₆ o carbocíclico C₃₋₆, y

en el que el trastorno es un trastorno relacionado con el SNC seleccionado entre un trastorno del sueño, un trastorno alimentario, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro de autismo, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus; o en el que el trastorno es depresión o depresión posparto; o en el que el trastorno relacionado con el SNC es temblor o temblor esencial; o en el que el trastorno relacionado con el SNC es anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón o caquexia.

18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el compuesto se administra por vía oral o intramuscular.

19. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el sujeto es un sujeto con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman.