(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 998 982**

(51) Int. Cl.:

C07J 3/00	(2006.01)	***A61P 25/04***	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
C07J 7/00	(2006.01)	***A61P 25/08***	(2006.01)		
C07J 13/00	(2006.01)	***A61P 25/14***	(2006.01)		
C07J 21/00	(2006.01)	***A61P 25/18***	(2006.01)		
C07J 31/00	(2006.01)	***A61P 25/20***	(2006.01)		
C07J 43/00	(2006.01)	***A61P 25/24***	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	***A61P 25/26***	(2006.01)		
A61P 9/02	(2006.01)	***A61P 25/28***	(2006.01)		
A61P 13/06	(2006.01)	***A61P 25/30***	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	***A61P 27/16***	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2014 E 20163073 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2024 EP 3719030**

(54) Título: **Esteroides neuroactivos 19-NOR para inducir sedación**

(30) Prioridad:

17.04.2013 WO PCT/CN2013/074312

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2025

(73) Titular/es:

SAGE THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
55 Cambridge Parkway
Cambridge, MA 02142, US

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Esteroides neuroactivos 19-NOR para inducir sedación

Antecedentes de la invención

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

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

Está bien documentado que el GRC es responsable de la mediación de la ansiedad, la actividad convulsiva y la sedación. Por 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 interactuando con sitios reguladores específicos en el GRC. La evidencia acumulada ha indicado ahora que, además del sitio de unión de benzodiazepinas y barbitúricos, el GRC contiene un sitio distinto para esteroides neuroactivos (Lan, N. C. *et al.*, Neurochem. Res. 16: 347-356 (1991)).

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

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

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

Un síndrome relacionado también con niveles bajos de progesterona es la depresión posparto (PND). Inmediatamente después del nacimiento, los niveles de progesterona disminuyen dramáticamente, lo que conduce al inicio de la PND. Los síntomas de la PND varían desde depresión leve hasta psicosis que requiere hospitalización. La PND también está asociada con ansiedad severa e irritabilidad. La depresión asociada a PND no es susceptible a tratamiento con los antidepresivos clásicos y las mujeres que sufren PND muestran una mayor incidencia de PMS (Dalton, K.,

Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2ª edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

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

El documento WO 98/05337 se refiere al uso de un agonista del receptor de GABA o un antagonista del receptor de NMDA y composiciones farmacéuticas de los mismos para tratar la migraña. El documento US 5.939.545 se refiere a derivados de pregnano 3α-hidroxilado y androstano 3α-hidroxilado para su uso en el tratamiento de la ansiedad, insomnio, trastornos del estado de ánimo y actividad convulsiva.

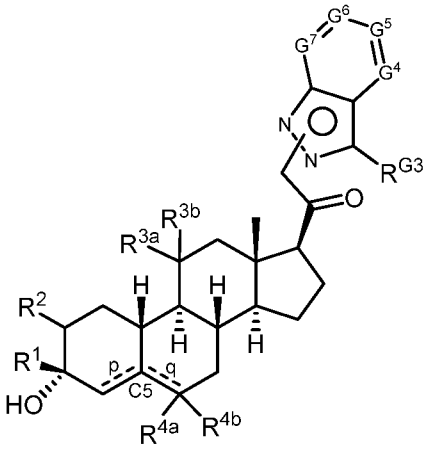
Se necesitan esteroides neuroactivos nuevos y mejorados que actúen como agentes moduladores de la excitabilidad del cerebro, así como agentes para la prevención y el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el SNC. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento están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

Sumario de la invención

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

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIa), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del compuesto de fórmula (IIa), para su uso en un método de inducción de sedación para facilitar un procedimiento médico o un procedimiento de diagnóstico *in vivo* en un sujeto que lo necesite:

(IIa):



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
en donde:

----- representa un enlace simple o doble según lo permita la valencia;
G^4 es N, NR^{N4}, C-R^{G4} o C-$(R^{G4})_2$ según lo permita la valencia;
G^5 es N, NR^{N5}, C-R^{G5} o C-$(R^{G5})_2$ según lo permita la valencia;
G^6 es N, NR^{N6}, C-R^{G6} o C-$(R^{G6})_2$ según lo permita la valencia; y
G^7 es N, NR^{N7}, C-R^{G7} o C-$(R^{G7})_2$ según lo permita la valencia;
cada vez que aparece R^{G3}, R^{G4}, R^{G5}, R^{G6} y R^{G7} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)OR^{GA}$, $-OS(=O)R^{GA}$, $-S(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)R^{GA}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
cada vez que aparece R^{N4}, R^{N5}, R^{N6} y R^{N7} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno;
cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, un grupo protector de oxígeno cuando se une a oxígeno, un grupo protector de nitrógeno cuando se une a nitrógeno, o dos grupos R^{GA} se toman junto con los átomos implicados para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir;
R^1 es alquilo C_{1-6} sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos átomos de flúor o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos $-OR^{A1}$, en donde R^{A1} es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir;
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir u $-OR^{A2}$, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sustituido o sin sustituir, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir;
R^{3a} es hidrógeno u $-OR^{A3}$, en donde R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O);
cada uno de R^{4a} o R^{4b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o halógeno;
con la condición de que si el enlace p es un doble enlace, entonces el enlace q es un enlace simple, con la condición de que si el enlace q es un doble enlace, entonces el enlace p es un enlace simple y R^{4b} está ausente; y con la condición de que si los dos enlaces p y q son enlaces simples, entonces el hidrógeno de C5 está en la configuración *alfa* o *beta*.

Los compuestos de Fórmula (IIa), sus subgéneros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se denominan de forma colectiva en el presente documento "compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención".

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

La presente invención también proporciona un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, o composición farmacéutica del compuesto indicado en la reivindicación 7, para su uso en un método de inducción de sedación para facilitar un procedimiento médico o un procedimiento de diagnóstico *in vivo* en un sujeto que lo necesite.

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

En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa o por vía intramuscular. En determinadas realizaciones, el compuesto de administra de forma crónica.66:1

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

Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen a continuación con más detalle. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed., portada interior y los grupos funcionales específicos se definen normalmente como se describe en la misma. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos en este documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereoisómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereoisómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse de mezclas por métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o pueden prepararse isómeros preferidos por síntesis asimétricas. 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 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La divulgación abarca adicionalmente compuestos para su uso descrito en este documento como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y como alternativa, como mezclas de diversos isómeros.

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

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

"Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C_{1-20}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C_{1-12}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C_{1-10}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C_{1-9}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C_{1-7}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{1-6}", también denominado en el presente documento "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C_{1-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C_{1-2}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C_1"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{2-6}"). Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), isobutilo (C_4), n-pentilo (C_5), 3-pentanilo (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3-metil-2-butanilo (C_5), amilo terciario (C_5) y n-hexilo (C_6). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C_7), n-octilo (C_8) y similares. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo alquilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "alquilo sin sustituir") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} sin sustituir (por ejemplo, $-CH_3$). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} sustituido. Las abreviaturas habituales de alquilo incluyen Me($-CH_3$), Et($-CH_2CH_3$), iPr($-CH(CH_3)_2$), nPr($-CH_2CH_2CH_3$), n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$) o i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$).

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

"alquenileno" y "alquinileno" pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se describen en el presente documento.

"Alquileno" se refiere a un grupo alquilo en el que dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente, y que puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos alquileno sin sustituir incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-), butileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), pentileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-), hexileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-) y similares. Los grupos alquileno sustituidos ejemplares, por ejemplo, sustituidos con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen, pero sin limitación, metileno sustituido (-$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-), etileno sustituido (-$CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2C(CH_3)_2$-), propileno sustituido (-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-, -$CH_2CH(CH_3)CH_2$-, -$CH_2CH_2CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-, -$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-, -$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-) y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) y opcionalmente uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) ("alquenilo C_{2-20}"). En determinadas realizaciones, el alquenilo no contiene ningún triple enlace. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-10}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-9}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-8}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-7}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-6}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C_2"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo C_{2-4} incluyen etenilo (C_2), 1-propenilo (C_3), 2-propenilo (C_3), 1-butenilo (C_4), 2-butenilo (C_4), butadienilo (C_4) y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquileno C_{2-4} mencionados anteriormente así como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6) y similares. Ejemplos adicionales alquenilo incluyen heptenilo (C_7), octenilo (Cs), octatrienilo (C_8) y similares. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "alquenilo sin sustituir") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes por ejemplo, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C_{2-10} sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C_{2-10} sustituido.

"Alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo en el que dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente y el cual puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos alquenileno divalentes sin sustituir ejemplares incluyen, pero sin limitación, etenileno (-CH=CH-) y propenileno (por ejemplo, -CH=$CHCH_2$-, -CH_2-CH=CH-). Los grupos alquenileno sustituidos ejemplares, por ejemplo, sustituidos con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen, pero sin limitación, etileno sustituido (-$C(CH_3)$=CH-, -CH=$C(CH_3)$-), propileno sustituido (por ejemplo, -$C(CH_3)$=$CHCH_2$-, -CH=$C(CH_3)CH_2$-, -CH=CHCH(CH_3)-, -CH=CHC(CH_3)$_2$-, -CH(CH_3)-CH=CH-, -$C(CH_3)_2$-CH=CH-, -CH_2-$C(CH_3)$=CH-, -CH_2-CH=$C(CH_3)$-) y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) y opcionalmente uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) ("alquinilo C_{2-20}"). En determinadas realizaciones, el alquinilo no contiene ningún doble enlace. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-10}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-9}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-8}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-7}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-6}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C_2"). El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C_{2-4} incluyen, sin limitación, etinilo (C_2), 1-propinilo (C_3), 2-propinilo (C_3), 1-butinilo (C_4), 2-butinilo (C_4) y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquinilo C_{2-4} mencionados anteriormente así como pentinilo (C_5), hexinilo (C_6) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C_7), octinilo (C_8) y similares. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "alquinilo sin sustituir") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C_{2-10} sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C_{2-10} sustituido.

"Alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo lineal en el que dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente y el cual puede estar sustituido o sin sustituir. Los grupos alquinileno divalentes ejemplares incluyen, pero sin limitación, etinileno sustituido o sin sustituir, propinileno sustituido o sin sustituir y similares.

El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, el cual comprende 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) dentro de la cadena principal, donde el uno o más heteroátomos se inserta entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono principal y/o uno o más heteroátomos se insertan entre un átomo de carbono y la molécula principal, es decir, entre el punto de unión. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C_{1-10}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C_{1-9}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C_{1-7}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalquilo C_{1-6}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C_{1-5}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C_{1-2}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C_1"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C_{2-6}"). A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo heteroalquilo está independientemente sin sustituir (un "heteroalquilo sin sustituir") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C_{1-10} sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C_{1-10} sustituido.

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

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

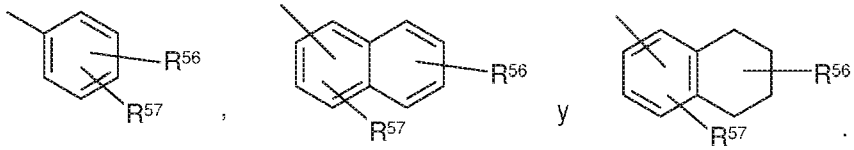
sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un heteroalquinilo C_{2-10} sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un heteroalquinilo C_{2-10} sustituido.

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

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) 4n+2 (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C_{6-14}"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C_6"; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10}"; por ejemplo, naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14}"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo arilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el radical o punto de unión está en el anillo arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillo de arilo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente, los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo arilo, está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "arilo sin sustituir") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_{6-14} sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C_{6-14} sustituido.

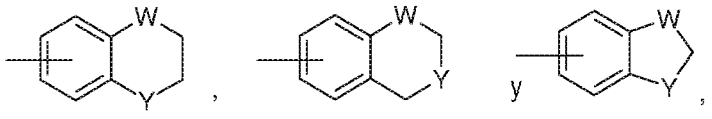
En determinadas realizaciones, un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, ciano, hidroxi, alcoxi C_1-C_8 y amino.

Los ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



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

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



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

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

arilo o heteroarilo o con un anillo heterociclilo o carbociclilo.

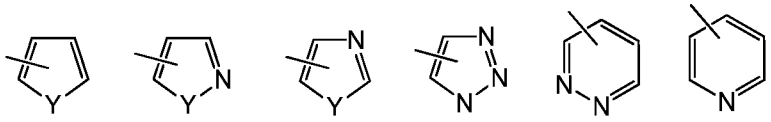
"Aralquilo" es un subconjunto de alquilo y arilo, como se define en el presente documento y se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido por un grupo arilo opcionalmente sustituido.

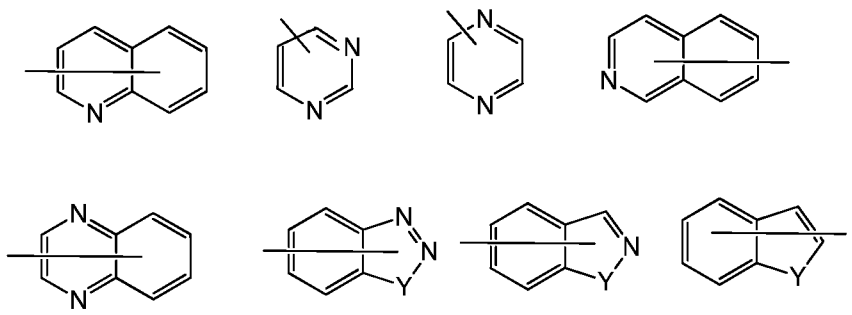
"Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n + 2 monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema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

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, proporcionados en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, proporcionados en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, proporcionados en el sistema del anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "heteroarilo sin sustituir") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 14 miembros sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido.

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

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:





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

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

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono ("carbociclilo C_{3-10}") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-8}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-6}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-6}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{5-10}"). Los grupos carbociclilo C_{3-6} ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C_3), ciclopropenilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6) y similares. Los grupos carbociclilo C_{3-8} ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C_{3-6} mencionados anteriormente así como cicloheptilo (C_7), cicloheptenilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo (C_8), ciclooctenilo (C_8), biciclo[2.2.1]heptanilo (C_7), biciclo[2.2.2]octanilo (C_8) y similares. Los grupos carbociclilo C_{3-10} ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C_{3-8} mencionados anteriormente así como ciclononilo (C_9), ciclononenilo (C_9), ciclodecilo (C_{10}), ciclodecenilo (C_{10}), octahidro-1*H*-indenilo (C_9), decahidronaftalenilo (C_{10}), espiro[4.5]decanilo (C_{10}) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo o es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo espiro, puenteado o condensado tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillo donde el anillo carbocíclico, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos heteroarilo o arilo donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos continua para designar el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo carbociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "carbociclilo sin sustituir") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C_{3-10} sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C_{3-10} sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-10}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-8}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-6}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{5-6}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{5-10}"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_{5-6} incluyen ciclopentilo (C_5) y ciclohexilo (C_5). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-6} incluyen los grupos cicloalquilo C_{5-6} mencionados anteriormente así como ciclopropilo (C_3) y ciclobutilo (C_4). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-8} incluyen los grupos cicloalquilo C_{3-6} mencionados anteriormente así como cicloheptilo (C_7) y ciclooctilo (C_8). A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece un grupo cicloalquilo está independientemente sin sustituir (un "cicloalquilo sin sustituir") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-10} sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-10} sustituido.

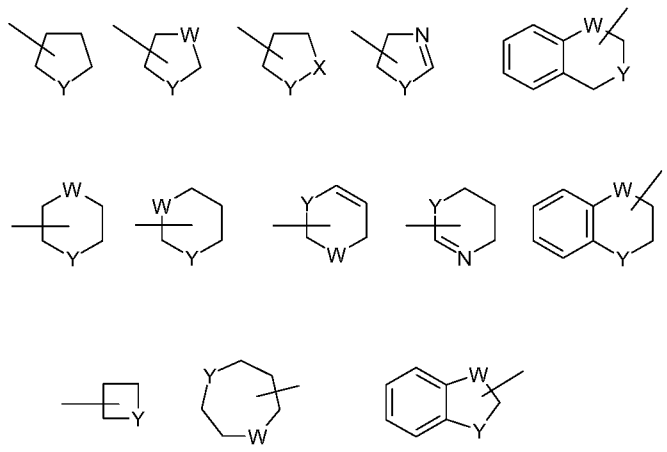
"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3 a 10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo también puede ser o monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo espiro, puenteado o condensado tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente saturado. Los sistemas de anillo bicíclico heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillo donde el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos

carbociclilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo o el heterociclilo, o sistemas de anillo en los que el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en estos casos, el número de miembros en el anillo sigue designando el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo heterociclilo. A menos que se especifique de otro modo, cada vez que aparece el heterociclilo está opcionalmente sustituido de manera independiente, es decir, sin sustituir (un "heterociclilo sin sustituir") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3 a 10 miembros sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido.

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

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

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



donde cada W se selecciona entre CR^{67}, $C(R^{67})_2$, NR^{67}, O y S; y cada Y se selecciona entre NR^{67}, O y S; y R^{67} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5 a 10 miembros. Estos anillos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más

grupos seleccionados entre el grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (carbamoílo o amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxi, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -$S(O)_2$-alquilo y -$S(O)_2$-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de urea y lactama.

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

"Acilo" se refiere a un radical -$C(O)R^{20}$, donde R^{20} es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, como se define en el presente documento. "Alcanoílo" es un grupo acilo donde R^{20} es un grupo distinto de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero sin limitación, formilo (-CHO), acetilo (-$C(=O)CH_3$), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo (-C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-$C(=O)CH_2$Ph), -C(O)-alquilo C_1-C_8, -C(O)-$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -C(O)-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)-$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}) y -C(O)-$(CH_2)_t$(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4. En determinadas realizaciones, R^{21} es alquilo C_1-C_8, sustituido con halo o hidroxi; o cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxi.

"Acilamino" se refiere a un radical -$NR^{22}C(O)R^{23}$, donde cada vez que aparecen R^{22} y R^{23} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir, como se define en el presente documento, o R^{22} es un grupo protector de amino. Los grupos "acilamino" ejemplares incluyen, pero sin limitación, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetil-carbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los grupos "acilamino" ejemplares 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 a 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 a 10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4, y cada R^{24} representa independientemente H o alquilo C_1-C_8. En determinadas realizaciones, R^{25} es H, alquilo C_1-C_8, sustituido con halo o hidroxi; cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 o hidroxi; y R^{26} es H, alquilo C_1-C_8, sustituido con halo o hidroxi; cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxilo; siempre que al menos uno de R^{25} y R^{26} es distinto de H.

"Aciloxi" se refiere a un radical -$OC(O)R^{27}$, donde R^{27} es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo y bencilcarbonilo. En determinadas realizaciones, R^{28} es alquilo C_1-C_8, sustituido con halo o hidroxi; cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10}, arilalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxi.

"Alcoxi" se refiere al grupo -OR^{29} donde R^{29} es alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. 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 determinadas realizaciones, R^{29} es un grupo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado entre el grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C_6-C_{10}, ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_3-C_{10}, heterociclilo de 4-10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-$S(O)_2$- y aril-$S(O)_2$-. Los grupos "alcoxi sustituido" ejemplares incluyen, pero sin limitación, -O-$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -O-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -O-$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}) y -O-$(CH_2)_t$(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4 cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede él mismo sustituirse por alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxi. Son grupos "alcoxi sustituido" ejemplares particulares -OCF_3, -OCH_2CF_3, -

OCH_2Ph, $-OCH_2$-ciclopropilo, $-OCH_2CH_2OH$ y $-OCH_2CH_2NMe_2$.

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

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

Los grupos "amino sustituido" ejemplares incluyen, pero sin limitación, $-NR^{39}$-alquilo C_1-C_8, $-NR^{39}$-$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-NR^{39}$-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-NR^{39}$-$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-NR^{39}$-$(CH_2)_t$(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R^{39} representa independientemente H o alquilo C_1-C_8; y cualquier grupo alquilo presente, puede él mismo sustituirse por halo, amino sustituido o sin sustituir o hidroxi; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo presente, puede él mismo sustituirse por alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxi. Para evitar cualquier duda, la expresión "amino sustituido" incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido como se definen a continuación. Amino sustituido incluye tanto grupos amino monosustituidos como grupos amino disustituidos.

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

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

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

Los grupos "carbamoílo sustituido" ejemplares incluyen, pero sin limitación, $-C(O)NR^{64}$-alquilo C_1-C_8, $-C(O)NR^{64}$-$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-C(O)N^{64}$-$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)NR^{64}$-$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-C(O)NR^{64}$-$(CH_2)_t$(heterociclilo de 4 a 10 miembros), donde t es un número entero de 0 a 4, cada R^{64} representa independientemente H o alquilo C_1-C_8 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede él mismo sustituirse por alquilo C_1-C_4 sin sustituir, halo, alcoxi C_1-C_4 sin sustituir, haloalquilo C_1-C_4 sin sustituir, hidroxialquilo C_1-C_4 sin sustituir o haloalcoxi C_1-C_4 sin sustituir o hidroxi.

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

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

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

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

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

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

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido con un grupo heterociclilo.

Los grupos heterociclialquilo típicos incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo y similares.

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

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

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

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

"Etinilo" se refiere a -(C≡C)-.

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

"Tioceto" se refiere al grupo =S.

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

Entre los sustituyentes de átomos de carbono a modo de ejemplo se incluyen, pero sin limitación, halógeno, -CN, -NO_2, -N_3, -SO_2H, -SO_3H, -OH, -OR^{aa}, -$ON(R^{bb})_2$, -$N(R^{bb})_2$, -$N(R^{bb})_3^+X^-$, -$N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -$C(=O)R^{aa}$, -CO_2H, -CHO, -$C(OR^{cc})_2$, -CO_2R^{aa}, -$OC(=O)R^{aa}$, -OCO_2R^{aa}, -$C(=O)N(R^{bb})_2$, -$OC(=O)N(R^{bb})_2$, -$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, -$NR^{bb}CO_2R^{aa}$, -$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, -$C(=NR^{bb})R^{aa}$, -$C(=NR^{bb})OR^{aa}$, -$OC(=NR^{bb})R^{aa}$, -$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, -$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, -$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, -$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, -$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, -$NR^{bb}SO_2R^{aa}$, -$SO_2N(R^{bb})_2$, -$SO_2R^{aa}$, -$SO_2OR^{aa}$, -$OSO_2R^{aa}$, -$S(=O)R^{aa}$, -$OS(=O)R^{aa}$, -$Si(R^{aa})_3$, -$OSi(R^{aa})_3$-$C(=S)N(R^{bb})_2$, -$C(=O)SR^{aa}$, -$C(=S)SR^{aa}$, -$SC(=S)SR^{aa}$, -$SC(=O)SR^{aa}$, -$OC(=O)SR^{aa}$, -$SC(=O)OR^{aa}$, -$SC(=O)R^{aa}$, -$P(=O)_2R^{aa}$, -$OP(=O)_2R^{aa}$, -$P(=O)(R^{aa})_2$, -$OP(=O)(R^{aa})_2$, -$OP(=O)(OR^{cc})_2$, -$P(=O)_2N(R^{bb})_2$, -$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, -$P(=O)(NR^{bb})_2$, -$OP(=O)(NR^{bb})_2$, -$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, -$NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, -$P(R^{cc})_2$, -$P(R^{cc})_3$, -$OP(R^{cc})_2$, -$OP(R^{cc})_3$, -$B(R^{aa})_2$, -$B(OR^{cc})_2$, -$BR^{aa}(OR^{cc})$, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};
o dos hidrógenos geminales sobre un átomo de carbono están sustituidos con el grupo =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ o $=NOR^{cc}$;
cada vez que aparece R^{aa}, independientemente, se selecciona de entre alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros,
en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};
cada vez que aparece R^{bb}, independientemente, se selecciona entre hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -$N(R^{cc})_2$, -CN, -$C(=O)R^{aa}$, -$C(=O)N(R^{cc})_2$, -CO_2R^{aa}, -SO_2R^{aa}, -$C(=NR^{cc})OR^{aa}$, -$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, -$SO_2N(R^{cc})_2$, -SO_2R^{cc}, -SO_2OR^{cc}, -SOR^{aa}, -$C(=S)N(R^{cc})_2$, -$C(=O)SR^{cc}$, -$C(=S)SR^{cc}$, -$P(=O)_2R^{aa}$, -$P(=O)(R^{aa})_2$, -$P(=O)_2N(R^{cc})_2$, -$P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y

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

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (por ejemplo, F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-; OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, SO_4^{-2} iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftalen-2-sulfonato, ácido 5-sulfonato naftalen-1-sulfónico, ácido 2-sulfonato etan-1-sulfónico y similares) e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o sin sustituir según lo permita la valencia e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclilo de 3 a 14 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se han definido anteriormente.

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

Otras definiciones

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva

toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19. Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención se incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y de N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

Un "sujeto" al cual se contempla la administración incluye, aunque sin limitación, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, bebé, niño, adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, un adulto de mediana edad o un adulto geriátrico)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero tal como primates (por ejemplo, monos cinomolgus y monos rhesus), ganado bovino, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal no humano. Los términos "ser humano", "paciente", y "sujeto" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

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

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

En general, la "cantidad eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos habituales en la técnica, la cantidad eficaz de un compuesto para su uso de acuerdo con la invención puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración y la edad, salud y estado del sujeto. Una cantidad eficaz incluye el tratamiento terapéutico y profiláctico.

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

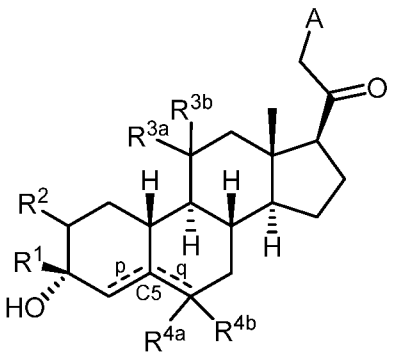
Como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección o prevenir su recurrencia.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

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1-13 representan espectros de ^{1}H RMN representativos de compuestos ejemplares descritos en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Se describen en este documento, pero se definen más estrictamente en las reivindicaciones, esteroides neuroactivos 19-nor 3,3-disustituidos de fórmula (I):

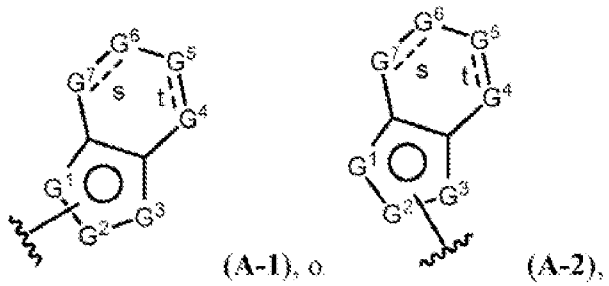


(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
en donde:

------ representa un enlace simple o doble según lo permita la valencia;

A es de fórmula (A-1) o de fórmula (A-2):



en donde el punto de unión está en G^1 o G^2 en la fórmula (A-1) y el punto de unión está en G^2 o G^3 en la fórmula (A-2)

G^1 es N, NR^{N1}, O, S, C o C-R^{G1} según lo permita la valencia;

G^2 es N, NR^{N2}, O, S, C, -C=N- o C-R^{G2} según lo permita la valencia;

G^3 es N, NR^{N3}, O, S, C o C-R^{G3} según lo permita la valencia;

G^4 es N, NR^{N4}, C-R^{G4} o C-$(R^{G4})_2$ según lo permita la valencia;

G^5 es N, NR^{N5}, C-R^{G5} o C-$(R^{G5})_2$ según lo permita la valencia;

G^6 es N, NR^{N6}, C-R^{G6} o C-$(R^{G6})_2$ según lo permita la valencia; y

G^7 es N, NR^{N7}, C-R^{G7} o C-$(R^{G7})_2$ según lo permita la valencia;

cada vez que aparece R^{G1}, R^{G2}, R^{G3}, R^{G4}, R^{G5}, R^{G6} y R^{G7} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, -NO_2, -CN, -OR^{GA}, -$N(R^{GA})_2$, -$C(=O)R^{GA}$, -$C(=O)OR^{GA}$, -$OC(=O)R^{GA}$, -$OC(=O)OR^{GA}$, -$C(=O)N(R^{GA})_2$, -$N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, -$OC(=O)N(R^{GA})_2$, -$N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, -$S(=O)_2R^{GA}$, -$S(=O)_2OR^{GA}$, -$OS(=O)_2R^{GA}$, -$S(=O)_2N(R^{GA})_2$, -$N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, -$S(=O)R^{GA}$, -$S(=O)OR^{GA}$, -$OS(=O)R^{GA}$, -$S(=O)N(R^{GA})_2$, -$N(R^{GA})S(=O)R^{GA}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, un

grupo protector de oxígeno cuando se une a oxígeno, un grupo protector de nitrógeno cuando se une a nitrógeno, o dos grupos R^{GA} se toman junto con los átomos implicados para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir;

R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir u $-OR^{A2}$, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir;

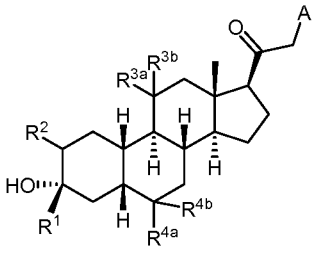
R^{3a} es hidrógeno u $-OR^{A3}$, en donde R^{A3} es hidrógeno, o alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O);

cada uno de R^{4a} o R^{4b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o halógeno; y

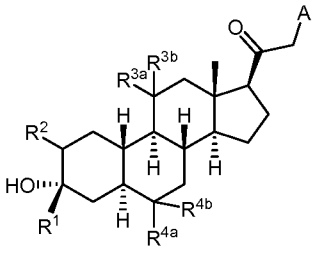
con la condición de que si el enlace p es un doble enlace, entonces el enlace q es un enlace simple, con la condición de que si el enlace q es un doble enlace, entonces el enlace p es un enlace simple y R^{4b} está ausente; y con la condición de que si los dos enlaces q y p son enlaces simples, entonces el hidrógeno de C5 está en la configuración *alfa* o *beta*.

En determinadas realizaciones, G^4 es N o NR^{N4} y/o G^5 es N o NR^{N5} y/o G^6 es N o NR^{N6} y/o G^7 es N o NR^{N7}.

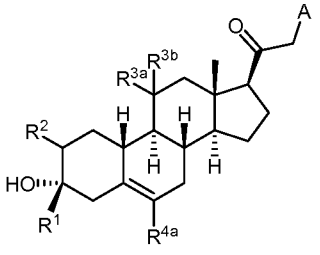
Se entiende que, en base a la descripción anteriormente mencionada, los compuestos de Fórmula (I) incluyen esteroides neuroactivos 19-nor 3,3-disustituidos en los que el sistema de anillo A/B del compuesto es *cis* (como se proporciona en la Fórmula (I-A), en los que el sistema de anillo A/B del compuesto es *trans* (como se proporciona en la Fórmula (I-B), en los que el anillo B del compuesto comprende un doble enlace C5-C6 (como se proporciona en la Fórmula (I-C)) y en los que el anillo A del compuesto comprende un doble enlace C4-C5 (como se proporciona en la Fórmula (I-D)),



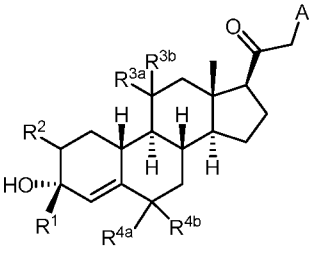
(I-A)



(I-B)



(I-C)



(I-D),

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las siguientes definiciones se proporciona como parte de la divulgación general para compuestos de fórmula (I), mientras que las reivindicaciones proporcionan definiciones más estrictas para los compuestos de fórmula (IIa).

Grupo R^1

Como se define en general en el presente documento, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir.

En determinadas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquilo C_{1-2} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. Los grupos R^1 alquilo C_{1-6} ejemplares incluyen, pero sin limitación, metilo

sustituido o sin sustituir (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), 3-pentanilo (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3-metil-2-butanilo (C_5), amilo terciario (C_5), n-hexilo (C_6), alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más grupos flúor (por ejemplo, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, difluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo), alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más grupos cloro (por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$) y alquilo C_{1-6} sustituido con grupos alcoxi (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$ y $-CH_2OCH_2CH_3$). En determinadas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido, por ejemplo, R^1 es haloalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo. En determinadas realizaciones, R^1 es Me, Et, n-Pr, n-Bu, i-Bu, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo, metoximetilo, metoxietilo o etoximetilo.

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

En determinadas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor; por ejemplo, R^1 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$.

En determinadas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos $-OR^{A1}$, en donde R^{A1} es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_2OR^{A1}$, por ejemplo, en donde R^{A1} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$, por ejemplo, para proporcionar un grupo R^1 de fórmula $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ o $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$.

En determinadas realizaciones, R^1 es alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquenilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquenilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^1 es etenilo (C_2), propenilo (C_3) o butenilo (C_4), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo o hidroxilo. En determinadas realizaciones, R^1 es etenilo, propenilo o butenilo, sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo o hidroxi. En determinadas realizaciones, R^1 es etenilo.

En determinadas realizaciones, R^1 es alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, alquinilo C_{2-3} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o alquinilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo, propinilo o butinilo, sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, haloalquilo (por ejemplo, CF_3), alcoxialquilo, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo) o hidroxilo. En determinadas realizaciones, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en trifluoroetinilo, ciclopropiletinilo, ciclobutiletinilo y propinilo, fluoropropinilo y cloroetinilo. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo (C_2), propinilo (C_3) o butinilo (C_4), sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo (C_2), propinilo (C_3) o butinilo (C_4) sustituido con fenilo sustituido. En determinadas realizaciones, el sustituyente fenilo está sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo, trifluoroalquilo, alcoxi, acilo, amino o amido. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo (C_2), propinilo (C_3) o butinilo (C_4) sustituido con pirrolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo, pirazolilo, oxazoílo, tiazolilo, isoxazoílo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo.

En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo, propinilo o butinilo, sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxialquilo o hidroxilo. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con arilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con fenilo sin sustituir o sustituido con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, trihaloalquilo o acilo. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con carbociclilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{3a} es etinilo o propinilo, sustituido con ciclopropilo sustituido o sin sustituir, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con heteroarilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con piridinilo sustituido o sin sustituir, o pirimidinilo. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con pirrolilo sustituido o sin sustituir, imidazolilo, pirazolilo, oxazoílo, tiazolilo, isoxazoílo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con heterociclilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con pirrolidinilo sustituido o sin sustituir, piperidinilo, piperazinilo o mofolinilo. En determinadas realizaciones, R^1 es propinilo o butinilo, sustituido con hidroxilo o alcoxi. En determinadas realizaciones, R^1 es propinilo o butinilo, sustituido con metoxi o etoxi. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con cloro. En determinadas realizaciones, R^1 es etinilo o propinilo, sustituido con trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, R^1 es carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, por ejemplo, carbociclilo C_{3-4} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{4-5} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{5-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^1 es ciclopropilo sustituido o sin sustituir o ciclobutilo sustituido o sin sustituir.

Grupos ----, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^{43} y R^{4b}

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

alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir.

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

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

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

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

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

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparecen R^{4a} y R^{4b} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o halógeno, con la condición de que si los ---- entre C5 y C6 son enlaces sencillos, entonces el hidrógeno en C5 y R^{4a} se proporcionan cada uno independientemente en la configuración *alfa* o *beta* y R^{4b} está ausente.

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

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

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

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

Como se define en general en este documento, cada vez que aparece R^{G3} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)OR^{GA}$, $-OS(=O)R^{GA}$, $-S(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)R^{GA}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G3} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{G3} es halógeno. En determinadas realizaciones, R^{G3} es F. En determinadas realizaciones, R^{G3} es Cl. En determinadas realizaciones, R^{G3} es Br. En determinadas realizaciones, R^{G3} es I. En determinadas realizaciones, R^{G3} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G3} es alquilo C_{1-6} sustituido. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-CH_2F$, $-CHF_2$, o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, R^{G3} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G3} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R^{G3} es -CN. En algunas realizaciones, R^{G3} es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^{G3} es carbociclilo sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G3} es ciclopropilo o ciclobutilo. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ o $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-NHR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-NH_2$. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es metilo, etilo o propilo. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-N(R^{GA})_2$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-N(CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-N(CH_2CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-OR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G3} es -OH. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G3} es -O-metilo, -O-etilo u -O-propilo. En determinadas realizaciones, R^{G3} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es arilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G3} es -O-fenilo.

Como se define en general en este documento, cada vez que aparece R^{G4} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)OR^{GA}$, $-OS(=O)R^{GA}$, $-S(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)R^{GA}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G4} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{G4} es halógeno. En determinadas realizaciones, R^{G4} es F. En determinadas realizaciones, R^{G4} es Cl. En determinadas realizaciones, R^{G4} es Br. En determinadas realizaciones, R^{G4} es I. En determinadas realizaciones, R^{G4} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G4} es alquilo C_{1-6} sustituido. En determinadas realizaciones, R^5 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, R^{G4} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G4} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R^{G4} es -CN. En algunas realizaciones, R^{G4} es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^{G4} es carbociclilo sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G4} es ciclopropilo o ciclobutilo. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ o $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-NHR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-NH_2$. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es metilo, etilo o propilo. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-N(R^{GA})_2$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-N(CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-N(CH_2CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-OR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G4} es -OH. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G4} es -O-metilo, -O-etilo u -O-propilo. En determinadas realizaciones, R^{G4} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es arilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G4} es -O-fenilo.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{G5} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)OR^{GA}$, $-OS(=O)R^{GA}$, $-S(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)R^{GA}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G5} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{G5} es halógeno. En determinadas realizaciones, R^{G5} es F. En determinadas realizaciones, R^{G5} es Cl. En determinadas realizaciones, R^{G5} es Br. En determinadas realizaciones, R^{G5} es I. En determinadas realizaciones, R^{G5} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G5} es alquilo C_{1-6} sustituido. En determinadas realizaciones, R^5 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, R^{G5} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G5} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R^{G5} es -CN. En algunas realizaciones, R^{G5} es -

NO_2. En algunas realizaciones, R^{G5} es carbociclilo sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G5} es ciclopropilo o ciclobutilo. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ o $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-NHR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-NH_2$. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es metilo, etilo o propilo. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-N(R^{GA})_2$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-N(CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-N(CH_2CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-OR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G5} es -OH. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G5} es -O-metilo, -O-etilo u -O-propilo. En determinadas realizaciones, R^{G5} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es arilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G5} es -O-fenilo.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{G6} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)OR^{GA}$, $-OS(=O)R^{GA}$, $-S(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)R^{GA}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G6} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{G6} es halógeno. En determinadas realizaciones, R^{G6} es F. En determinadas realizaciones, R^{G6} es Cl. En determinadas realizaciones, R^{G6} es Br. En determinadas realizaciones, R^{G6} es I. En determinadas realizaciones, R^{G6} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G6} es alquilo C_{1-6} sustituido. En determinadas realizaciones, R^5 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, R^{G6} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G6} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R^{G6} es -CN. En algunas realizaciones, R^{G6} es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^{G6} es carbociclilo sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G6} es ciclopropilo o ciclobutilo. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ o $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-NHR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-NH_2$. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es metilo, etilo o propilo. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-N(R^{GA})_2$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-N(CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-N(CH_2CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-OR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G6} es -OH. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G6} es -O-metilo, -O-etilo u -O-propilo. En determinadas realizaciones, R^{G6} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es arilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G6} es -O-fenilo.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{G7} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)OR^{GA}$, $-OS(=O)R^{GA}$, $-S(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)R^{GA}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G7} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{G7} es halógeno. En determinadas realizaciones, R^{G7} es F. En determinadas realizaciones, R^{G7} es Cl. En determinadas realizaciones, R^{G7} es Br. En determinadas realizaciones, R^{G7} es I. En determinadas realizaciones, R^{G7} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G7} es alquilo C_{1-6} sustituido. En determinadas realizaciones, R^5 es $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, R^{G7} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G7} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunas realizaciones, R^{G7} es -CN. En algunas realizaciones, R^{G7} es $-NO_2$. En algunas realizaciones, R^{G7} es carbociclilo sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{G7} es ciclopropilo o ciclobutilo. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$ o $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-NHR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-NH_2$. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-NHR^{GA}$, en donde R^{GA} es metilo, etilo o propilo. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-N(R^{GA})_2$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-N(CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-N(CH_2CH_3)R^{GA}$, en donde cada R^{GA} es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-OR^{GA}$. En determinadas realizaciones, R^{G7} es -OH. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas

realizaciones, R^{G7} es -O-metilo, -O-etilo u -O-propilo. En determinadas realizaciones, R^{G7} es $-OR^{GA}$, en donde R^{GA} es arilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{G7} es -O-fenilo.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{N1} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{N2} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{N2} es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{N2} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{N2} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es etilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es propilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es un grupo protector de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^{N2} es Bn, BOC, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo o Ts.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{N2} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{N2} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{N2} es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{N2} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{N2} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es etilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es propilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es un grupo protector de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^{N2} es Bn, BOC, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo o Ts.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{N3} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{N2} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{N2} es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{N2} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{N2} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es etilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es propilo. En determinadas realizaciones, R^{N2} es un grupo protector de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^{N2} es Bn, BOC, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo o Ts.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{N4} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{N4} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{N4} es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{N4} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{N4} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{N4} es etilo. En determinadas realizaciones, R^{N4} es propilo. En determinadas realizaciones, R^{N4} es un grupo protector de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^{N4} es Bn, BOC, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo o Ts.

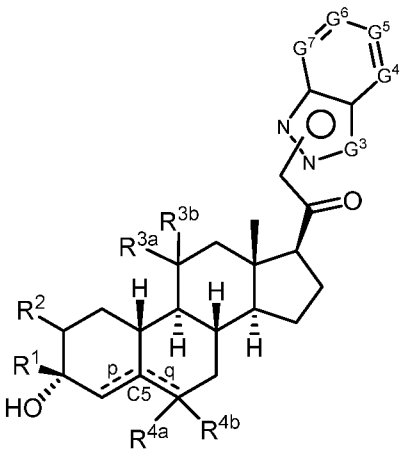
Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{N5} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{N5} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{N5} es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{N5} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{N5} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{N5} es etilo. En determinadas realizaciones, R^{N5} es propilo. En determinadas realizaciones, R^{N5} es un grupo protector de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^{N5} es Bn, BOC, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo o Ts.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{N6} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{N6} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{N6} es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{N6} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{N6} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{N6} es etilo. En determinadas realizaciones, R^{N6} es propilo. En determinadas realizaciones, R^{N6} es un grupo protector de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^{N6} es Bn, BOC, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo o Ts.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{N7} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno. En algunas realizaciones, R^{N7} es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{N7} es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{N7} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{N7} es metilo. En determinadas realizaciones, R^{N7} es etilo. En determinadas realizaciones, R^{N7} es propilo. En determinadas realizaciones, R^{N7} es un grupo protector de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^{N7} es Bn, BOC, Cbz, Fmoc, trifluoroacetilo, trifenilmetilo o Ts.

Como se define en general en el presente documento, cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, un grupo protector de oxígeno cuando se une a oxígeno, un grupo protector de nitrógeno cuando se une a nitrógeno, o dos grupos R^{GA} se toman junto con los átomos implicados para formar un anillo heterociclilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{GA} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{GA} es alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{GA} es alquilo C_{1-6} sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{GA} es metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En determinadas realizaciones, R^{GA} es heterociclilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{GA} es arilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{GA} es fenilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^{GA} es un grupo protector de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^{GA} es un grupo protector de oxígeno.

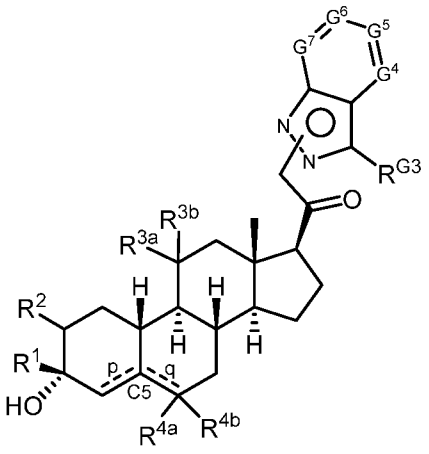
Descrito en este documento, pero definido más estrictamente en las reivindicaciones, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (II),



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el punto de unión en la Fórmula (II) está en el nitrógeno de la posición G1. En determinadas realizaciones, el punto de unión en la Fórmula (II) está en el nitrógeno de la posición G2.

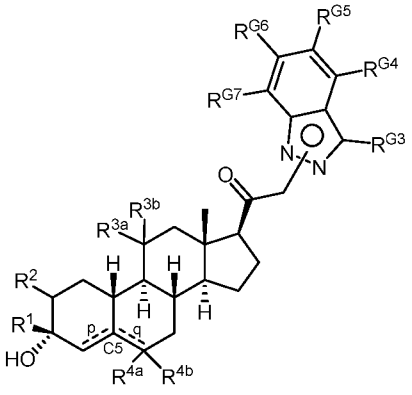
En la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto para su uso de acuerdo con la invención, que tiene fórmula (II-a):



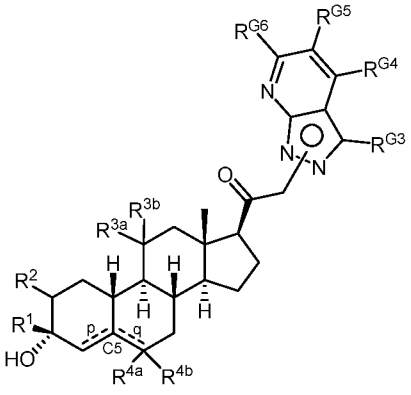
(II-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el punto de unión en la Fórmula (II-a) está en el nitrógeno de la posición G1. En determinadas realizaciones, el punto de unión en la Fórmula (II-a) está en el nitrógeno de la posición G2.

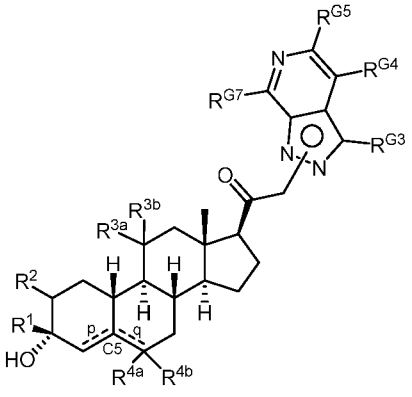
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto para su uso de acuerdo con la invención, que tiene una de las siguientes fórmulas:



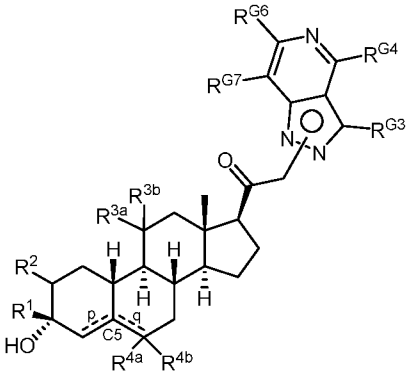
(II-a1),



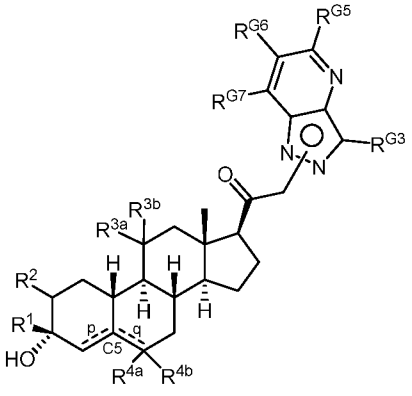
(II-a2),



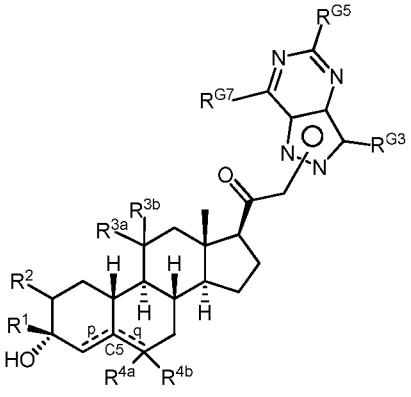
(II-a3),



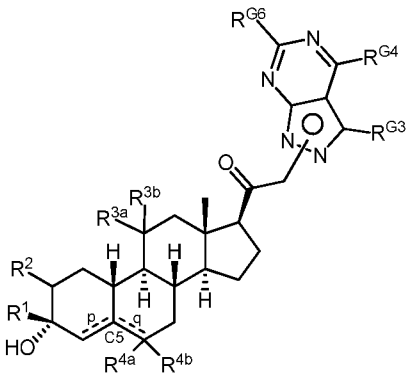
(II-a4),



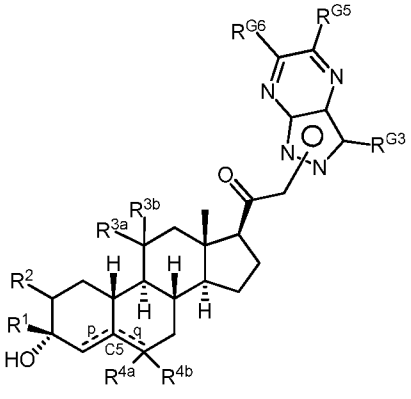
(II-a5),



(II-a6),



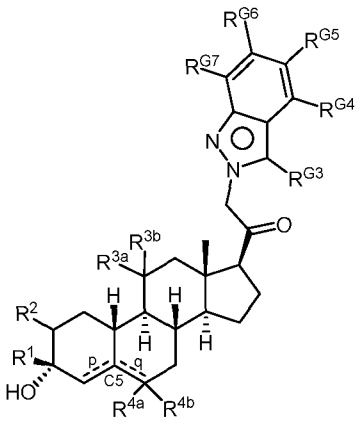
(II-a7),



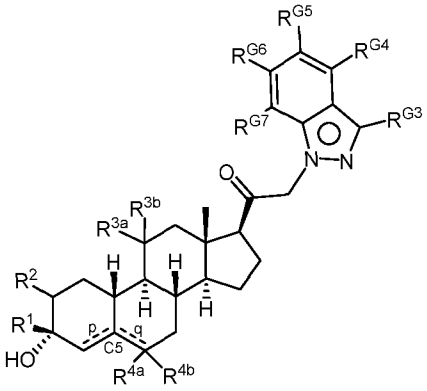
(II-a8),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, el punto de unión en una cualquiera de las Fórmulas (II-a1)-(II-a5) está en el nitrógeno de la posición G1. En determinadas realizaciones, el punto de unión en una cualquiera de las Fórmulas (II-al)-(II-a5) está en el nitrógeno de la posición G2.

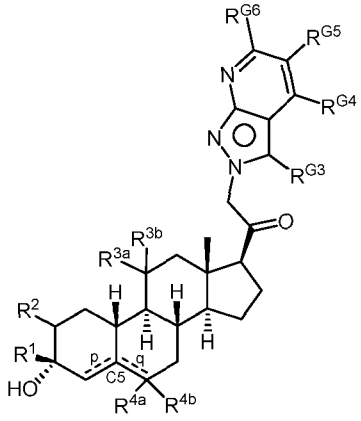
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto para su uso de acuerdo con la invención, que tiene una de las siguientes fórmulas:



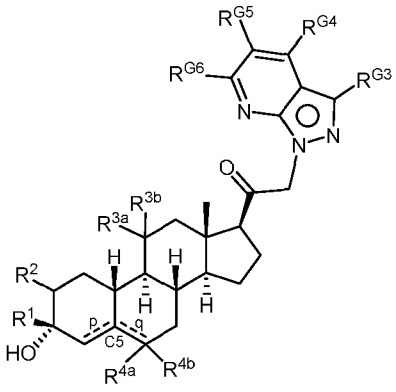
(II-a1-i),



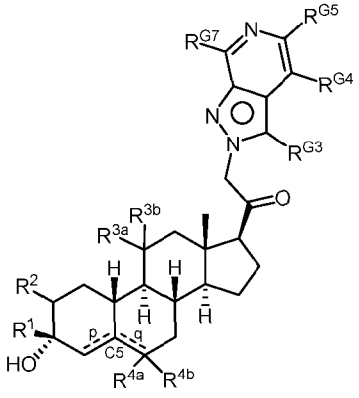
(II-a1-ii),



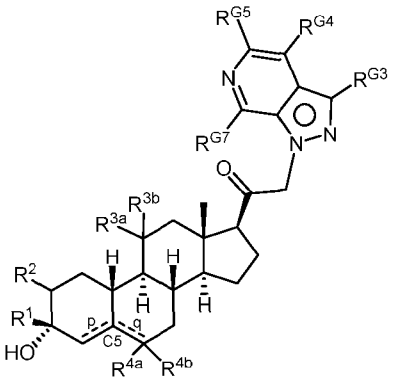
(II-a2-i),



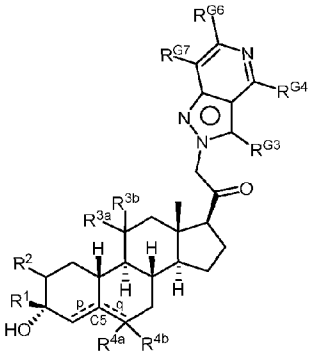
(II-a2-ii),



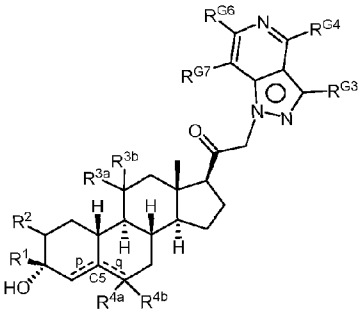
(II-a3-i),



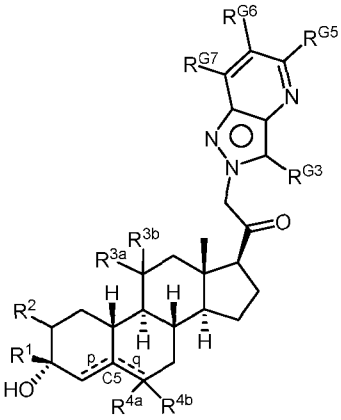
(II-a3-ii),



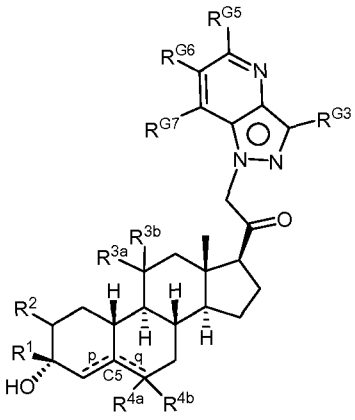
(II-a4-i),



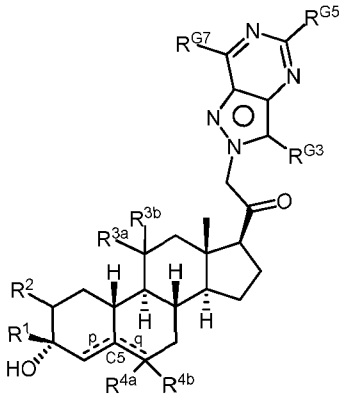
(II-a4-ii),



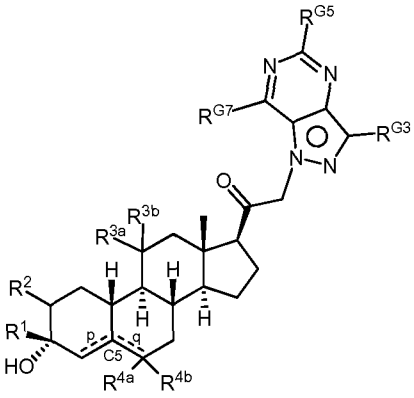
(II-a5-i),



(II-a5-ii),

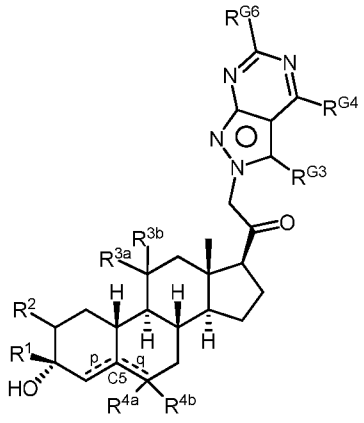


(II-a6-i),

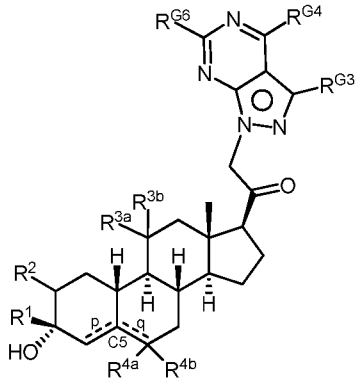


(II-a6-ii),

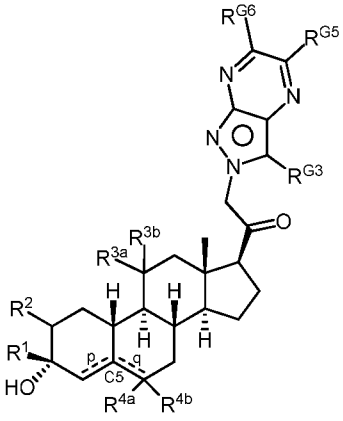
5



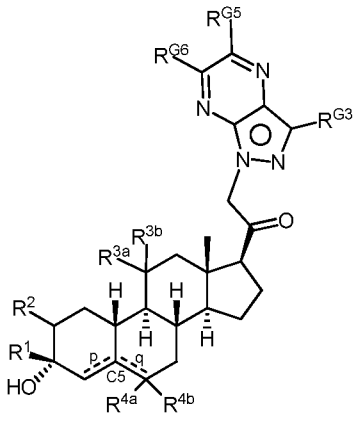
(II-a7-i),



(II-a7-ii),



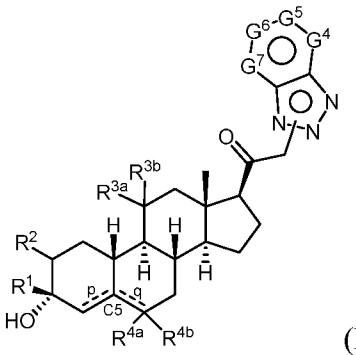
(II-a8-i),



(II-a8-ii),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

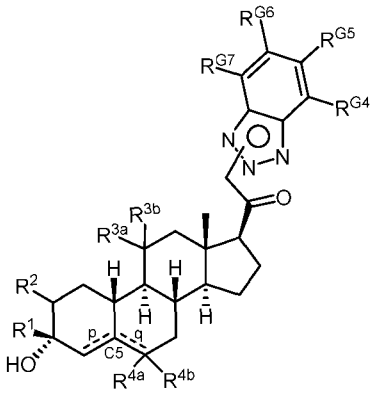
Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (II-b):



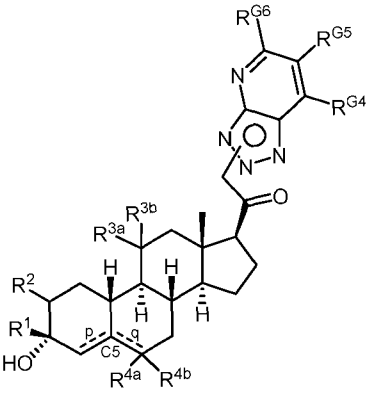
(II-b)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en una cualquiera de la Fórmula (II-b) está en el nitrógeno de la posición G1. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en una cualquiera de la Fórmula (II-b) está en el nitrógeno de la posición G2.

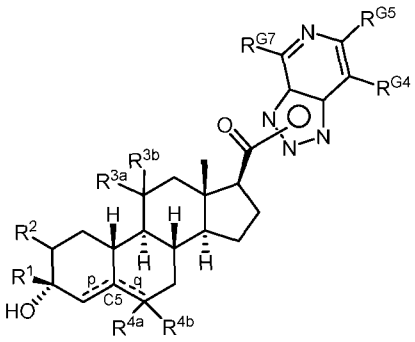
En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de una de las siguientes fórmulas:



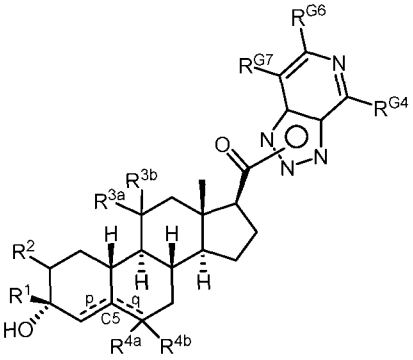
(II-b1),



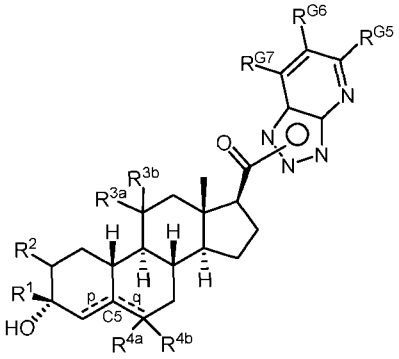
(II-b2)



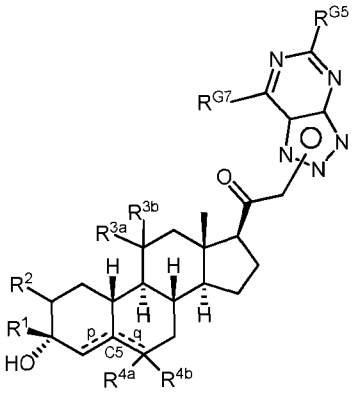
(II-b3),



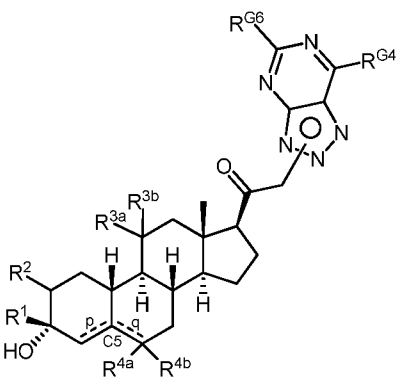
(II-b4),



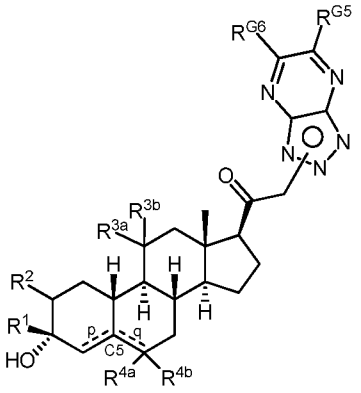
(II-b5),



(II-b6),



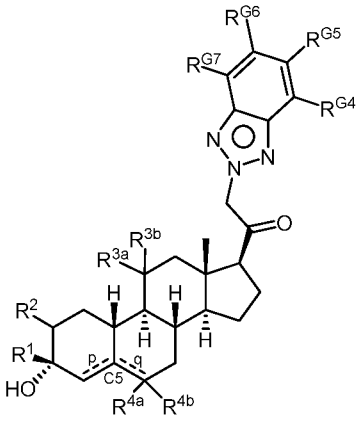
(II-b7),



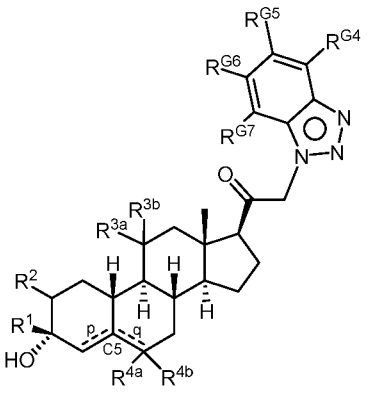
(II-b8),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en una cualquiera de las Fórmulas (II-b1)-(II-b5) está en el nitrógeno de la posición G1. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en una cualquiera de las Fórmulas (II-b1)-(II-b5) está en el nitrógeno de la posición G2.

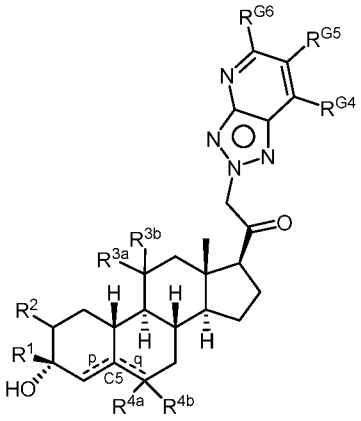
En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de una de las siguientes fórmulas:



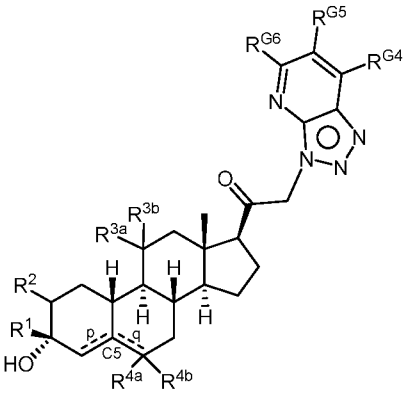
(II-b1-i),



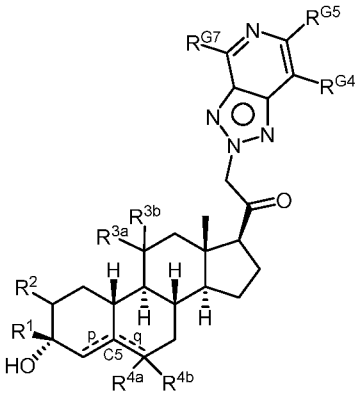
(II-b1-ii)



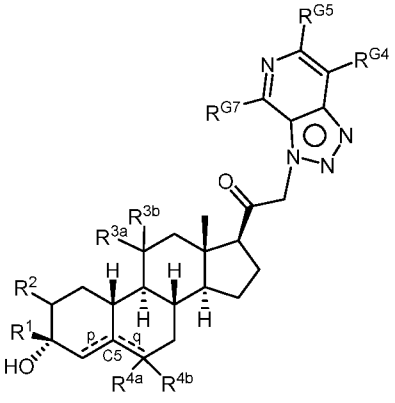
(II-b2-i),



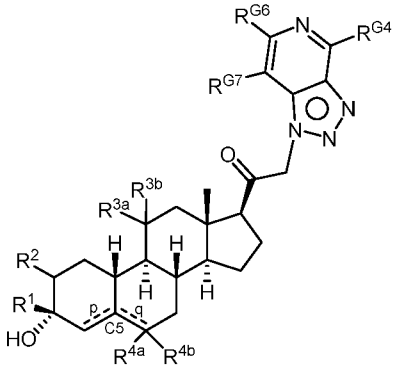
(II-b2-ii)



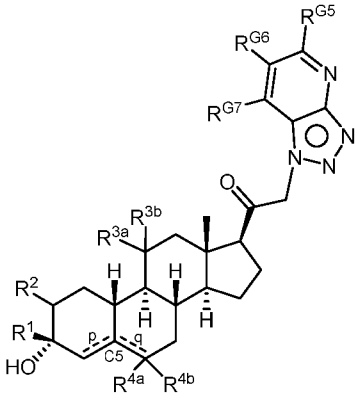
(II-b3-i),



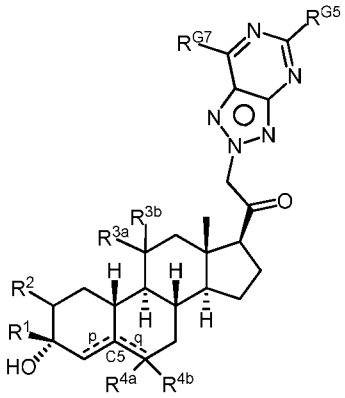
(II-b3-ii),



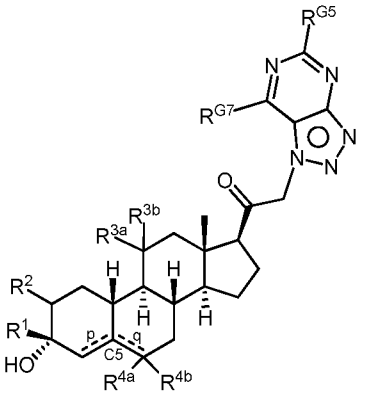
(II-b4-i),



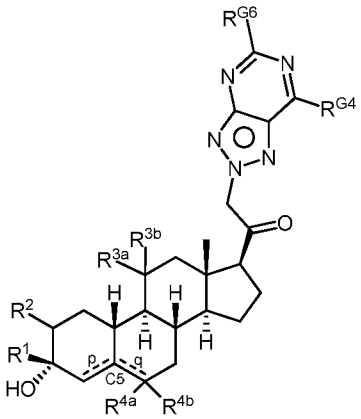
(II-b5-i),



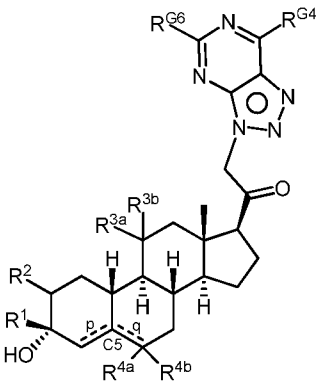
(II-b6-i),



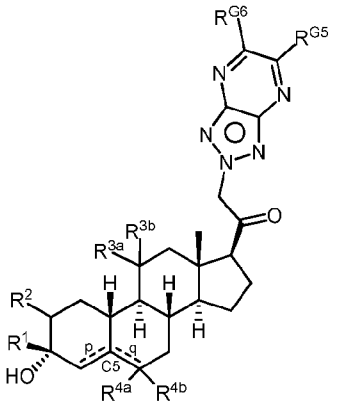
(II-b6-ii),



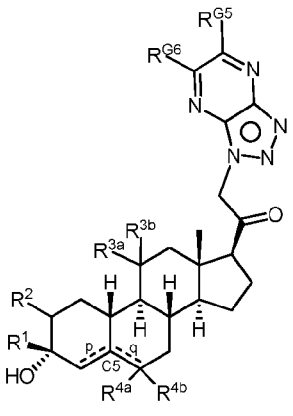
(II-b7-i),



(II-b7-ii),



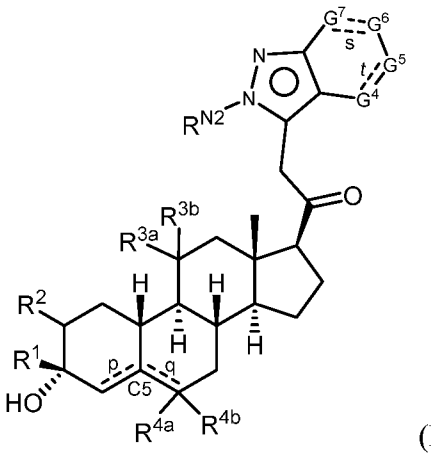
(II-b8-i),



(II-b8-ii),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

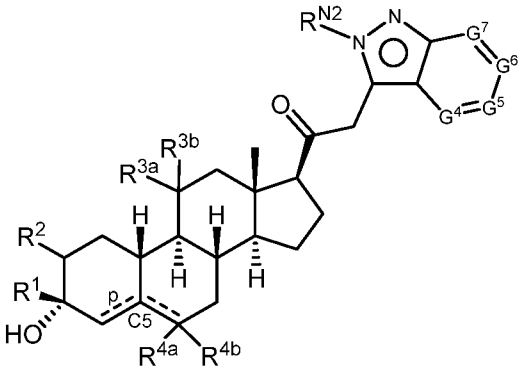
Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

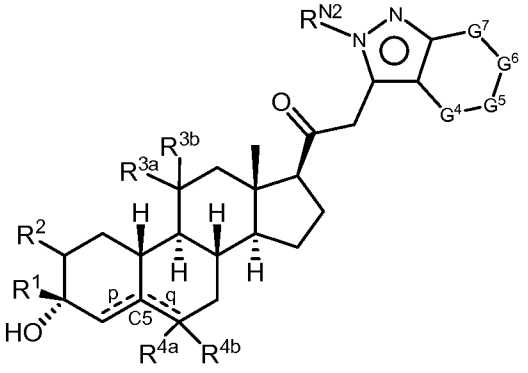
Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (III-a):



(III-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (III-b):

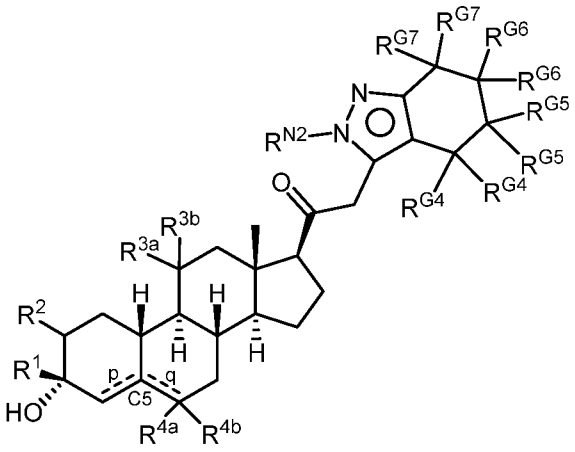


(III-b)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de

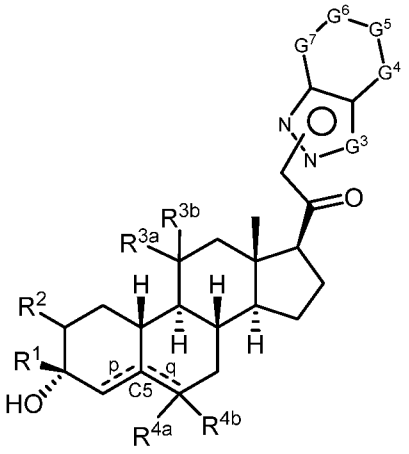
fórmula (III-b1):



(III-b1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

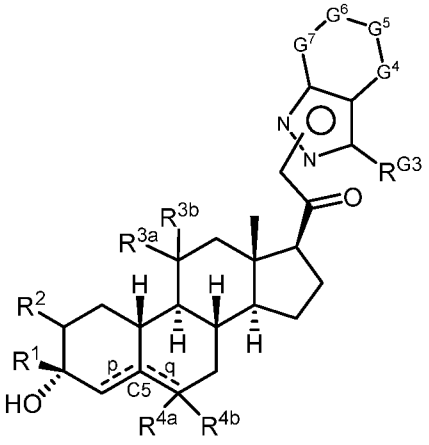
Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en la Fórmula (IV) está en el nitrógeno de la posición G1. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en la Fórmula (IV) está en el nitrógeno de la posición G2.

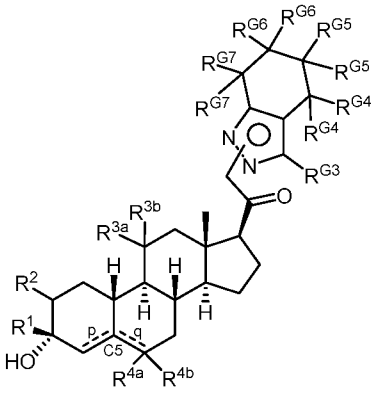
Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (IV-a):



(IV-a)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en la Fórmula (IV-a) está en el nitrógeno de la posición G1. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en la Fórmula (IV-a) está en el nitrógeno de la posición G2.

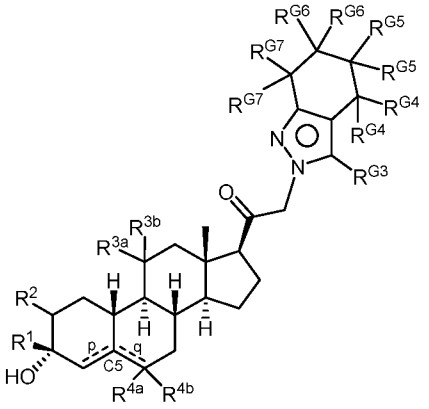
Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de fórmula (IV-a1):



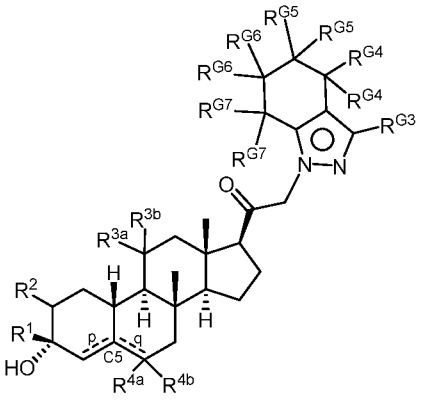
(IV-a1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en la Fórmula (IV-a1) está en el nitrógeno de la posición G1. En realizaciones descritas en este documento, pero que no forman parte de la invención reivindicada, el punto de unión en la Fórmula (IV-a1) está en el nitrógeno de la posición G2.

Descrito en este documento, pero sin formar parte de la invención reivindicada, el compuesto de fórmula (I) es de una de las siguientes fórmulas:



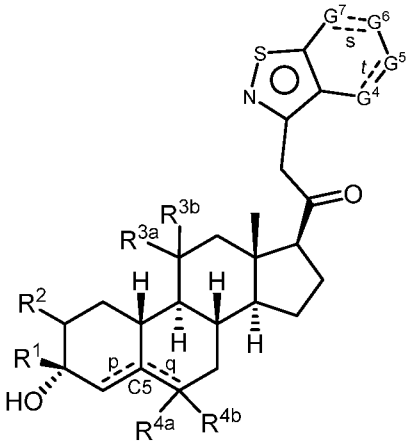
(IV-a1-i),



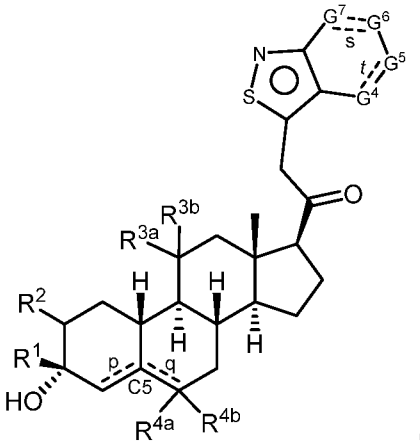
(IV-a1-ii),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

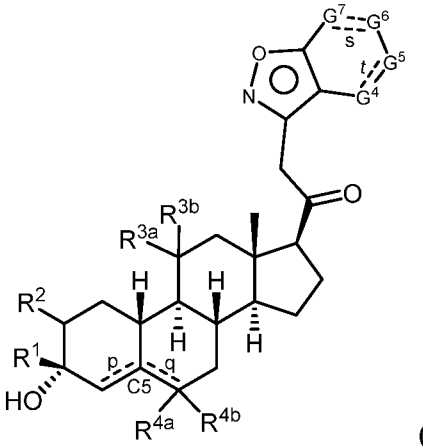
También divulgado, pero no se reivindicado en este documento, el compuesto de fórmula (I) es de una de las siguientes fórmulas:



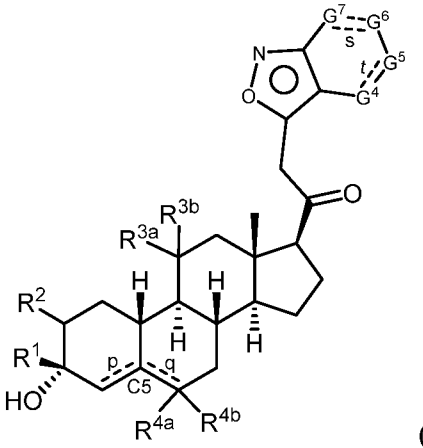
(V),



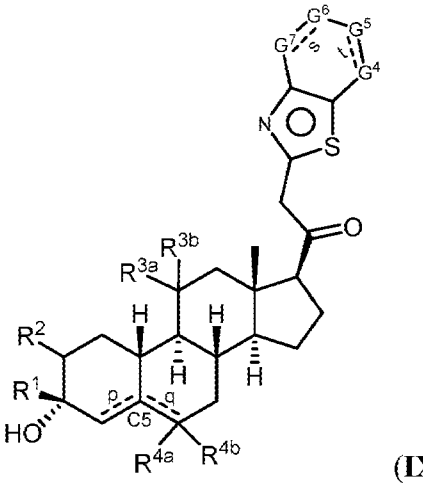
(VI)



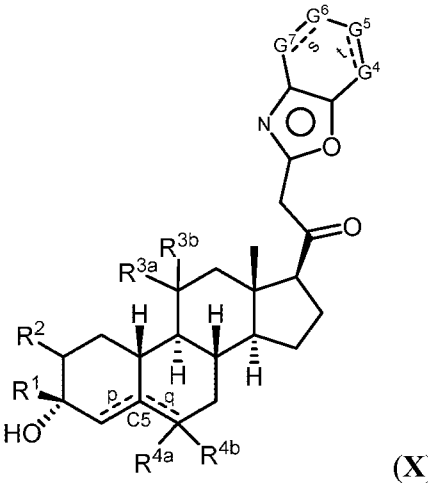
(VII),



(VIII)



(IX), o



(X),

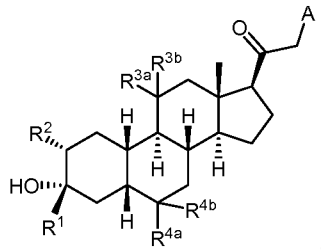
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

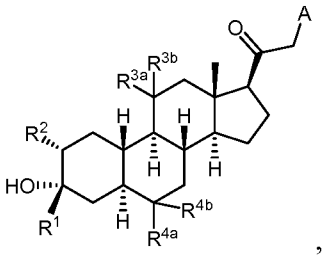
Diversas combinaciones

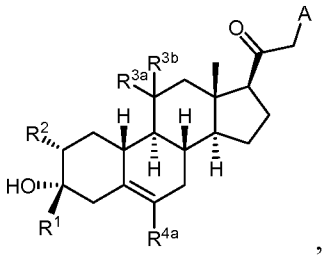
En este documento se contemplan adicionalmente diversas combinaciones. La siguiente descripción se proporciona para entender de forma general la invención reivindicada.

Por ejemplo, en donde R^2 es hidrógeno o un sustituyente *alfa* no hidrógeno, se proporciona un compuesto de Fórmula

(I-A1), (I-B1), (I-C1) o (I-D1):



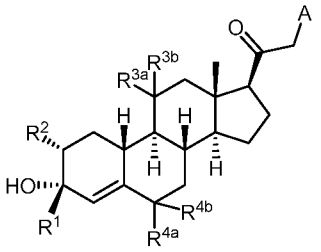
, 

, 

,

(I-A1) **(I-B1)** **(I-C1)**

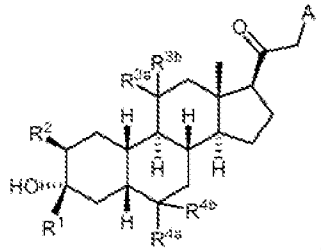
o

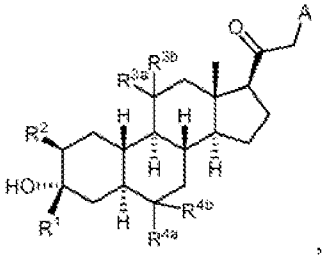


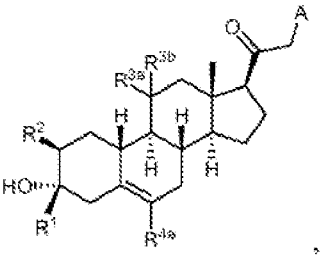
(I-D1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$ o ciclopropilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar =O (oxo). En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, en donde R^2 es hidrógeno o un sustituyente *beta* no hidrógeno, se proporciona un compuesto de Fórmula (I-A2), (I-B2), (I-C2) o (I-D2):

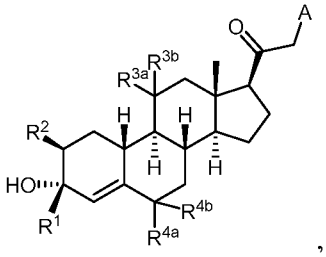


, 

, 

, o

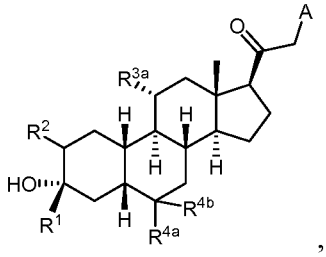
(I-A2) **(I-B2)** **(I-C2)**



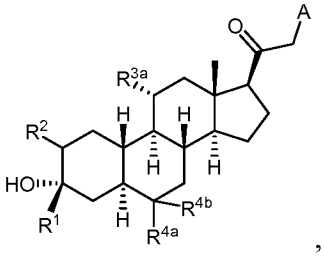
(I-D2)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$ o ciclopropilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar =O (oxo). En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno.

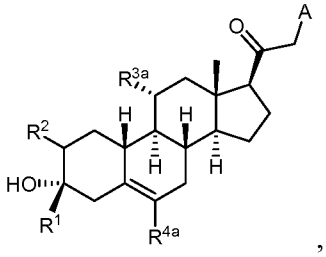
En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es hidrógeno o un sustituyente *alfa* no hidrógeno y R^{3b} es hidrógeno, se proporciona un compuesto de Fórmula (I-A3), (I-B3), (I-C3) o (I-D3):



(I-A3)

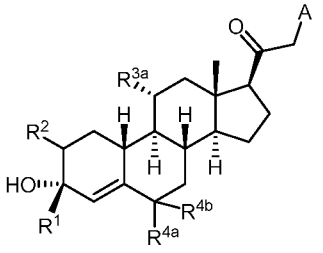


(I-B3)



(I-C3)

o

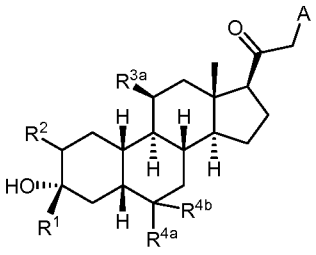


(I-D3)

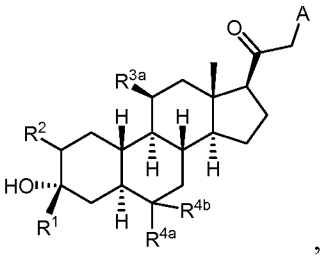
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$ o ciclopropilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} es hidrógeno o un sustituyente *beta* no hidrógeno y R^{3b} es hidrógeno,

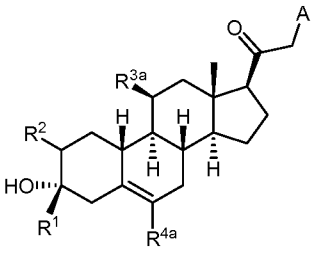
se proporciona un compuesto de Fórmula (I-A4), (I-B4), (I-C4) o (I-D4):



(I-A4)

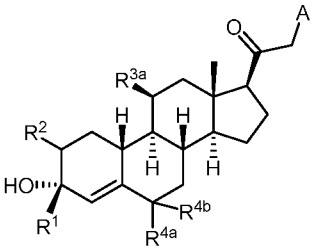


(I-B4)



(I-C4)

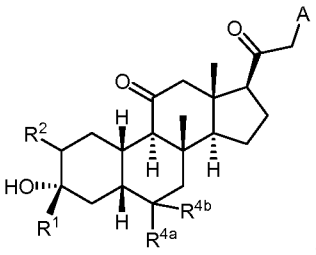
o



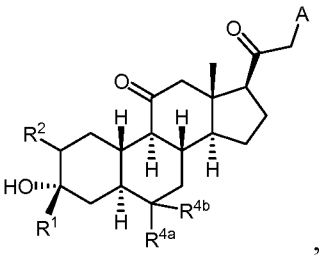
(I-D4)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$ o ciclopropilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno.

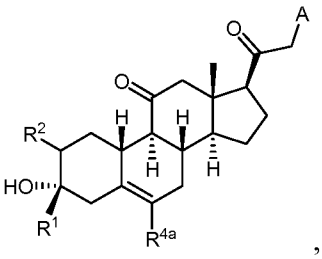
En determinadas realizaciones, en donde R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo, se proporciona un compuesto de Fórmula (I-A5), (I-B5), (I-C5), (I-D5):



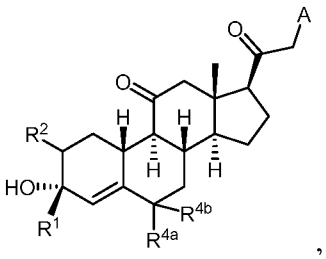
(I-A5)



(I-B5)



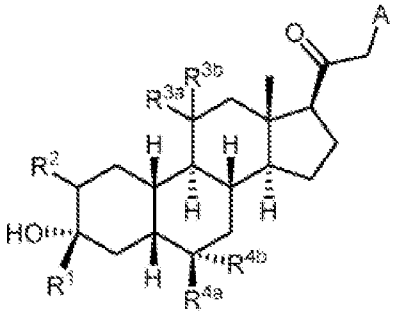
(I-C5)



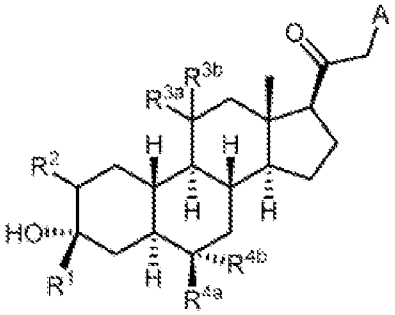
(I-D5)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$ o ciclopropilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es hidrógeno, flúor, $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor. En determinadas realizaciones, en donde el anillo B no comprende un doble enlace C5-C6, R^{4a} es un sustituyente no hidrógeno y R^{4b} es hidrógeno.

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



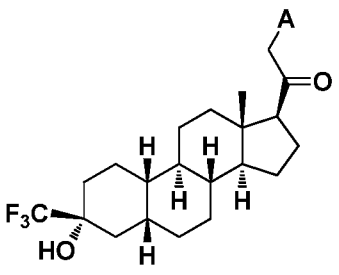
(I-A6) o

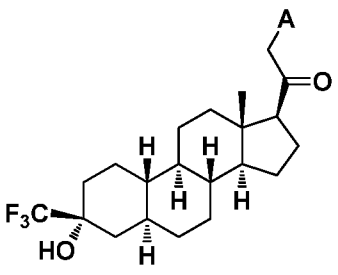


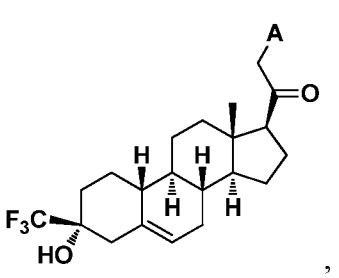
(I-B6).

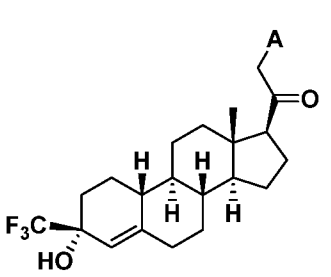
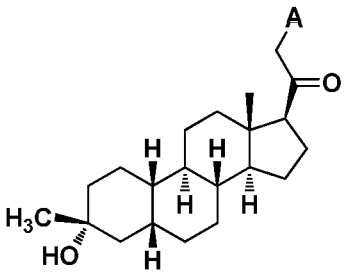
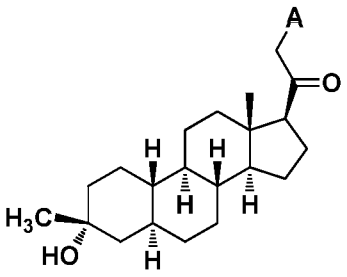
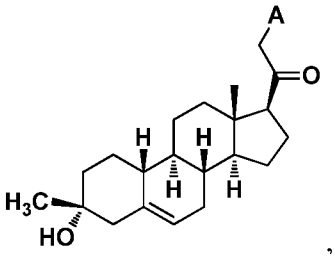
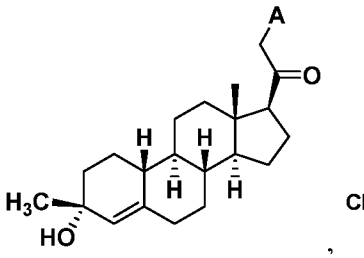
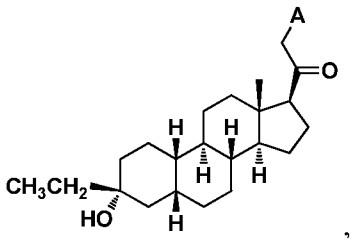
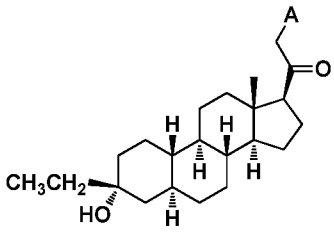
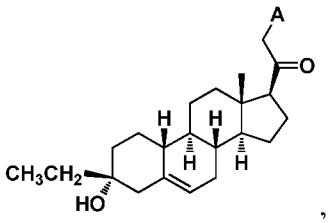
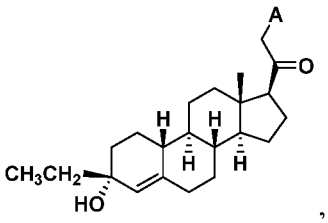
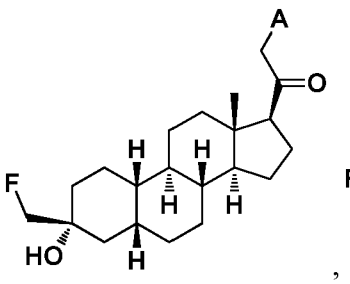
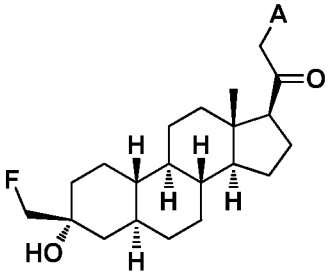
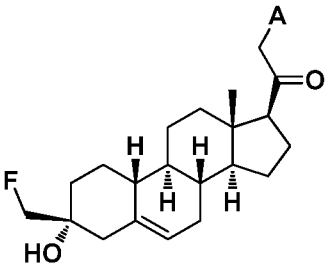
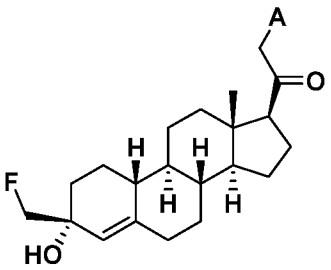
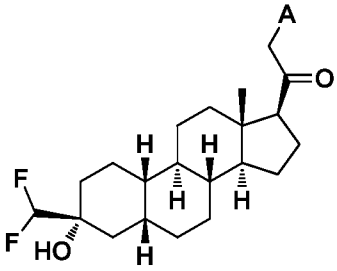
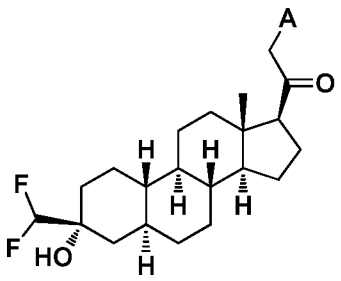
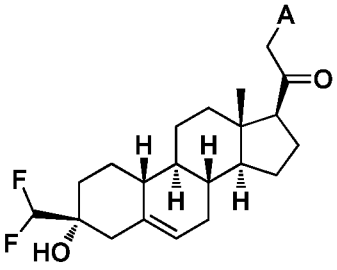
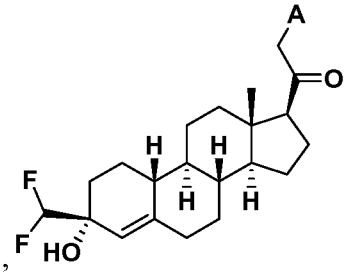
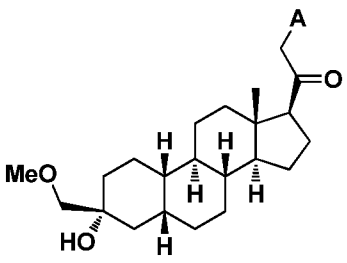
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$ o ciclopropilo sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, R^2 es -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ciclopropilo sustituido o sin sustituir, flúor o cloro. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *alfa*. En determinadas realizaciones, R^2 es un sustituyente no hidrógeno en la configuración *beta*. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} son los dos hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} se unen para formar =O (oxo). En determinadas realizaciones, R^{4a} es flúor, $-CH_3$ o $-CF_3$ y R^{4b} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{4b} es flúor, $-CH_3$ o $-CF_3$ y R^{4a} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, ambos de R^{4a} y R^{4b} son $-CH_3$ o $-CF_3$. En determinadas realizaciones, ambos de R^{4a} y R^{4b} son flúor.

Un compuesto de fórmula (I), definido más estrictamente en las reivindicaciones, se selecciona del grupo que consiste en

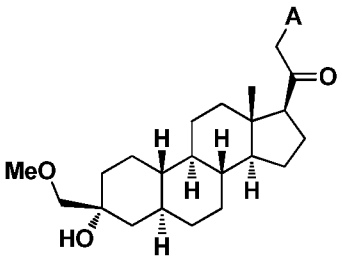
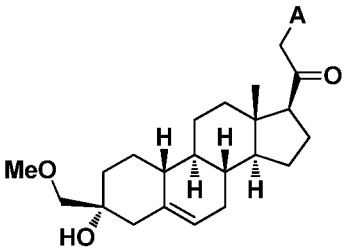
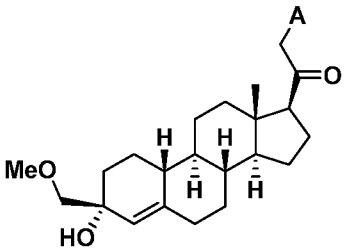
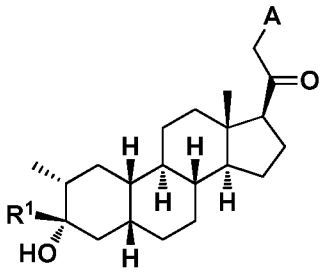
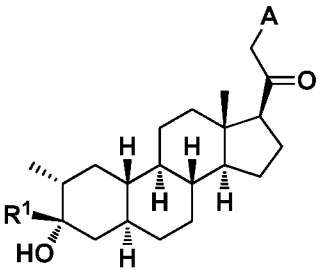
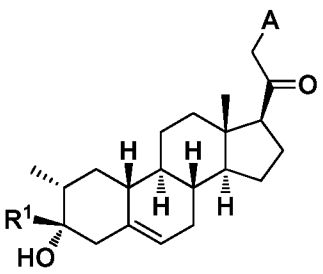
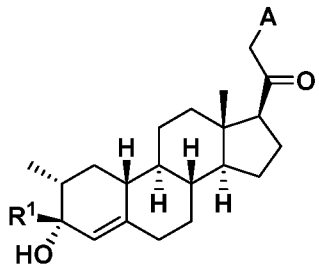
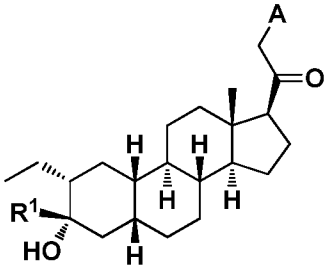
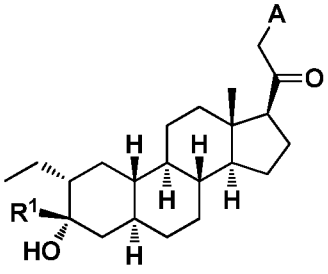




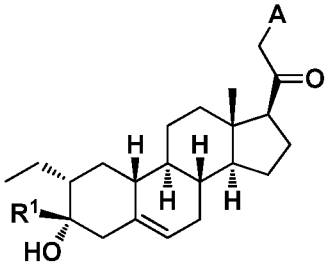
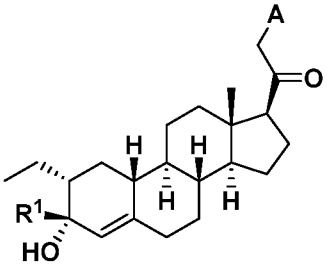
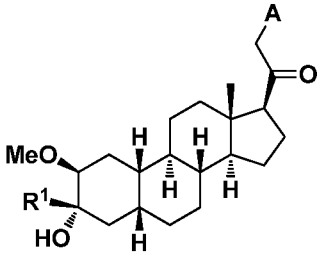
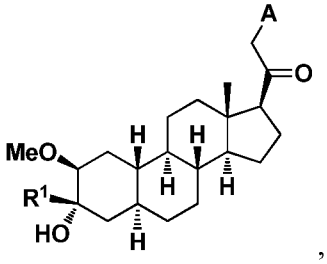
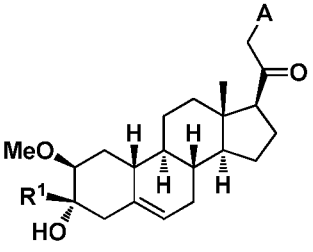
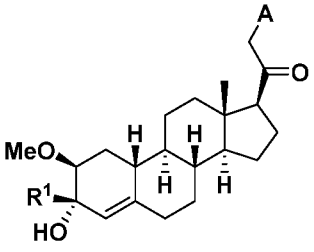


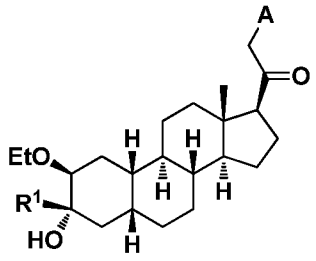
40

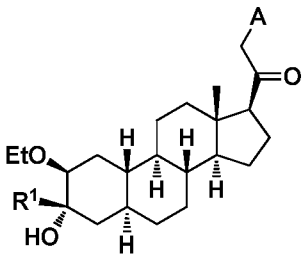

A
O
MeO
HO
H
,

A
O
MeO
HO
H
,

A
O
MeO
HO
H
,

A
O
R1
HO
H
,

A
O
R1
HO
H
,

A
O
R1
HO
H
,

A
O
R1
HO
H
,

A
O
R1
HO
H
,

A
O
R1
HO
H
,

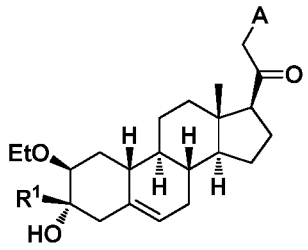
5

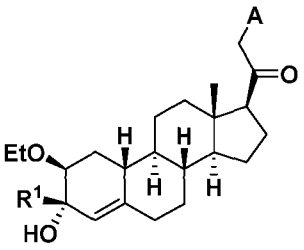

A
O
R1
HO
H
,

A
O
R1
HO
H
,

A
O
MeO
R1
HO
H
,

A
O
MeO
R1
HO
H
,

A
O
MeO
R1
HO
H
,

A
O
MeO
R1
HO
H
,

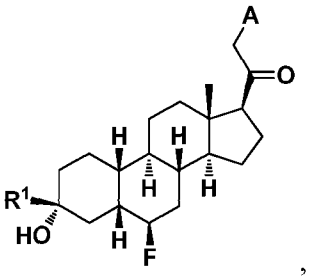
10

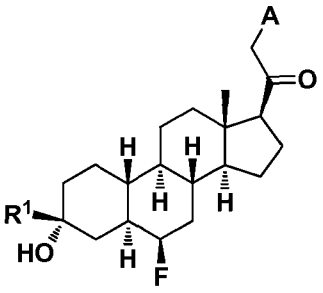


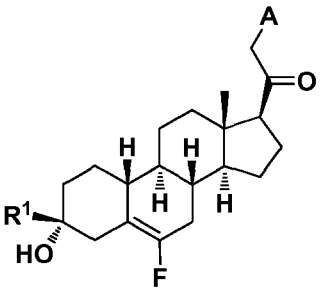
,


,


,


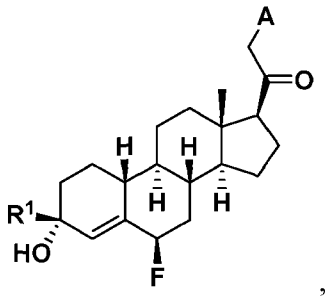
,


,


,


,

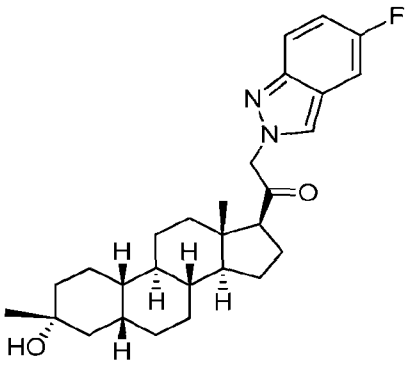
y

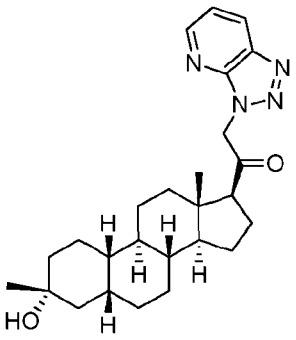


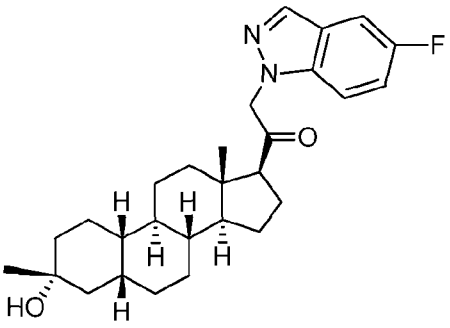
,

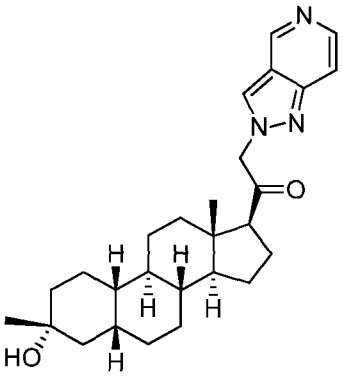
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

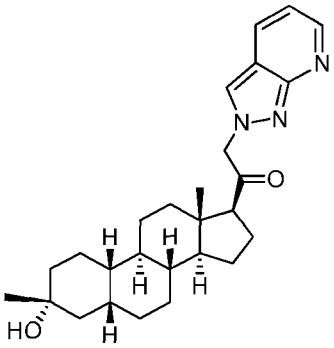
Un compuesto de fórmula (I), definido más estrictamente en las reivindicaciones, se selecciona del grupo que consiste en:

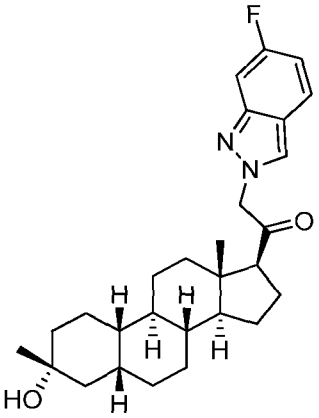


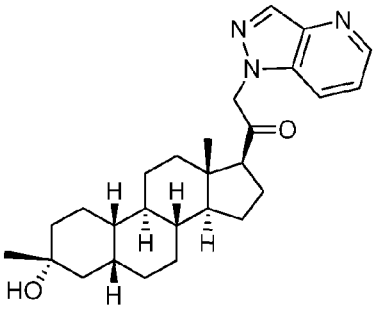


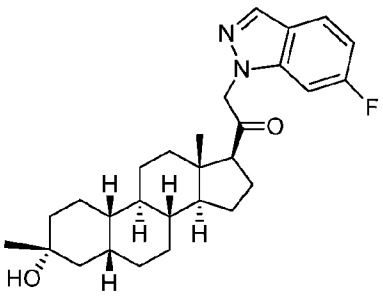


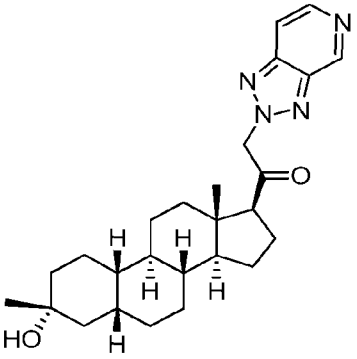


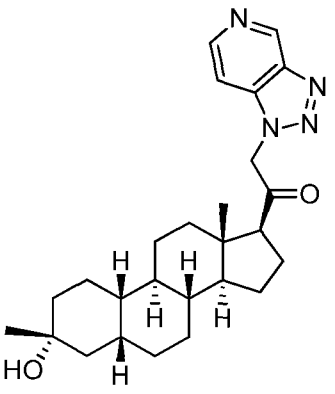


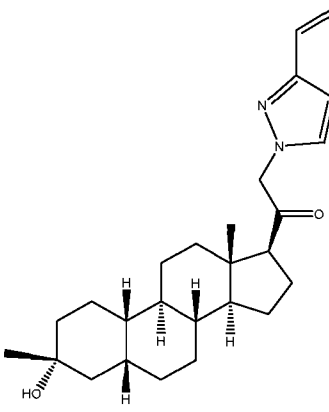


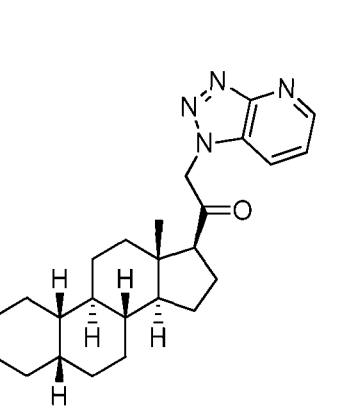


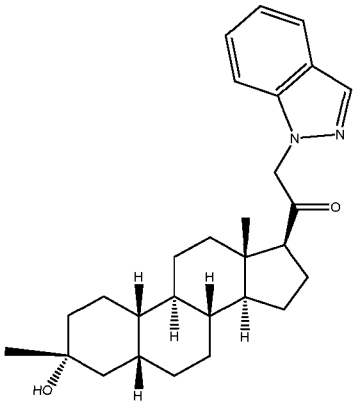


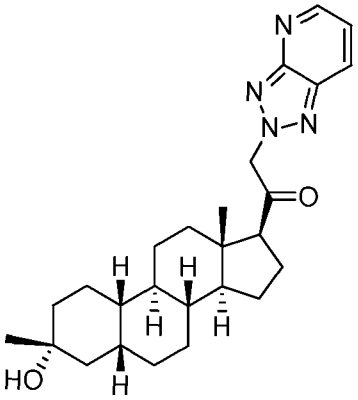


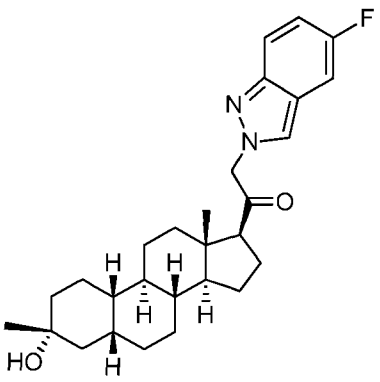


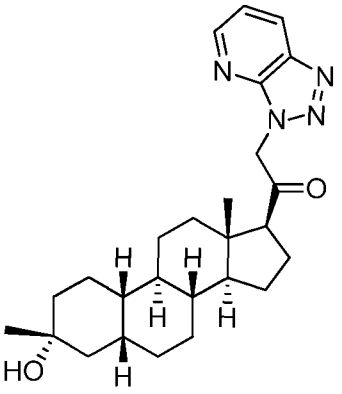


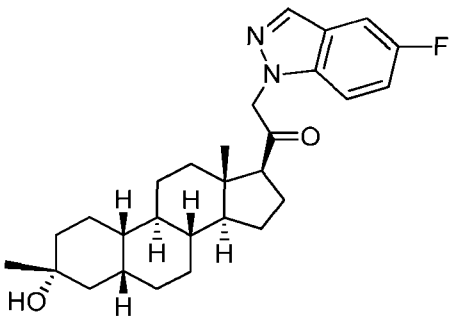


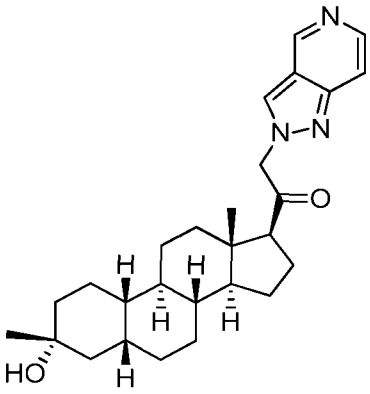


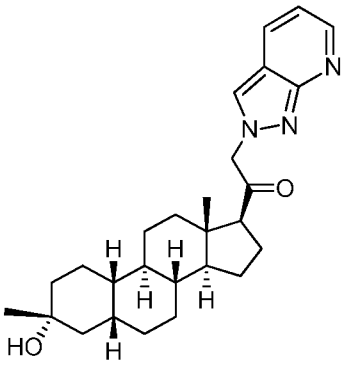


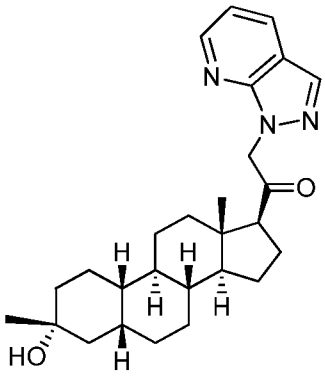


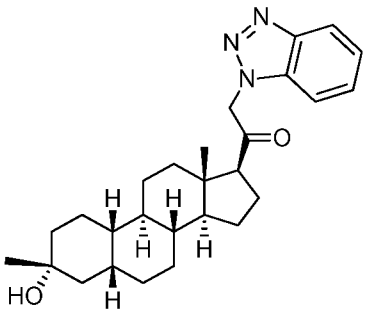


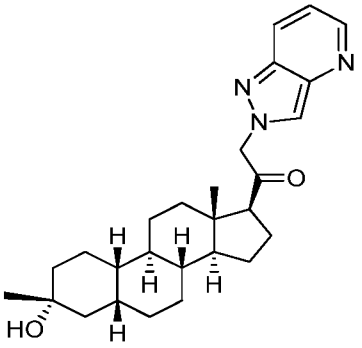




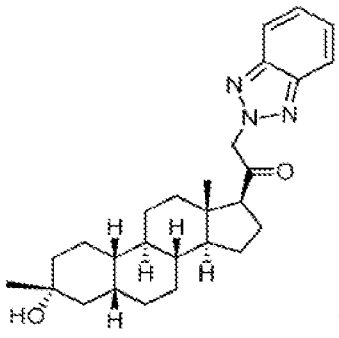
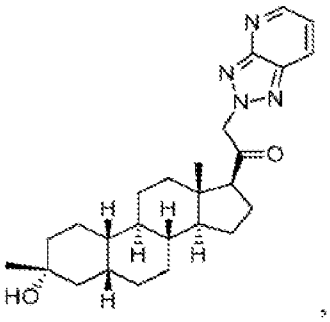






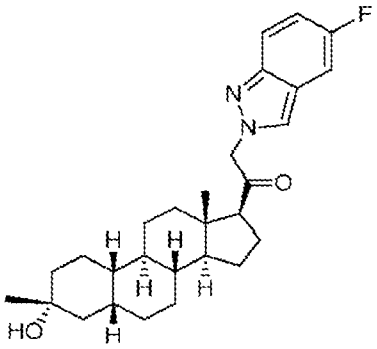
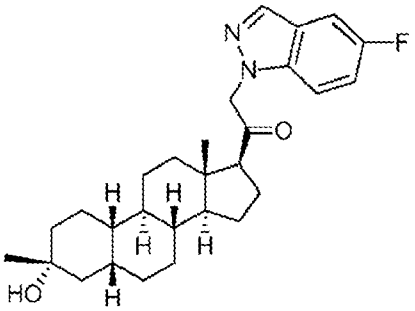
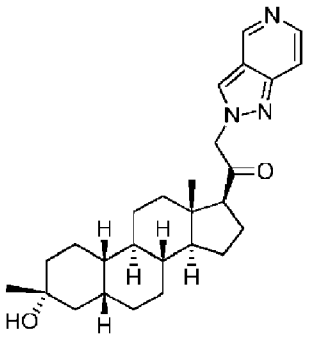
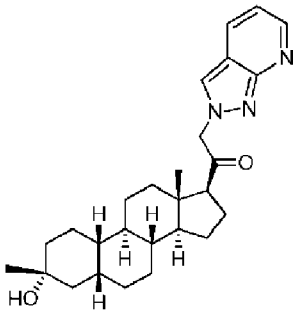
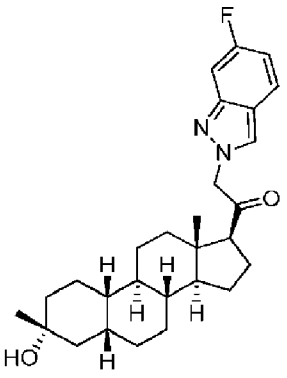


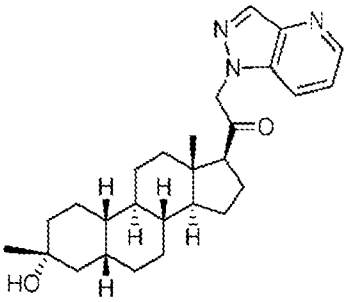
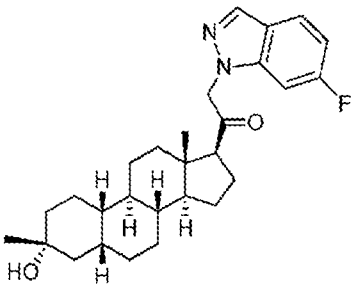
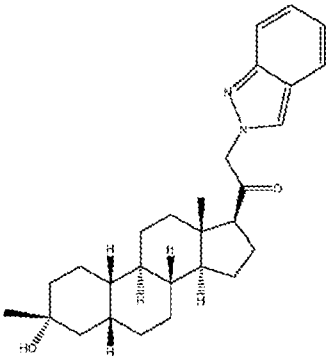
5

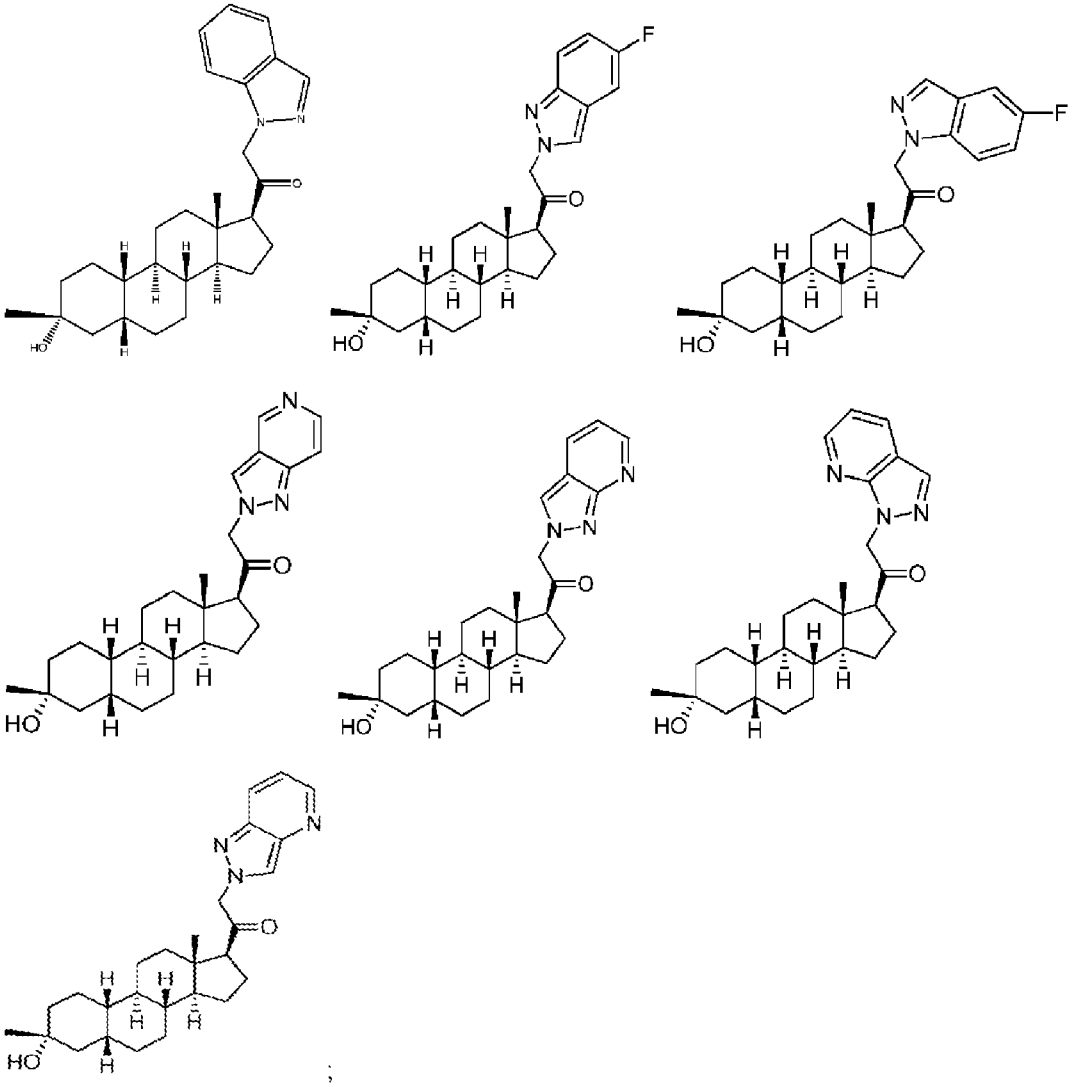

y


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

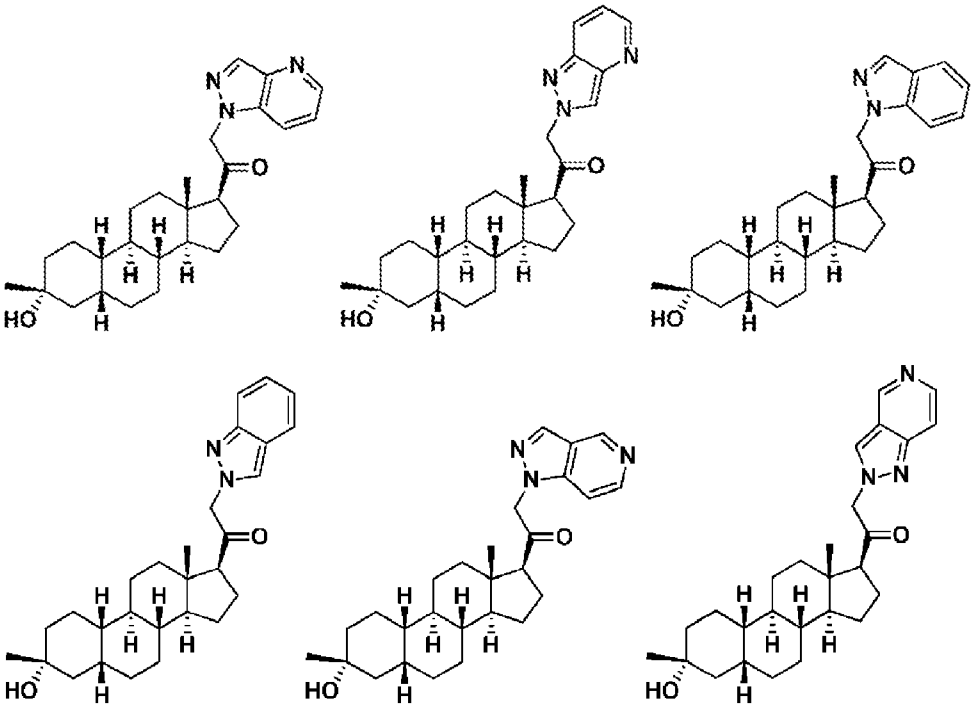
Compuestos de fórmula (IIa) para su uso de acuerdo con la invención incluyen:

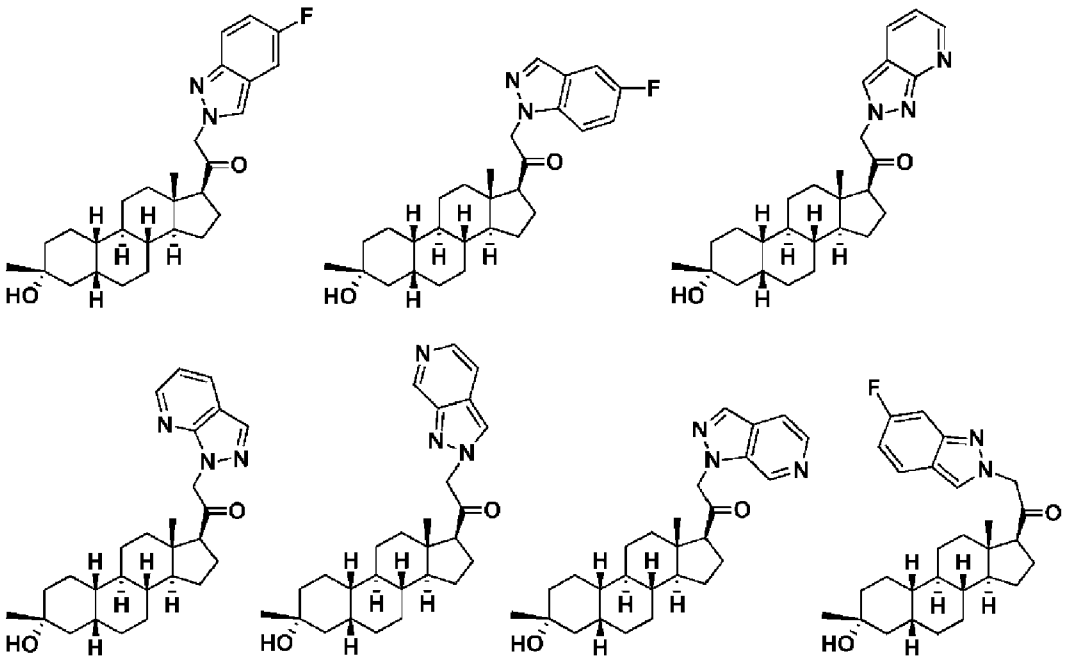






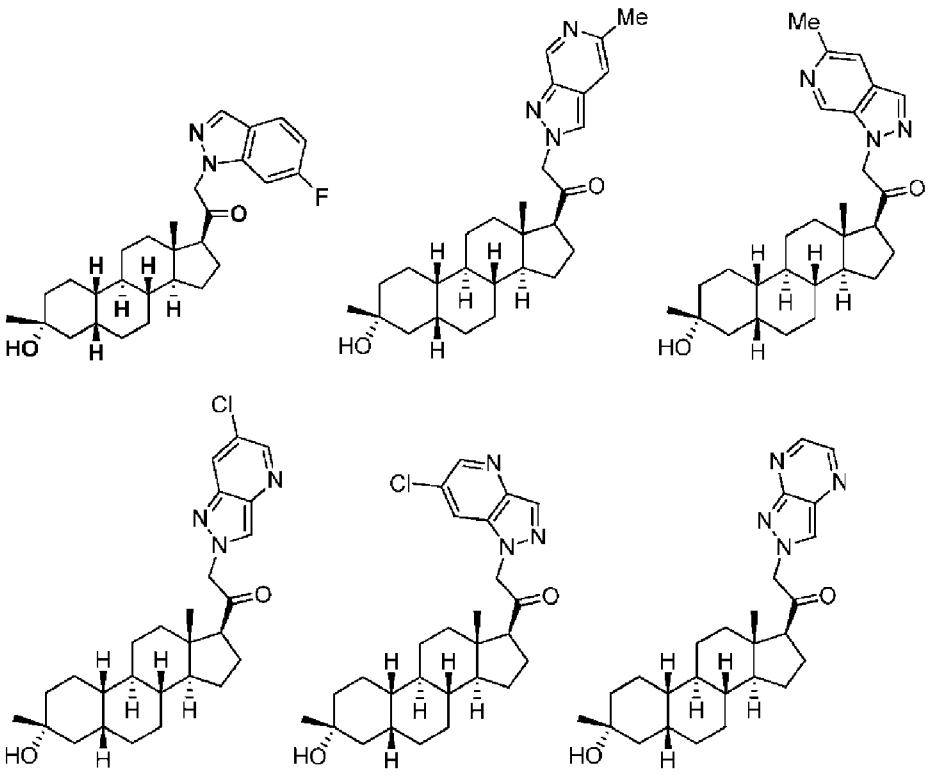




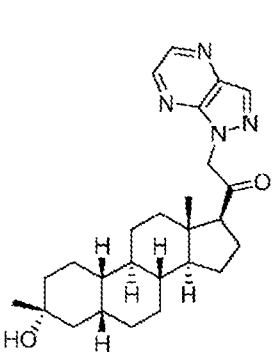
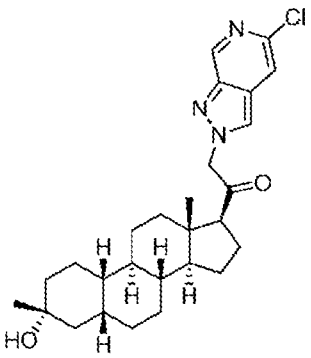
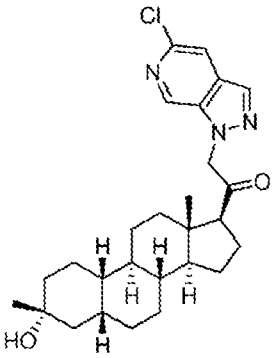
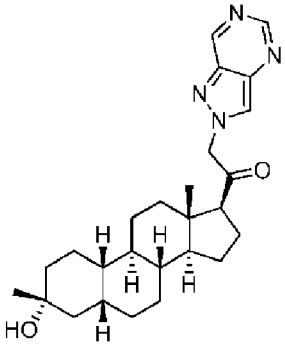
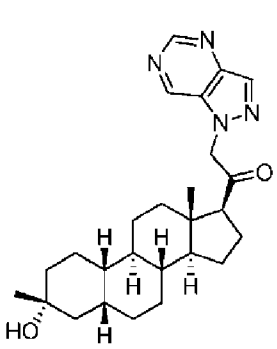
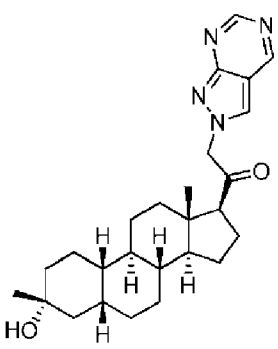
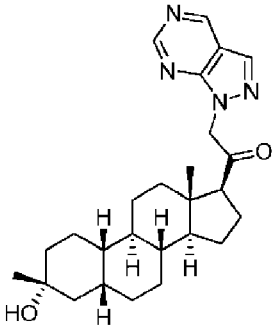
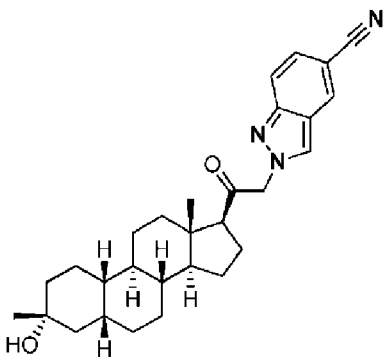
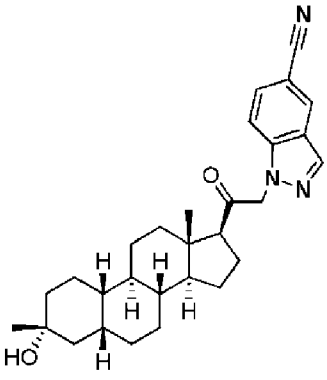
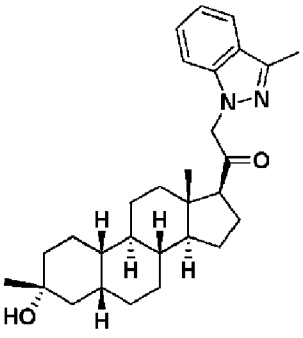
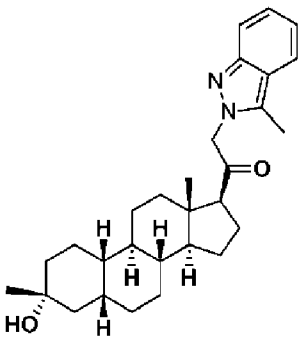
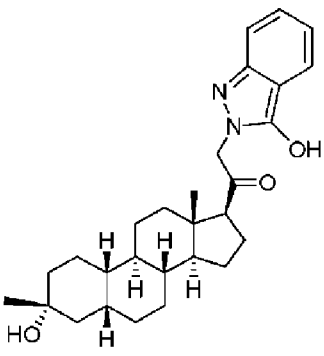


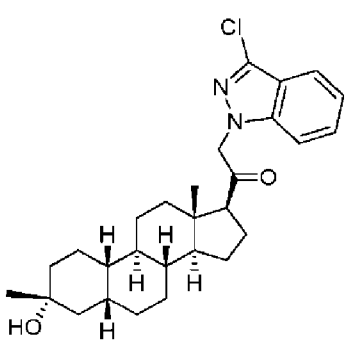
;

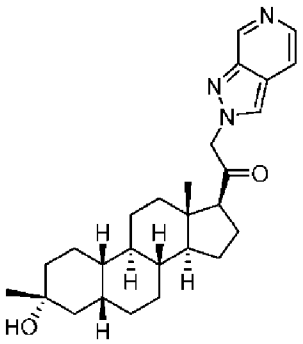


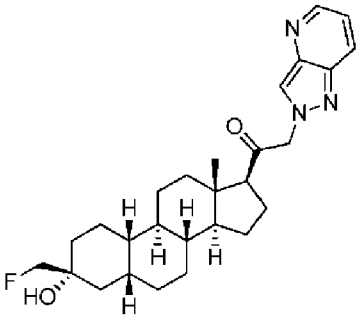


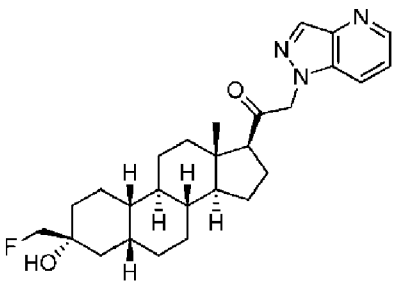


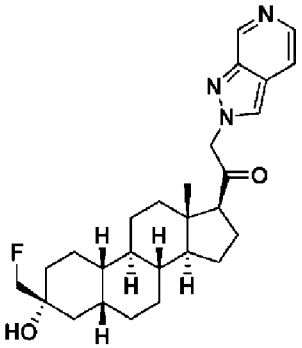













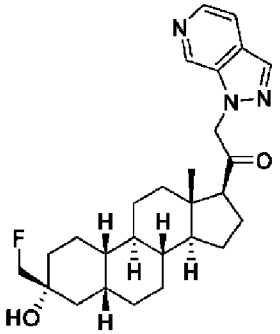


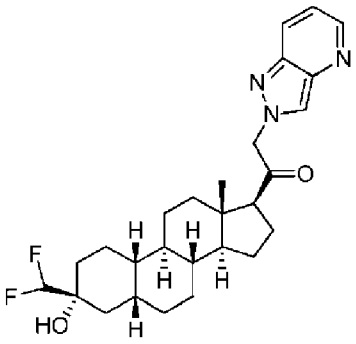


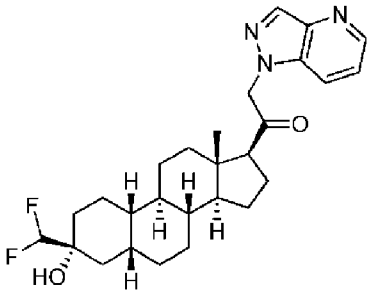


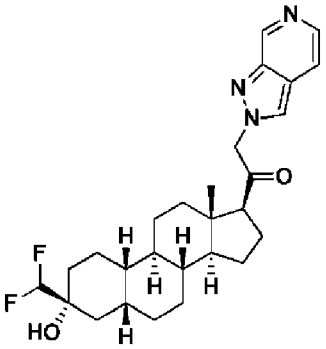


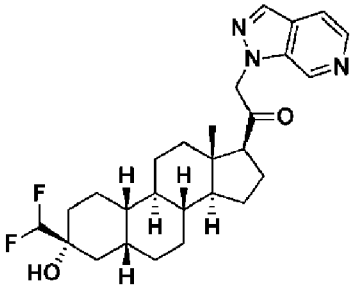


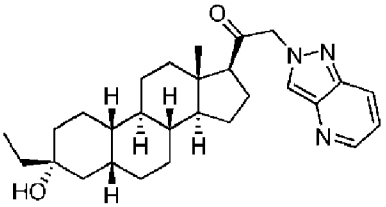


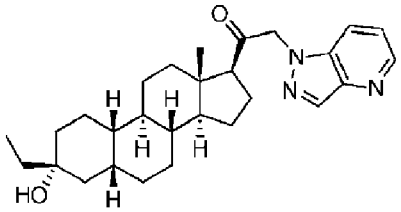


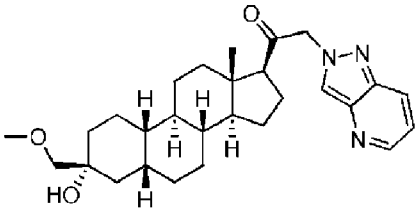


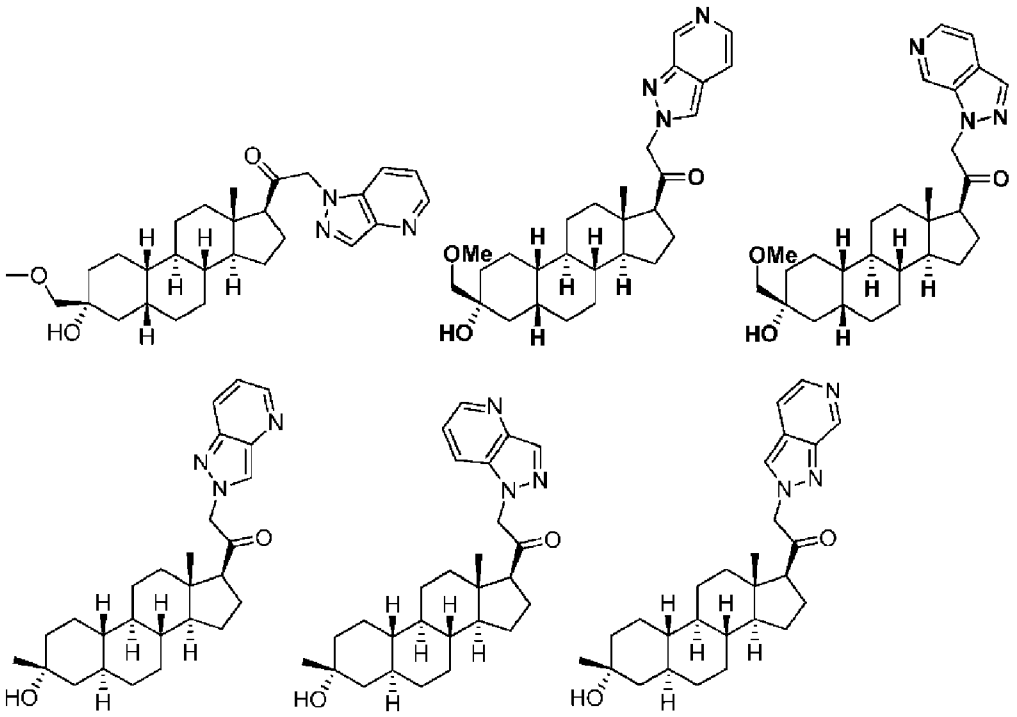


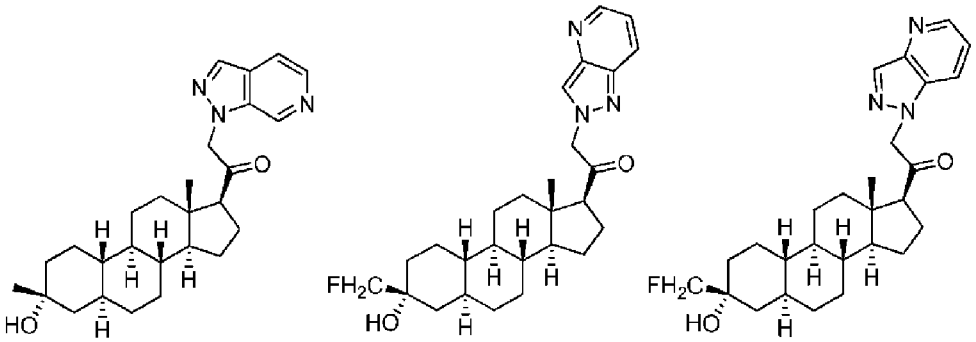


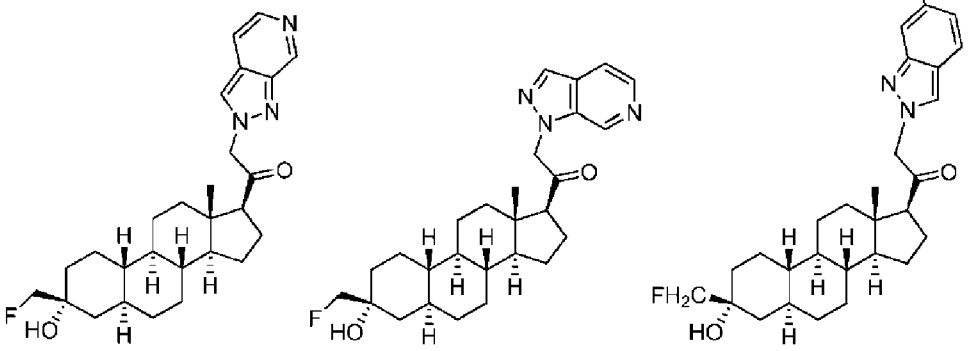


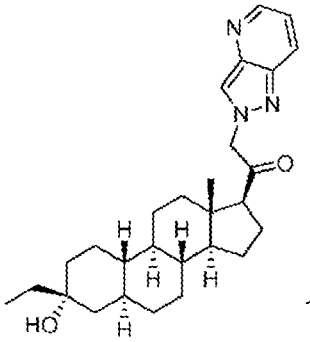
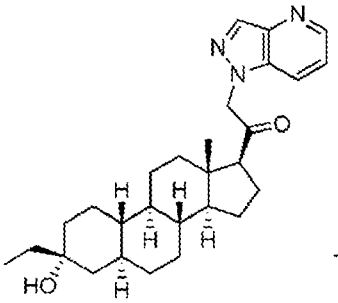
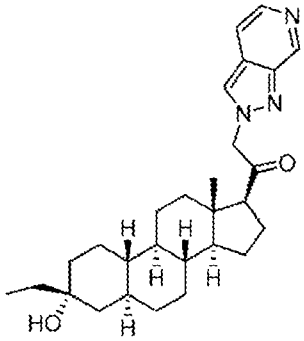
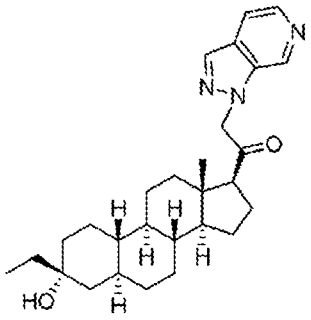
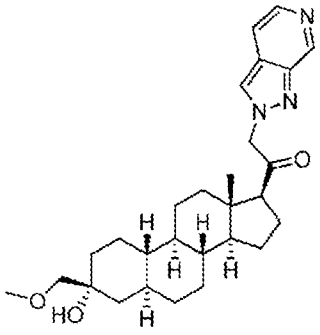
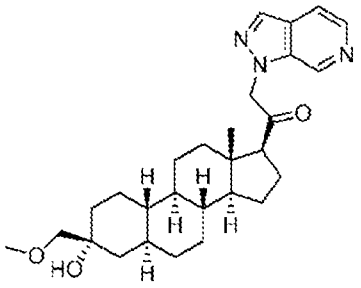
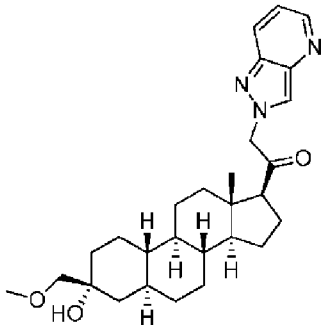
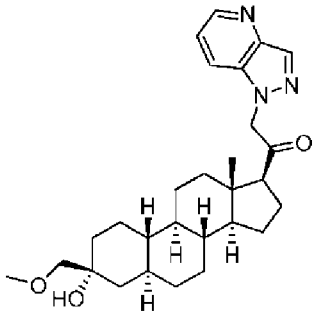
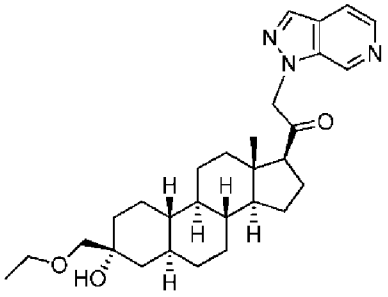




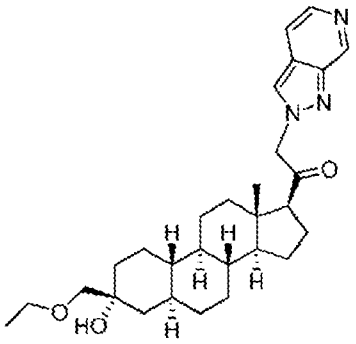






y



Composiciones farmacéuticas

También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención (también denominado "'principio activo") y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinados casos, la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz del principio activo. En determinados casos, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo.

En determinados casos, la composición farmacéutica comprende una cantidad profilácticamente eficaz del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar mediante una diversidad de vías incluyendo, aunque sin limitación, administración oral (entérica), administración parenteral (por inyección), administración rectal, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intratecal, administración subcutánea (SC), administración intravenosa (IV), administración intramuscular (IM) y administración intranasal.

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

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

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

Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Más habitualmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar la dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas habituales de dosificación unitaria incluyen jeringas o ampollas premedidas, precargadas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto es normalmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso) siendo el resto diversos vehículos o excipientes y ayudas de proceso útiles para la formación de la forma de dosificación deseada.

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

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

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

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, aromatizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa, un agente

disgregante, tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio; un emoliente, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

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

Las composiciones transdérmicas normalmente se formulan en forma de pomada tópica o crema que contiene los principios activos. Cuando se formulan en forma de una pomada, los principios activos se combinarán normalmente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas se conocen bien en la técnica y habitualmente incluyen ingredientes adicionales para aumentar la penetración dérmica de la estabilidad o de los principios activos de la formulación. Todas las formulaciones y los ingredientes transdérmicos conocidos están incluidos dentro del alcance proporcionado en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, puede realizarse lograrse administración transdérmica usando un parche del tipo de depósito o de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida.

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

Los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o con sistemas de administración de fármaco de liberación sostenida. Puede encontrarse una descripción de materiales de liberación sostenida representativos en Remington's Pharmaceutical Sciences.

La presente invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticamente aceptables de un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención. En una realización, la formulación comprende agua. En otra realización, la formulación comprende un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son α-, β- γ-ciclodextrinas que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa α-1,4-enlazadas, respectivamente, que opcionalmente comprenden uno o más sustituyentes en los restos de azúcar enlazados, que incluyen, pero sin limitación, metilado, hidroxialquilado, acilado y sustitución de sulfoalquiléter. En determinadas realizaciones, la ciclodextrina es una sulfoalquil éter β-ciclodextrina, por ejemplo, por ejemplo, sulfobutil éter β-ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Véase, por ejemplo, el documento U.S. 5.376.645. En determinadas realizaciones, la formulación comprende hexapropil-β-ciclodextrina (por ejemplo, al 10-50 % en agua).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Usos de compuestos y tratamiento

Como se describe en general en el presente documento, la presente invención se refiere a esteroides neuroactivos C21-sustituidos diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA, para el uso indicado en las reivindicaciones. En determinadas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para la inducción de sedación en un sujeto, como se reivindica. Divulgado, pero no reivindicado en este documento, también se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para tratar un trastorno relacionado con el SNC (por ejemplo, un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno en el espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognitivo, un trastorno del movimiento, un trastorno de personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abusos de sustancias y/o síndrome de abstinencia o tinnitus) en un sujeto que lo necesita (por ejemplo un sujeto con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman).

Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención o una composición del mismo para su uso en un método de inducción de sedación en un sujeto, como se reivindica.

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

También se han preparado diversos esteroides sintéticos como esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.232.917, que desvela compuestos esteroides neuroactivos útiles en el tratamiento del estrés, la ansiedad, insomnio, trastornos convulsivos y trastornos del estado de ánimo, que son susceptibles a los agentes activos del GRC, tales como depresión, de una manera terapéuticamente beneficiosa. Asimismo, se ha demostrado anteriormente que estos esteroides interactúan en un único sitio en el GRC que es distinto de otros sitios conocidos de interacción (por ejemplo, barbitúricos, benzodiazepinas y GABA) en los que los efectos beneficiosos terapéuticamente sobre el estrés, la ansiedad, el sueño, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos convulsivos se han obtenido previamente (véase, por ejemplo, Gee, K. W. y Yamamura, H. I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders", en Central Nervous System Disorders, Horvell, ed., Marcel-Dekker, Nueva York (1985), págs. 123-147; Lloyd, K. G. y Morselli, P. L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs", en Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, H. Y. Meltzer, ed., Raven Press, N. Y. (1987), págs. 183-195; y Gee *et al.*, European Journal of Pharmacology, 136: 419-423 (1987). Estos compuestos son deseables por su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

Los compuestos para el uso de la presente invención, como se describe en el presente documento, se diseñan normalmente para modular la función de GABA y por lo tanto para actuar como esteroides neuroactivos para el tratamiento y prevención de afecciones relacionadas con el SNC en un sujeto. Modulación, como se usa en el presente documento, se refiere a la inhibición o potenciación de la función del receptor de GABA. Las afecciones del SNC ejemplares relacionadas con la modulación de GABA incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sueño [por ejemplo, insomnio], trastornos del estado de ánimo [por ejemplo, depresión, trastorno distímico (por ejemplo, depresión leve), trastorno bipolar (por ejemplo, I y/o II), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD))], trastornos en el espectro de la esquizofrenia [por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [por ejemplo, epilepsia (por ejemplo, estado epiléptico (SE)), convulsiones], trastornos de memoria y/o cognitivos [por ejemplo, trastornos de atención (por ejemplo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD)), demencia (por ejemplo, demencia tipo Alzheimer, demencia tipo con cuerpos de Lewis, demencia tipo vascular], trastornos del movimiento [por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson], trastornos de personalidad [por ejemplo, trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad obsesivo compulsivo], trastornos del espectro autista (ASD) [por ejemplo, autismo, causas monogenéticas del autismo tales como las sinaptopatías, por ejemplo, síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Angelman], dolor [por ejemplo, el dolor neuropático, síndromes de dolor relacionados con lesiones, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral traumática (TBI), enfermedades vasculares [por ejemplo, ictus, isquemia, malformaciones vasculares], trastornos por abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [por ejemplo, adición a opiáceos, cocaína y/o alcohol] y tinnitus.

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

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratamiento o prevención de la excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible o afectado con una afección asociada con la excitabilidad cerebral.

En este documento se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un compuesto de la presente invención o una composición del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención del estrés o la ansiedad en un sujeto.

En este documento se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un compuesto de la presente invención para su uso en un método para aliviar o prevenir la actividad de convulsiones en un sujeto.

En este documento se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un compuesto de la presente invención o una composición del mismo para su uso en un método para aliviar o prevenir el insomnio en un sujeto.

En este documento se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un compuesto de la presente invención para su uso en un método para inducir el sueño y mantener sustancialmente la fase de sueño REM que se encuentra en el sueño normal, en el que no se induce insomnio de rebote sustancial.

En este documento se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un compuesto de la presente invención para su uso en un método para aliviar o prevenir el PMS o la PND en un sujeto.

En este documento se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un compuesto de la presente invención para su uso en un método para tratar o prevenir los trastornos del estado de ánimo en un sujeto, por ejemplo, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión.

Se incluye en el alcance de las reivindicaciones, un compuesto de la presente invención para su uso en un método para inducir anestesia en un sujeto.

En este documento se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un compuesto de la presente invención para su uso en un método de mejora cognitiva o tratamiento del trastorno de la memoria, por ejemplo, en donde el trastorno es la enfermedad de Alzheimer o síndrome de Rett.

En este documento se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de trastornos de la atención, por ejemplo, en donde el trastorno de la atención es ADHD.

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

Anestesia / Sedación

La anestesia es un estado reversible e inducido farmacológicamente de amnesia, analgesia, pérdida de sensibilidad, pérdida de los reflejos de los músculos del esqueleto, disminución de la respuesta al estrés o de todos ellos de forma simultánea. Estos efectos pueden obtenerse a partir de un único fármaco que proporciona por sí solo la combinación correcta de efectos u, ocasionalmente, con una combinación de fármacos (por ejemplo, hipnóticos, sedantes, paralizantes, analgésicos) para conseguir combinaciones muy específicas de los resultados. La anestesia permita a los pacientes someterse a cirugía y otros procedimientos sin la angustia y el dolor que de otro modo experimentarían.

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

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

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

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

Sedación profunda/analgesia es una depresión inducida por fármaco del estado de conciencia durante el cual el paciente no puede despertarse con facilidad, pero responde a propósito (no es una retirada refleja por un estímulo doloroso) después de una estimulación repetida o dolorosa. La función de ventilación independiente puede verse afectada y el paciente puede necesitar asistencia para mantener una vía aérea viable. La ventilación espontánea puede ser inadecuada. La función cardiovascular normalmente se mantiene.

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

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

En algunas realizaciones, se induce la sedación, (por ejemplo, sedación a largo plazo, sedación continua) y se mantiene en la UCI durante un periodo 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 de sedación a largo plazo pueden tener una acción de larga duración. Los agentes de sedación en la UCI pueden tener una semivida de eliminación corta.

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

Ejemplos

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender de forma más completa, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en el presente documento 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 generales y procedimientos. Se apreciará que, cuando se proporcionan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso, a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante optimización de la rutina.

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

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden aislarse y purificarse por procedimientos habituales conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero sin limitación) recristalización, cromatografía en columna, HPLC o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los siguientes esquemas se presentan con detalles como la preparación de biarilamidas sustituidas representativas que se han enumerado en el presente documento. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica puede preparar los compuestos proporcionados en el presente documento a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles en el mercado. Las columnas quirales ejemplares disponibles para su uso en la separación/purificación de los enantiómeros/diastereómeros proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, CHIRAL- PAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

Método general para cromatografía de fluidos supercríticos (SFC): La purificación por SFC se realizó usando un instrumento de SFC preparativa Thar 200 equipado con una ChiralPak AD-10 µM, 200 x 50 mm de DI. Los compuestos se separaron eluyendo con mezclas de dióxido de carbono y metanol o etanol (por ejemplo, metanol o etanol al 20-35 % e hidróxido de amonio al 0,1 %) a un caudal de 55-200 ml/min y se controlaron a una longitud de onda de 220 nm.

Las ^{1}H RMN indicadas en el presente documento pueden ser una representación parcial del espectro de RMN completo de un compuesto, por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, la ^{1}H RMN indicada puede excluir la región entre δ (ppm) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 ppm. Las copias del espectro ^{1}H RMN completo de los ejemplos representativos se proporcionan en las figuras.

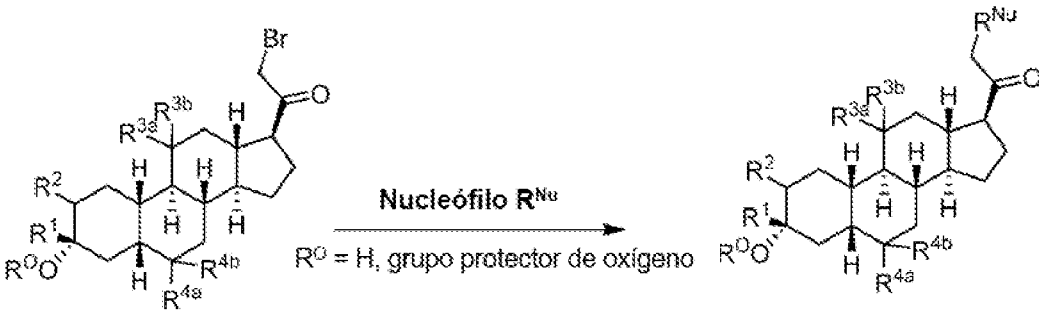
Método general ejemplar para HPLC preparativa: Columna: Waters RBridge prep 10 µm C18, 19 x 250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH_4HCO_3) (30 l de agua, 24 g de NH_4HCO_3, 30 ml de $NH_3 \cdot H_2O$). Caudal: 25 ml/min

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

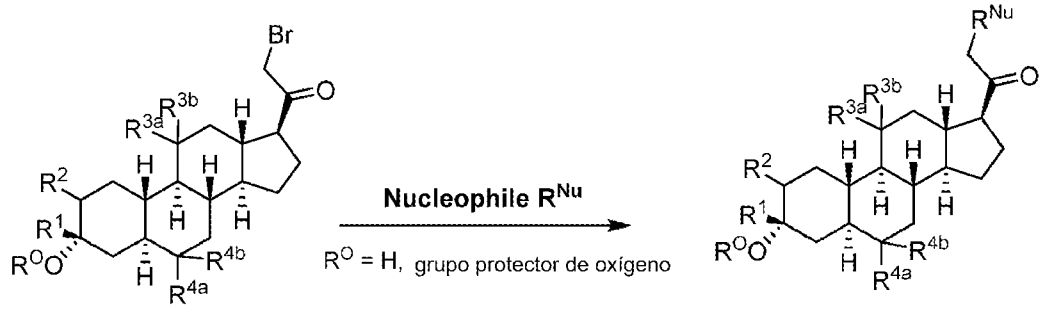
Procedimientos sintéticos

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

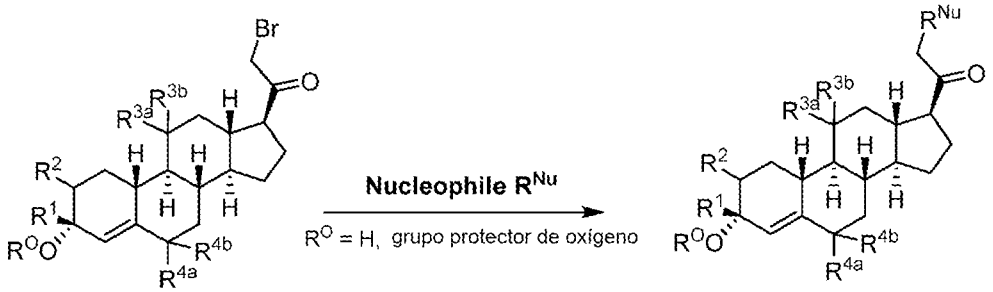
Esquema 1



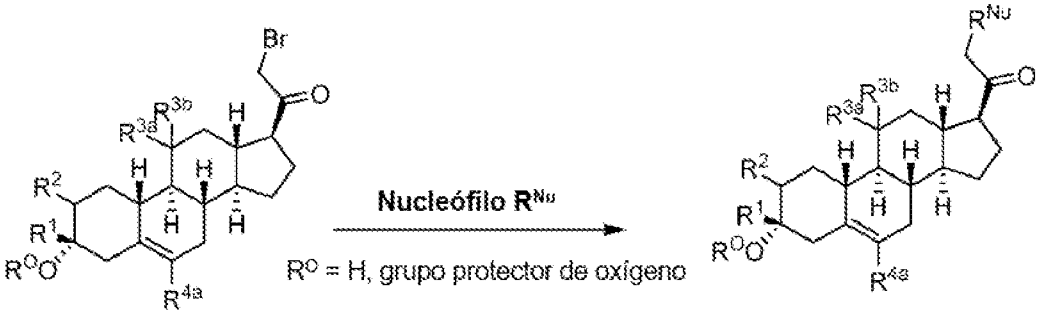
Esquema 2



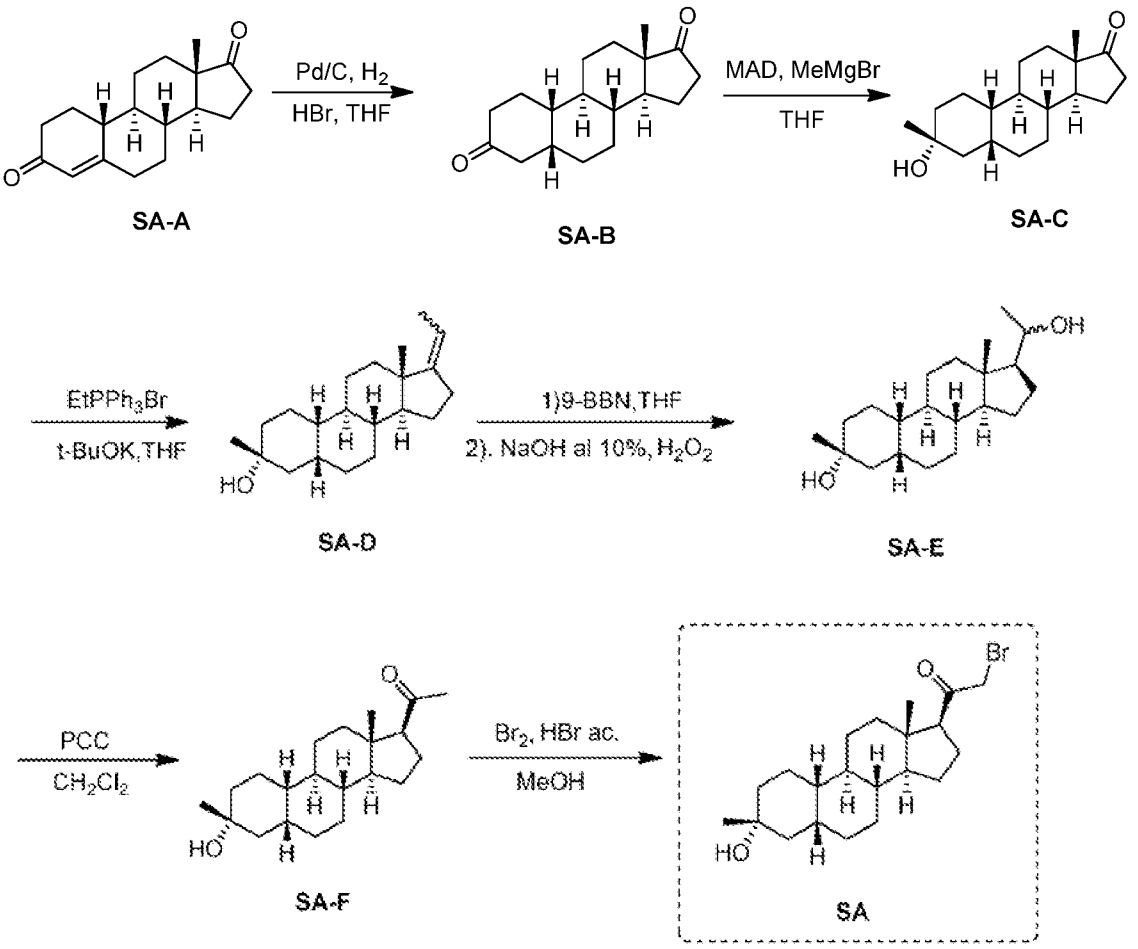
Esquema 3



Esquema 4



Ejemplo 1. Síntesis de SA e intermedios de SA



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

^{1}H RMN: (400 MHz, CDCl3) δ 2,45-2,41 (m, 1H), 2,11-3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 7H), 1,53-1,37 (m, 7H), 1,29-1,13 (m, 3H), 1,13-0,90 (m, 2H), 0,89 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA-C. Una solución de SA-B (42,0 g, 153,06 mmol) en 600 ml de tolueno anhidro se añadió gota a gota a la solución de MAD (459,19 mmol, 3,0 equiv., recién preparada) en una atmósfera de N_2 a -78 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Después, se añadió lentamente gota a gota MeMgBr 3,0 M (153,06 ml, 459,19 mmol) a la mezcla anterior en una atmósfera de N_2 a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a esta temperatura. La TLC (EP: EtOAc = 3:1) mostró que la reacción se había completado. Después se añadió lentamente gota a gota NH_4Cl acuoso saturado a la mezcla anterior a -78 °C. Después de completarse la adición, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 20:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto SA-C (40,2 g, rendimiento: 90,4 %) en forma de un polvo de color blanco. ^{1}H RMN: (400 MHz, CDCl3) δ 2,47-2,41 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 3H), 1,45-1,37 (m, 4H), 1,35-1,23 (m, 8H), 1,22-1,10 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,87 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA-D. A una solución de PPh_3EtBr (204,52 g, 550.89 mmol) en THF (500 ml) se le añadió una solución de t-BuOK (61,82 g, 550,89 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60 °C, y después se añadió gota a gota SA-C (40,0 g, 137,72 mmol) disuelto en THF (300 ml) a 60 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH_4Cl sat., y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por a cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo 50:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto SA-D (38,4 g, rendimiento: 92 %) en forma de un polvo de color blanco. ^{1}H RMN: (400 MHz, CDCl3) δ 5,17-5,06 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,76-1,61 (m, 6H),

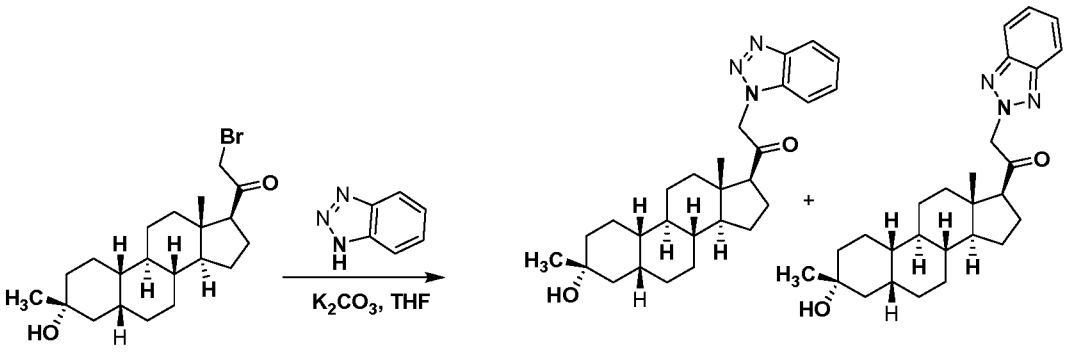
1,55-1,43 (m, 4H), 1,42-1,34 (m, 3H), 1,33-1,26 (m, 6H), 1,22-1,05 (m, 5H), 0,87 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA-E. A una solución de SA-D (38,0 g, 125,62 mmol) en THF seco (800 ml) se añadió gota a gota una solución de $BH_3.Me_2S$ (126 ml, 1,26 mol) en un baño de hielo. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente (14-20 °C). La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa 3,0 M de NaOH (400 ml) seguido de H_2O_2 acuoso al 30 % (30 %, 300 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente (14-20 °C) y después se filtró, y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto (43 g, en bruto) en forma de un aceite incoloro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SA-F. A una solución de SA-E (43,0 g, 134,16 mmol) en diclorometano (800 ml) a 0 °C y se añadió en porciones PCC (53,8 g, 268,32 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (16-22 °C) durante 3 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo 3:1) mostró que la reacción se había completado, y después la mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM. La fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por una cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo 50:1 a 8:1) para proporcionar el compuesto SA-F (25,0 g, rendimiento: 62,5 %, en dos etapas) en forma de un polvo de color blanco. ^1H RMN (SA-F): (400 MHz, CDCl3) δ 2,57-2,50 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,76-1,58 (m, 5H), 1,47-1,42 (m, 3H), 1,35-1,19 (m, 10H), 1,13-1,04 (m, 3H), 0,88-0,84 (m, 1H), 0,61 (s, 3H).

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

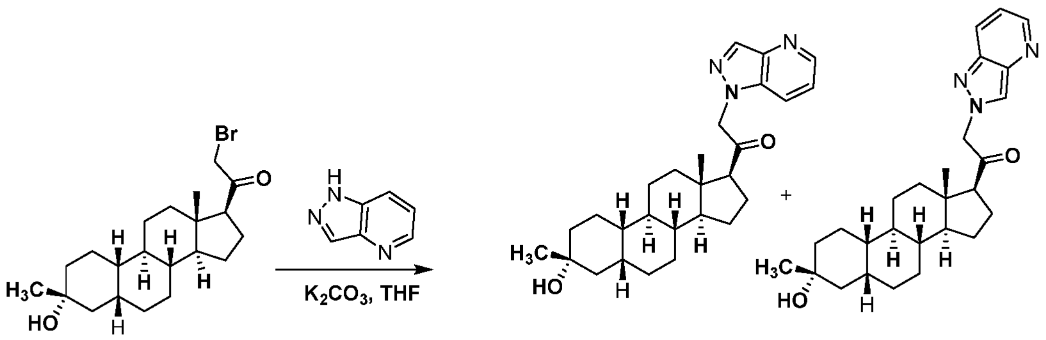
Ejemplo 2. Síntesis de los compuestos SA-1 y SA-2



SA **SA-1** **SA-2**

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (80 mg, 0,67 mmol) y el compuesto SA (100 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, compuesto SA-1 (15 mg, 13,7 %) y compuesto SA-2 (10 mg, 9,2 %). Compuesto SA-1: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,08 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 5,44 (1H, AB), 5,40 (1H, AB), 2,70 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). Compuesto SA-2: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,88 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 5,53-5,52 (m, 2H), 2,65 (t, 1H), 0,75 (s, 3H).

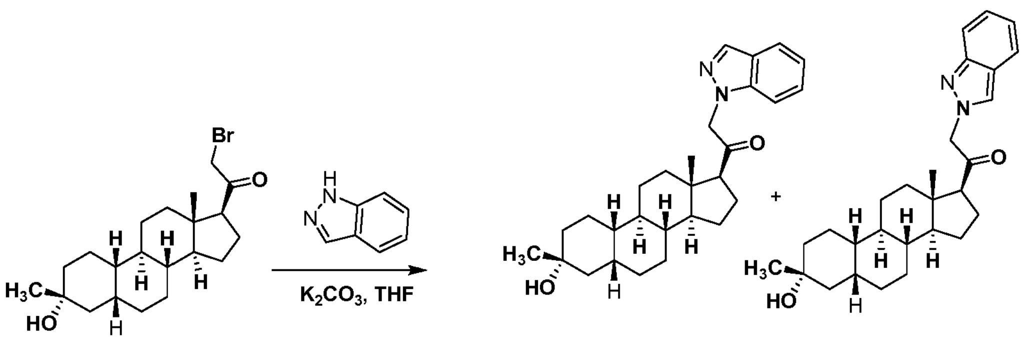
Ejemplo 3. Síntesis de los compuestos SA-3 y SA-4



SA SA-3 SA-4

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 1H-pirazolo[4,3-b]piridina (80 mg, 0,67 mmol) y el compuesto SA (100 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, compuesto SA-3 (17 mg, 15,5 %) y compuesto SA-4 (10 mg, 9,2 %). Compuesto SA-3: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,59 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,20 (1H, AB), 5,13 (1H, AB), 2,67 (t, 1H), 0,71 (s, 3H). Compuesto SA-4: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,58 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,28 (1H, AB), 5,19 (1H, AB), 2,67 (t, 1H), 0,72 (s, 3H).

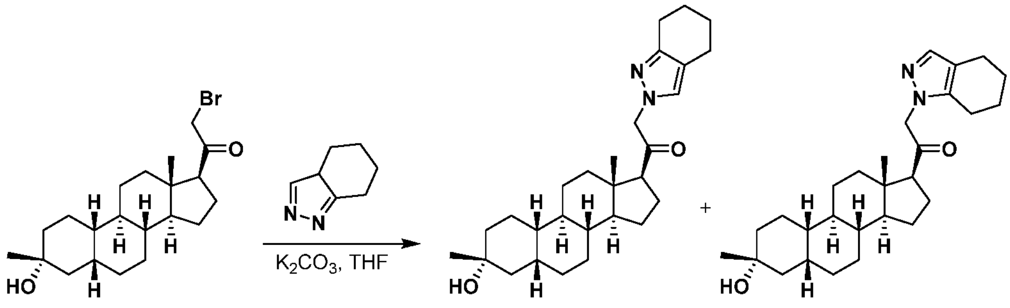
Ejemplo 4. Síntesis de los compuestos SA-5 y SA-6



SA SA-5 SA-6

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 1H-indazol (80 mg, 0,67 mmol) y el compuesto SA (100 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco del compuesto S5 (29 mg, 24,7 %) y el compuesto S6 (12 mg, 11 %). Compuesto SA-5: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,05 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, 1H), 7,41-7,37 (t, 1H), 7,22-7,16 (d y t, 2H), 5,15 (1H, AB), 5,09 (1H, AB), 2,66 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). Compuesto SA-6: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,93 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 5,25 (1H, AB), 5,15 (1H, AB), 2,64 (t, 1H), 0,72 (s, 3H).

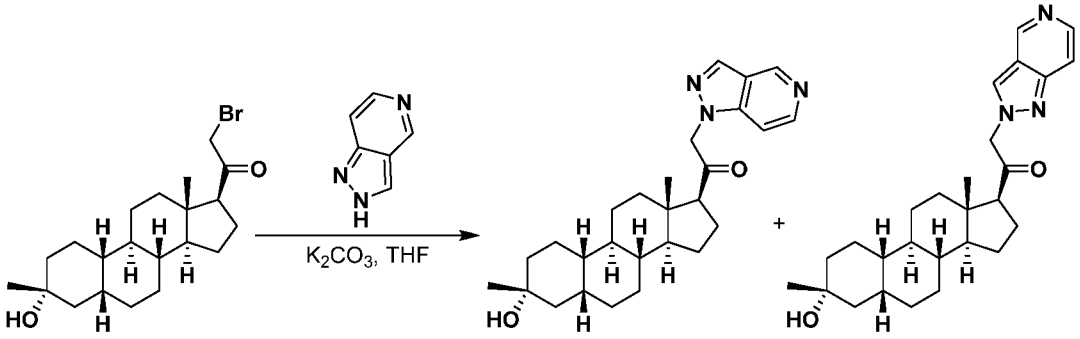
Ejemplo 5. Síntesis de los compuestos SA-7 y SA-8



SA SA-7 SA-8

A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indazol (33 mg, 0,4 mmol) y el compuesto SA (79 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto SA-7 en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 10 %) y el compuesto SA-8 en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 14 %). Compuesto SA-7: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (400 MHz, CD3OD) δ 7,74 (s, 1H), 5,34-5,19 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 3H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 11H), 1,53-1,39 (m, 9H), 1,30-1,15 (m, 8H), 0,92-0,84 (m, 1H), 0,73 (s, 3H). LC/MS: tr = 1,33 min; m/z = 439,3 [M+H]. Compuesto SA-8: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (400 MHz, CD3OD) δ 7,57 (s, 1H), 5,14-4,99 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,60-2,48 (m, 4H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 11H), 1,58-1,39 (m, 9H), 1,32-1,26 (m, 5H), 1,22-1,12 (m, 3H), 0,72 (s, 3H). LC/MS: tr = 1,37 min; m/z = 439,3 [M+H].

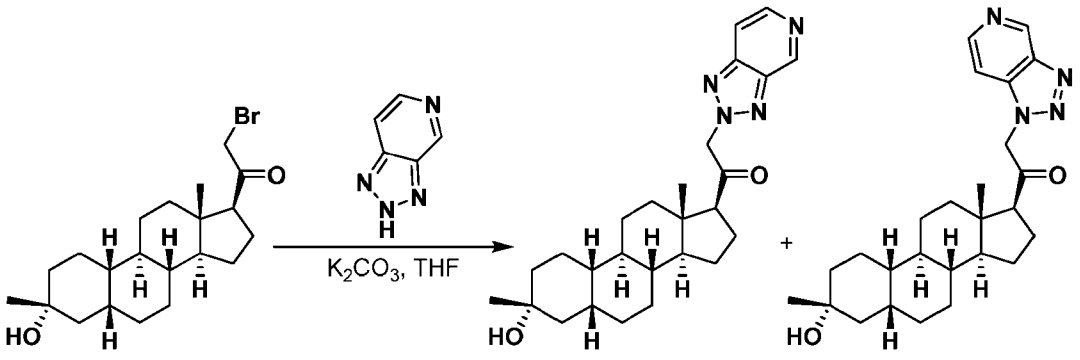
Ejemplo 6. Síntesis de los compuestos SA-9 y SA-10



SA **SA-9** **SA-10**

A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2H-pirazolo[4,3-c]piridina (23 mg, 0,18 mmol) y SA (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla residual se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-9 en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 23 %) y SA-10 en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 13 %). Compuesto SA-9 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,14 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,18 (AB, 1H), 5,12 (AB, 1H), 2,67 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,21 min, m/z = 436,3 $[M+H]^+$. Compuesto SA-10 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,19 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 5,29 (AB, 1H), 5,21 (AB, 1H), 2,68 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,16 min, m/z = 436,3 $[M+H]^+$

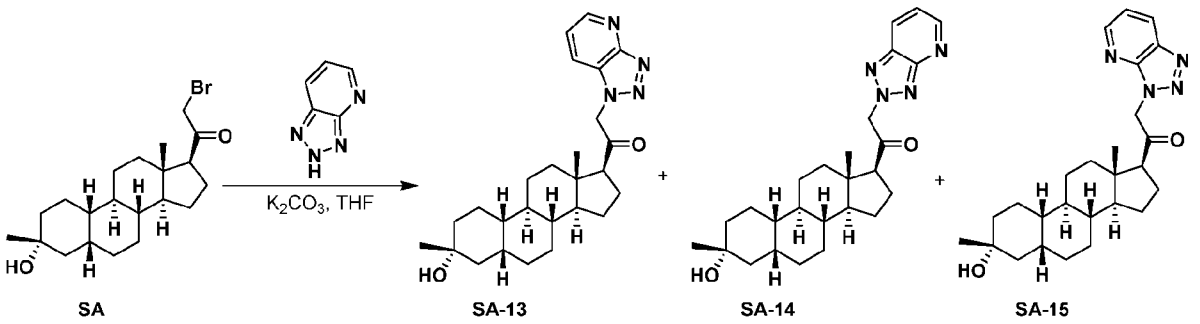
Ejemplo 7. Síntesis de los compuestos SA-11 y SA-12 (referencia)



SA **SA-11** **SA-12**

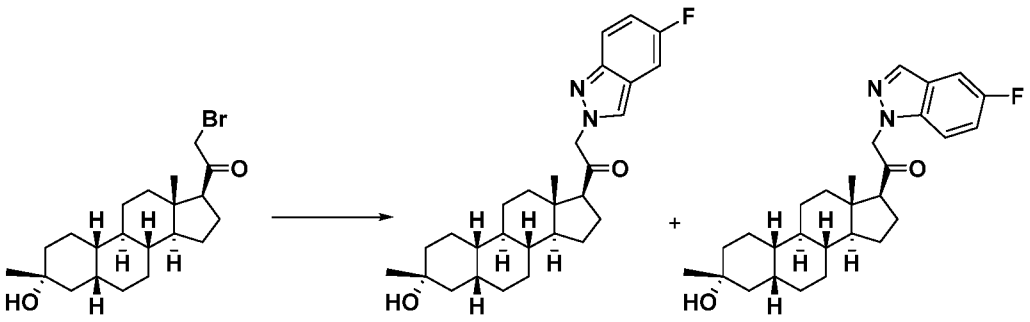
A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (46 mg, 0,36 mmol) y SA (72 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla residual se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-11 en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 29 %) y SA-12 en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 19 %). Compuesto SA-11 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,46 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 5,62 (AB, 1H), 5,56 (AB, 1H), 2,69 (t, 1H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,31 min, m/z = 437,3 $[M+H]^+$. Compuesto SA-12 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,50 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,49 (AB, 1H), 5,41 (AB, 1H), 2,75 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,24 min, m/z = 437,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8. Síntesis de los compuestos SA-13, SA-14 y SA-15 (referencia)



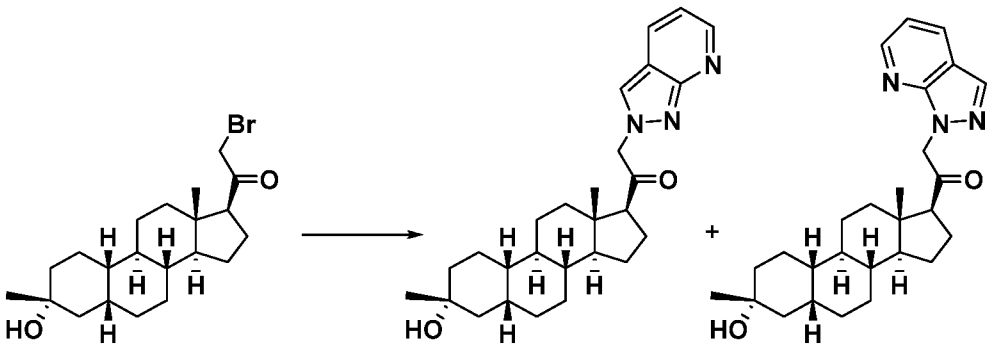
A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (46 mg, 0,36 mmol) y SA (72 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla residual se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-13 en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 28 %), SA-14 en forma de un sólido de color blanco (6 mg, 7 %) y SA-15 en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 28 %). Compuesto SA-13 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,78 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 5,51 (AB, 1H), 5,42 (AB, 1H), 2,75 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,21 min, m/z = 437,5 $[M+H]^+$. Compuesto SA-14 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,83 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 5,60 (AB, 1H), 5,54 (AB, 1H), 2,69 (t, 1H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,29 min, m/z = 437,5 $[M+H]^+$. Compuesto SA-15 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,65 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 5,56 (AB, 1H), 5,50 (AB, 1H), 2,77 (t, 1H), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,32 min, m/z = 437,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9. Síntesis de los compuestos SA-16 y SA-17



A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-1H-indazol (41 mg, 0,3 mmol) y SA (100 mg, 0,252 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco SA-16 (8,2 mg, 7,2 %), SA-17 (11 mg, 9,6 %) SA-16: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,89 (s, 1H), 7,63 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,08 (1H, td), 5,22 (AB, 1H), 5,15 (AB, 1H), 2,64 (1H, t), 0,71 (s, 3H). SA-17: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,00 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 5,15 (AB, 1H), 5,10 (AB, 1H), 2,63 (1H, t), 0,71 (s, 3H).

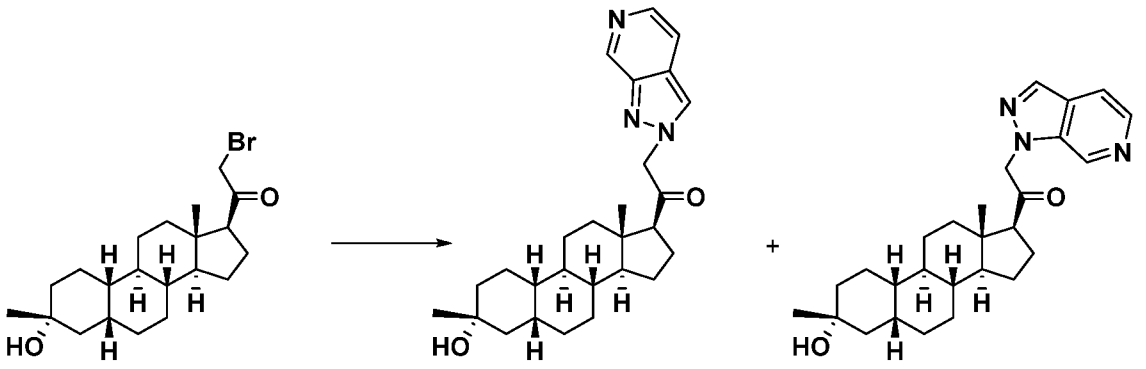
Ejemplo 10. Síntesis de los compuestos SA-18 y SA-19



SA SA-18 SA-19

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron 1H-pirazolo[3,4-b]piridina (36 mg, 0,3 mmol) y SA (100 mg, 0,252 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco SA-18 (30 mg, 25,8 %), SA-19 (27 mg, 24,5 %). SA-18: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,69 (s, 1H), 8,05 (1H, d), 7,97 (s, 1H), 7,03 (1H, dd), 5,30 (AB, 1H), 5,19 (AB, 1H), 2,67 (1H, t), 0,70 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,19 min, m/z = 436,1 (M^+ + 1). SA-19: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 8,50 (1H, dd), 8,08 (s, 1H), 8,06 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 5,32 (AB, 1H), 5,29 (AB, 1H), 2,70 (1H, t), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,26 min, m/z = 436,1 (M^+ + 1).

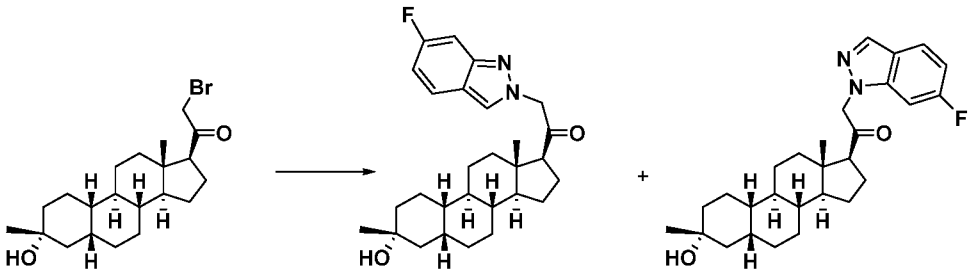
Ejemplo 11. Síntesis de los compuestos SA-20 y SA-21



SA SA-20 SA-21

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 1H-pirazolo[3,4-c]piridina (36 mg, 0,3 mmol) y SA (100 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, SA-20 (10 mg, 9,1 %), SA-21 (12 mg, 10,9 %), SA-20: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,26 (s, 1H), 8,17 (1H, d), 7,98 (s, 1H), 7,53 (1H, d), 5,29 (AB, 1H), 5,20 (AB, 1H), 2,67 (1H, t), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,19 min, m/z = 436,1 (M^+ + 1). SA-21: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,80 (s, 1H), 8,33 (1H, d), 8,10 (s, 1H), 7,65 (1H, dd), 5,26 (AB, 1H), 5,24 (AB, 1H), 2,68 (1H, t), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,29 min, m/z = 436,2 (M^+ + 1).

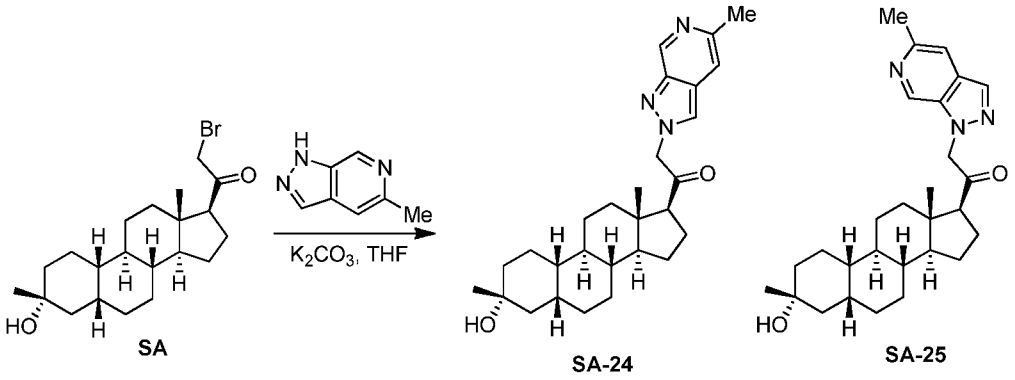
Ejemplo 12. Síntesis de los compuestos SA-22 y SA-23



SA SA-22 SA-23

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 6-fluoro-1H-indazol (41 mg, 0,3 mmol) y 9b (100 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, SA-22 (19 mg, 16,7 %) y SA-23 (36 mg, 31,5 %). SA-22: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,93 (s, 1H), 7,63 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 6,90 (1H, t), 5,20 (AB, 1H), 5,15 (AB, 1H), 2,20 (1H, t), 1,27 (s, 3H), 0,70 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,42 min, m/z = 453,1 (M^+ + 1). SA-23: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,01 (s, 1H), 7,68 (1H, t), 6,93 (1H, t), 6,85 (1H, d), 5,10 (AB, 1H), 5,05 (AB, 1H), 2,63 (1H, t), 0,71 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,47 min, m/z = 453,1 (M^+ + 1).

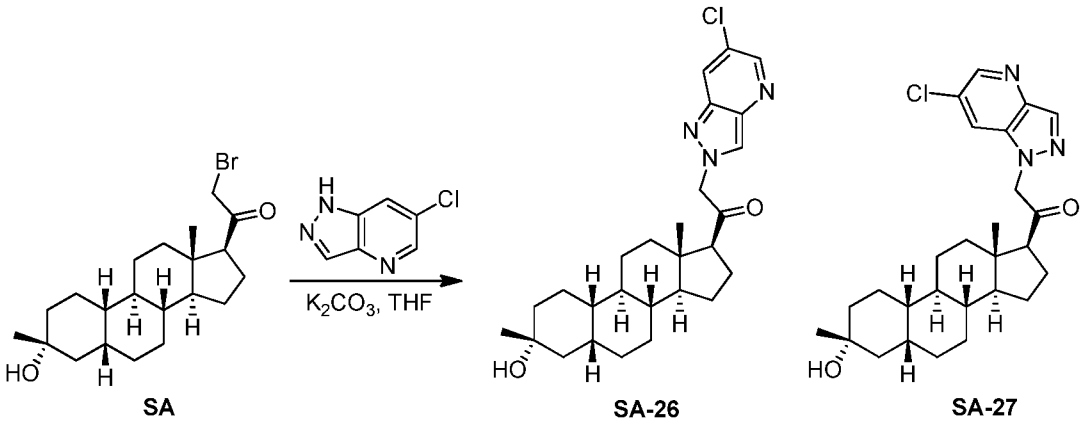
Ejemplo 13. Síntesis de los compuestos SA-24 y SA-25



SA SA-24 SA-25

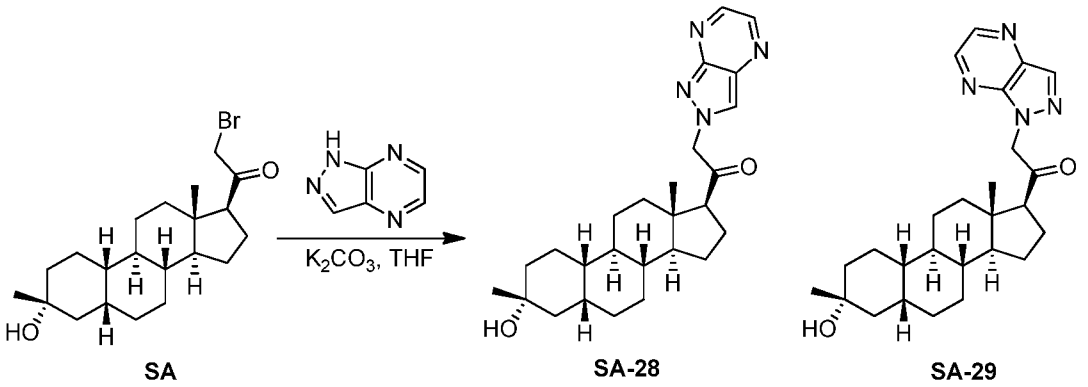
A una solución del reactivo SA en bruto (249,5 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 5-metil-1H-pirazolo{3,4-c]piridina (168 mg, 1,258 mmol) seguido de carbonato potásico (174 mg, 1,258 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SA-24 (5 mg, 0,0106 mmol, Rendimiento = 1,7 % (2 etapas)) y el producto SA-25 (6 mg, 0,0128 mmol, Rendimiento = 2,1 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SA-24: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,19 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,32 (1H, s), 5,28 (1H, AB), 5,19 (1H, AB), 2,66 (1H, t), 2,61 (3H, s), 0,72 (3H, s). LCMS: tr = 2,31 min, m/z = 450,2 $[M+H]^+$ Compuesto SA-25: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,67 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,45 (1H, s), 5,22 (1H, AB), 5,21 (1H, AB), 2,67 (1H, t), 2,66 (3H, s), 0,72 (3H, s). LCMS: tr = 2,38 min, m/z = 450,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 14. Síntesis de SA-26 y SA-27



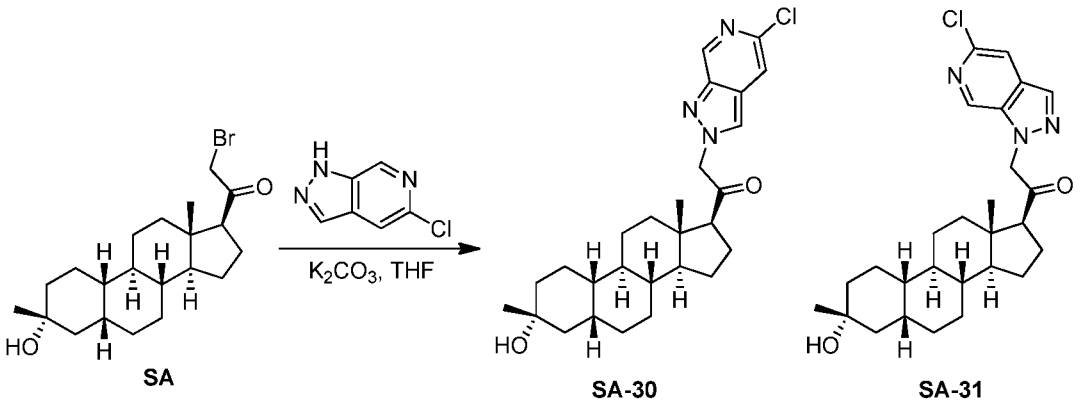
A una solución del reactivo SA en bruto (249,5 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 6-cloro-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (192 mg, 1,256 mmol) seguido de carbonato potásico (174 mg, 1,256 mmol) y esta solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SA-26 (10 mg, 0,0213 mmol, Rendimiento = 3,4 % (2 etapas)) y el producto SA-27 (14 mg, 0,0298 mmol, Rendimiento = 4,8 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SA-26: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,49 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,01 (1H, d), 5,26 (1H, AB), 5,17 (1H, AB), 2,66 (1H, t), 0,72 (3H, s). LCMS: tr = 2,47 min, m/z = 470,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-27: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,52 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 5,16 (1H, AB), 5,09 (1H, AB), 2,68 (1H, t), 0,72 (3H, s). LCMS: tr = 2,50 min, m/z = 470,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 15. Síntesis de los compuestos SA-28 y SA-29



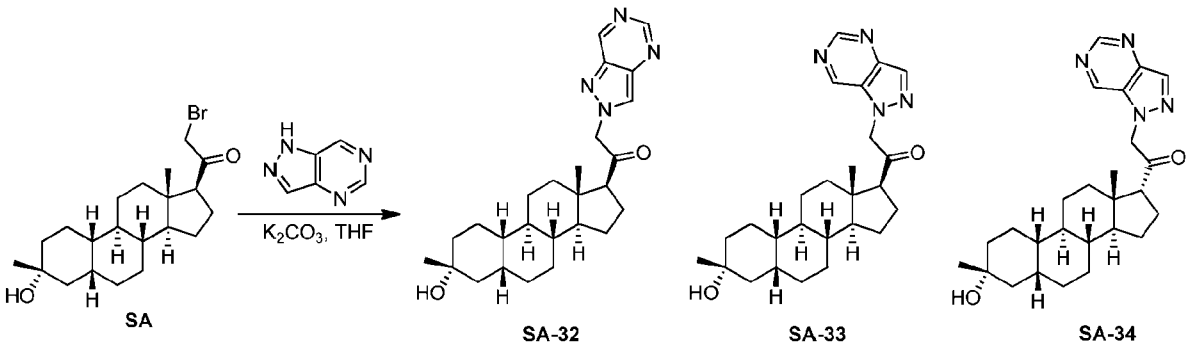
A una solución del reactivo SA en bruto (249,5 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazolo[3,4-b]pirazina (151 mg, 1,256 mmol) seguido de carbonato potásico (174 mg, 1,256 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SA-28 (17,3 mg, 0,0396 mmol, Rendimiento = 6,3 % (2 etapas)) y el producto SA-29 (67,5 mg, 0,155 mmol, Rendimiento = 25 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SA-28: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,64 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,27 (1H, s), 5,35 (1H, AB), 5,23 (1H, AB), 2,70 (1H, t), 0,72 (3H, s). LCMS: tr = 2,22 min, m/z = 437,2 $[M+H]^+$ Compuesto SA-29: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,59 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,34 (1H, s), 5,34 (1H, AB), 5,28 (1H, AB), 2,71 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,37 min, m/z = 437,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 16. Síntesis de los compuestos SA-30 y SA-31

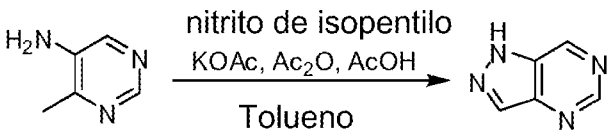


A una solución del reactivo SA en bruto (249,5 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 5-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (192 mg, 1,256 mmol) seguido de carbonato potásico (174 mg, 1,256 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar las fracciones 1 y 2. La fracción 1 era el producto SA-30 puro (10,4 mg, 0,0221 mmol, Rendimiento = 3,5 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. La fracción 2 no era pura y tuvo que purificarse por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo =2:3) para proporcionar el producto SA-31 puro (12,2 mg, 0,026 mmol, Rendimiento = 4,1 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SA-30: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,06 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,59 (1H, d), 5,31 (1H, AB), 5,22 (1H, AB), 2,68 (1H, t), 0,72 (3H, s). LCMS: tr = 2,42 min, m/z = 470,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-31: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,55 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,67 (1H, d), 5,24 (1H, AB), 5,22 (1H, AB), 2,68 (1H, t), 0,71 (3H, s). LCMS: tr = 2,47 min, m/z = 470,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17. Síntesis de SA-32, SA-33 y SA-34



Síntesis de 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina

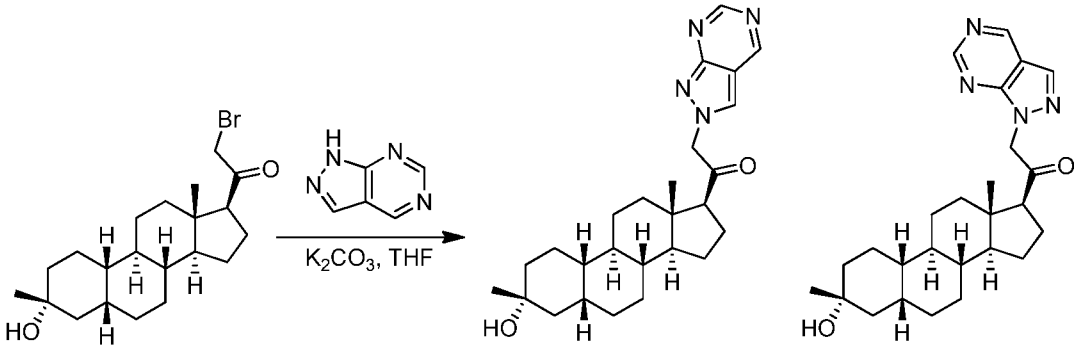


A una solución del reactivo (109 mg, 1,0 mmol) en tolueno (1,5 ml) se le añadieron anhídrido acético (0,2 ml, 2,10 mmol) y ácido acético (0,2 ml, 3,5 mmol) seguido de acetato potásico (196 mg, 2,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se añadió nitrito de isopentilo (0,168 ml, 1,25 mmol) en tolueno (0,3 ml). Después de 2 horas, la mezcla se vertió en agua (20 ml). La solución se hizo básica mediante la adición de Na_2CO_3 sólido. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el producto (32 mg, 0,266 mmol, Rendimiento = 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, d6-DMSO) δ (ppm): 13,91 (1H, a), 9,35 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,45 (1H, s).

Síntesis de SA-32, SA-33 y SA-34. A una solución del reactivo en bruto (249,5 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (151 mg, 1,256 mmol) seguido de carbonato potásico (174 mg, 1,256 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio

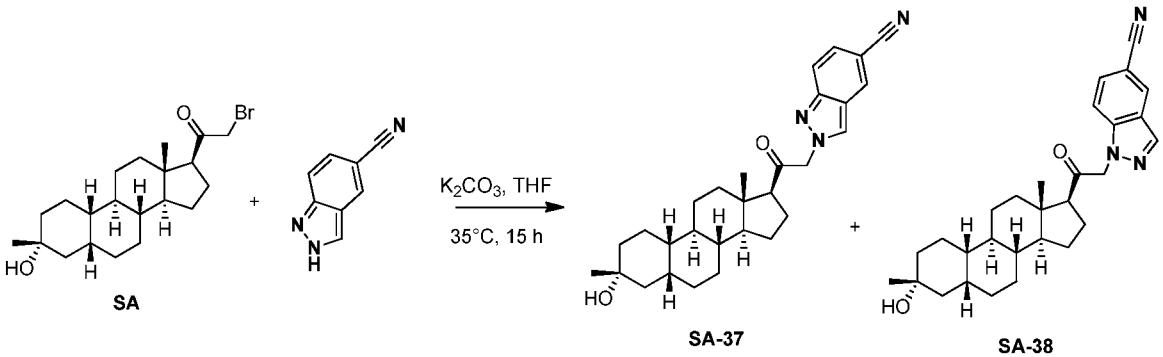
y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar las fracciones 1, 2 y 3. La fracción 1 no era pura y tuvo que purificarse de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para proporcionar el producto SA-32 (10,0 mg, 0,0229 mmol, Rendimiento = 3,6 % (2 etapas)). La fracción 2 era el producto SA-33 puro (56,8 mg, 0,130 mmol, Rendimiento = 21 % (2 etapas)). La fracción 3 era el subproducto SA-34 puro (7,3 mg, 0,0167 mmol, Rendimiento = 2,7 % (2 etapas)). Todos los productos eran sólidos de color blanco. Compuesto SA-32: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,43 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,22 (1H, s), 5,35 (1H, AB), 5,26 (1H, AB), 2,69 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,10 min, m/z = 437,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-33: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,14 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,30 (1H, s), 5,29 (1H, AB), 5,22 (1H, AB), 2,71 (1H, t), 0,72 (3H, s). LCMS: tr = 2,18 min, m/z = 437,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-34: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,15 (1H, s), 8,98 (1H, s), 8,32 (1H, s), 5,35 (1H, AB), 5,19 (1H, AB), 2,89 (1H, dd), 0,99 (3H, s). LCMS: tr = 2,24 min, m/z = 437,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 18. Síntesis de los compuestos SA-35 y SA-36



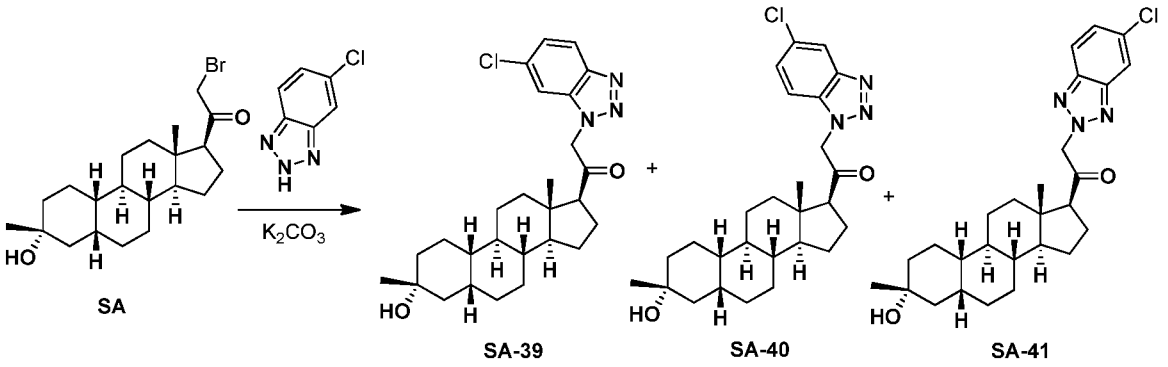
A una solución del reactivo SA en bruto (249,5 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (151 mg, 1,256 mmol) seguido de carbonato potásico (174 mg, 1,256 mmol) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SA-35 (21,7 mg, 0,0497 mmol, Rendimiento = 7,9 % (2 etapas)) y el producto SA-36 (59,4 mg, 0,136 mmol, Rendimiento = 22 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SA-35: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,37 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,17 (1H, s), 5,35 (1H, AB), 5,22 (1H, AB), 2,71 (1H, t), 1,28 (3H, s), 0,71 (3H, s). LCMS: tr = 2,04 min, m/z = 437,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-36: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,21 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,20 (1H, s), 5,32 (1H, AB), 5,27 (1H, AB), 2,71 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,20 min, m/z = 437,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 19. Síntesis de los compuestos SA-37 y SA-38



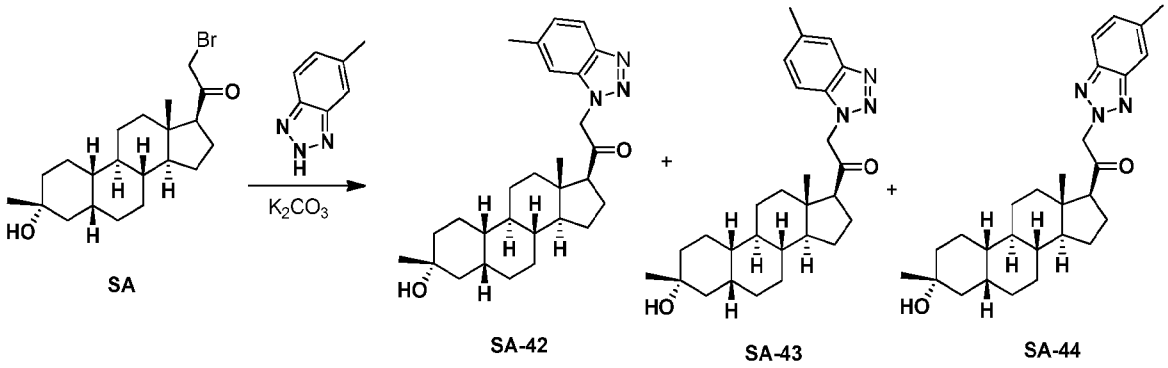
A una suspensión de SA (100 mg, 0,25 mmol) en THF (25 ml) se le añadieron 2H-indazol-5-carbonitrilo (107 mg, 0,75 mmol) y K_2CO_3 (103 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío, y después se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-37 en forma de un sólido de color blanco (21 mg, rendimiento del 17 %) y SA-38 en forma de un sólido de color blanco (28 mg, rendimiento del 23 %). SA-37: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,28 (1H, AB), 5,20 (1H, AB), 2,67 (t, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,71 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,340 min, MS (ESI) m/z: 460 $[M+H]^+$. SA-38: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,14 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,21 (1H, AB), 5,15 (1H, AB), 2,67 (t, 1H), 0,71 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,372 min, MS (ESI) m/z: 460 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20. Síntesis de los compuestos SA-39, SA-40 y SA-41 (referencia)



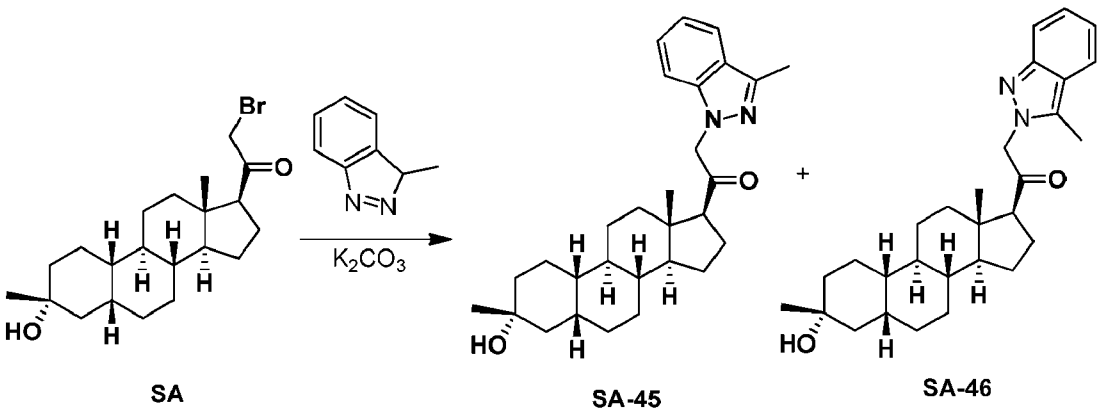
A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-cloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (61 mg, 0,4 mmol) y el Compuesto SA (85 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h y después la mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-39 en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 9 %), SA-40 en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 8 %) y SA-41 en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 5 %). Compuesto SA-39: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,06 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 5,44 (AB, 1H), 5,37 (AB, 1H), 2,72 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,47 min, m/z = 470,4 $[M+H]^+$ Compuesto SA-40: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,00 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,43 (AB, 1H), 5,34 (AB, 1H), 2,73 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,48 min, m/z = 470,4 $[M+H]^+$ Compuesto SA-41: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,87 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,53 (AB, 1H), 5,48 (AB, 1H), 2,66 (t, 1H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,61 min, m/z = 470,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21. Síntesis de los compuestos SA-42, SA-43 y SA-44 (referencia)



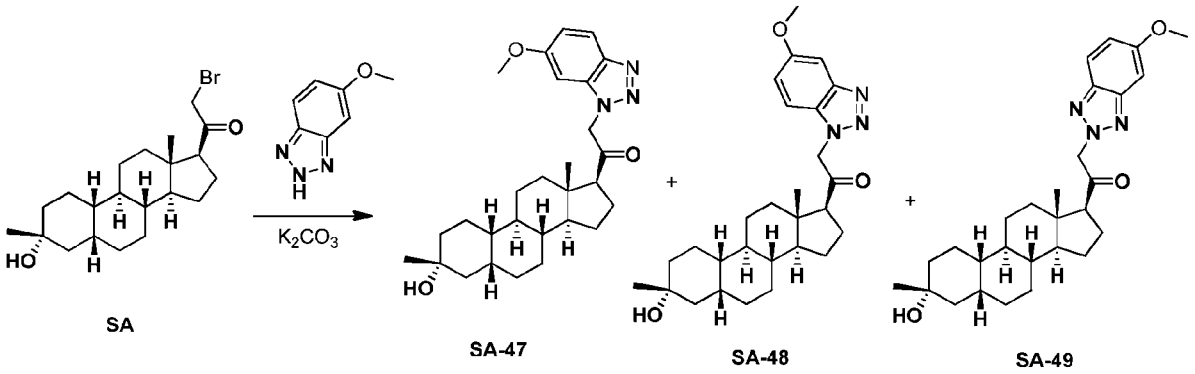
A una suspensión de K_2CO_3 (83 mg, 0,6 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (80 mg, 0,6 mmol) y el Compuesto SA (118 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h y después la mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-42 en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 14 %), SA-43 en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 10 %) y SA-44 en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 5 %). Compuesto SA-42: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,93 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,38 (AB, 1H), 5,33 (AB, 1H), 2,70 (t, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,39 min, m/z = 450,4 $[M+H]^+$ Compuesto SA-43: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,82 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,38 (AB, 1H), 5,35 (AB, 1H), 2,68 (t, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,39 min, m/z = 450,4 $[M+H]^+$ Compuesto SA-44: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,75 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,48 (AB, 1H), 5,46 (AB, 1H), 2,63 (t, 1H), 0,74 (s, 3H). LCMS: tr = 2,51 min, m/z = 450,4 [M+H].

Ejemplo 22. Síntesis de los compuestos SA-45 y SA-46



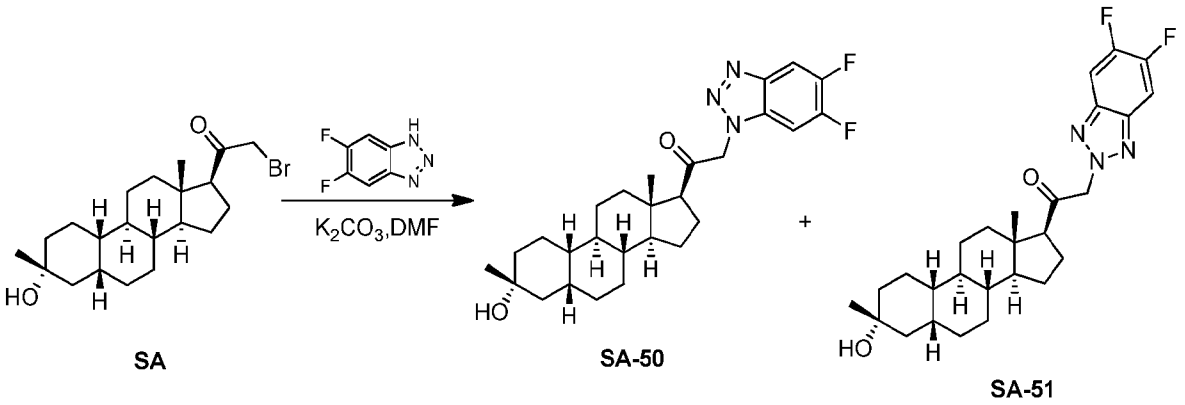
A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 3-metil-3H-indazol (53 mg, 0,4 mmol) y el Compuesto SA (85 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, y después la mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-45 en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 26 %) y SA-46 en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 6 %). Compuesto SA-45: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,66 (d, 1H), 7,35 (td, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,63 (t, 1H), 2,57 (s, 3H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,51 min, m/z = 449,2 $[M+H]^+$ Compuesto SA-46: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,60 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,66 (t, 1H), 2,50 (s, 3H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,45 min, m/z = 449,3 $[M+H]^+$

Ejemplo 23. Síntesis de los compuestos SA-47, SA-48 y SA-49 (referencia)



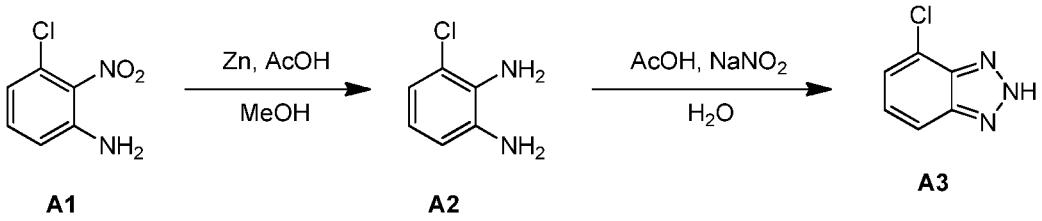
A una suspensión de K_2CO_3 (83 mg, 0,6 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (89 mg, 0,6 mmol) y el Compuesto SA (118 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-47 en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 24 %), SA-48 en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 18 %) y SA-49 en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 16 %). Compuesto SA-47: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,88 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,34 (AB, 1H), 5,28 (AB, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,67 (t, 1H), 0,69 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,39 min, m/z = 466,2 $[M+H]^+$ Compuesto SA-48: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,38 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 5,39 (AB, 1H), 5,34 (AB, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,69 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,39 min, m/z = 466,2 $[M+H]^+$ Compuesto SA-49: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,73 (dd, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 5,47 (AB, 1H), 5,42 (AB, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,63 (t, 1H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,49 min, m/z = 466,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 24. Síntesis de los compuestos SA-50 y SA-51 (referencia)



A una solución del compuesto SA (100 mg, 0,252 mmol) y K_2CO_3 (75,6 mg, 0,504 mmol) en 10 ml de DMF seca se le añadió 5,6-difluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (78,0 mg, 0,504 mmol) en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente (18-22 °C). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. ($HCl/H_2O/CH_3CN$) para dar el compuesto diana SA-50 (25,0 mg, rendimiento: 14 %) y SA-51 (87,9 mg, rendimiento: 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H RMN (SA-50): (400 MHz, CDCl3) δ 7,62-7,58 (m, 2H), 5,53-5,43 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 6H), 1,50-1,40 (m, 7H), 1,37-1,28 (m, 9H), 1,19-1,10 (m, 3H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 1,36 min, m/z = 472,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (SA-51): (400 MHz, CDCl3) δ 7,85-7,81 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 5,45-5,32 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 6H), 1,69-1,57 (m, 3H), 1,48-1,25 (m, 13H), 1,21-1,10 (m, 3H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 1,42 min, m/z = 472,3 $[M+H]^+$

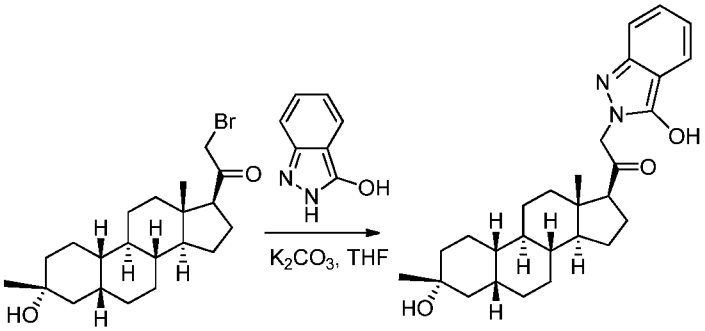
Síntesis del compuesto A3.



Síntesis del compuesto A2. A una solución del compuesto A1 (2,0 g, 11,6 mmol) y polvo de Zn (7,6 g, 116 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió lentamente AcOH (10 ml) a 0 °C. Después de 5 min, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (PE/ EtOAc = 2/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de una capa de celite y se lavó con MeOH (120 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto A2 en bruto (1,7 g, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto A3. A una solución del compuesto A2 (1,7 g, 11,6 mmol, en bruto) en $AcOH/H_2O$ (22 ml, 1/10) se le añadió $NaNO_2$ (1,2 g, 17,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (DCM/Me-OH = 15/1) mostró que la reacción se había completado. Se añadió EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (30 ml), HCl 1 N (30 ml) y salmuera. La capa se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 100/1 para dar A3 (1,0 g, 56,2 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO-*d6)* δ 16,06 (a, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H).

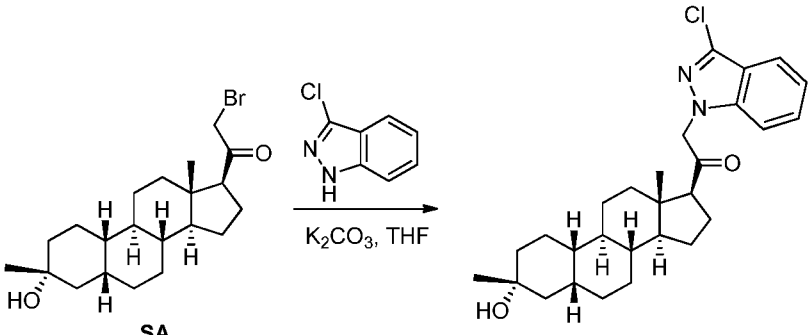
Ejemplo 26. Síntesis del compuesto SA-54



SA **SA-54**

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron 2H-indazol-3-ol (36 mg, 0,3 mmol) y SA (100 mg, 0,268 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco SA-54 (5 mg, 4,42 %), SA-54: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,87 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,00 (AB, 1H), 4,85 (AB, 1H), 2,77 (t, 1H), 0,70 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,42 min, m/z = 451,1 (M^+ + 1)

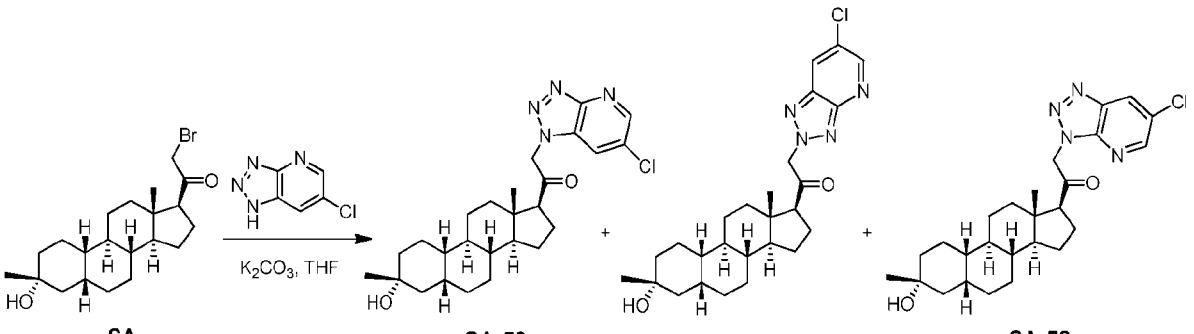
Ejemplo 27. Síntesis del compuesto SA-55



SA **SA-55**

A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 3-cloro-1H-indazol (20 mg, 0,13 mmol) y SA (36 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32 mg, 85,6 %). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,68 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,08 (AB, 1H), 5,07 (AB, 1H), 2,63 (1H, t), 0,71 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,59 min, m/z = 469,3 (M^+ + 1).

Ejemplo 28. Síntesis de los compuestos SA-56, SA-57 y SA-58 (referencia)

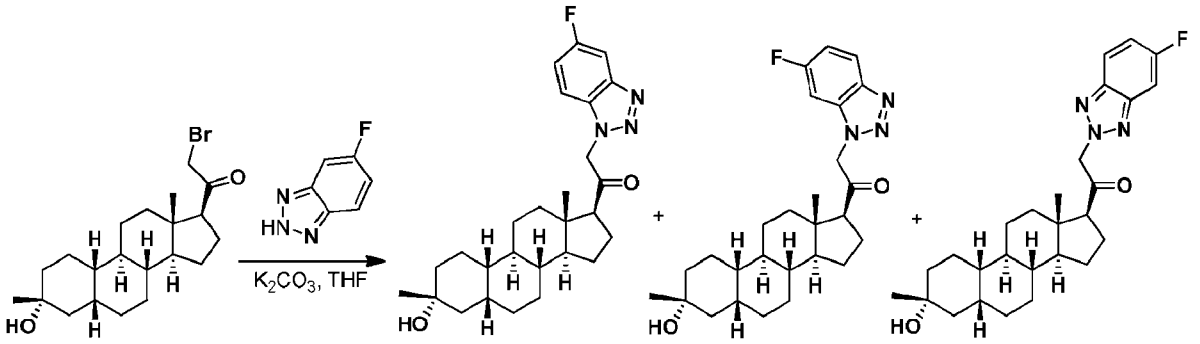


SA **SA-56** **SA-57** **SA-58**

A una suspensión de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (20 mg, 0,23 mmol) y SA (100 mg, 0,252 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa

para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco SA-56 (6,6 mg, 5,6 %), SA-57 (8 mg, 6,7 %), SA-58 (8,1 mg, 6,8 %). SA-56 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,68 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 5,50 (AB, 1H), 5,37 (AB, 1H), 2,75 (1H, t), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,37 min, m/z = 471,4 (M^+ + 1). SA-57 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,74 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 5,55 (AB, 1H), 5,53 (AB, 1H), 2,68 (1H, t), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,45 min, m/z = 471,4 (M^+ + 1). SA-58 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,58 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 5,51 (AB, 1H), 5,50 (AB, 1H), 2,75 (1H, t), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,48 min, m/z = 471,4 (M^+ + 1).

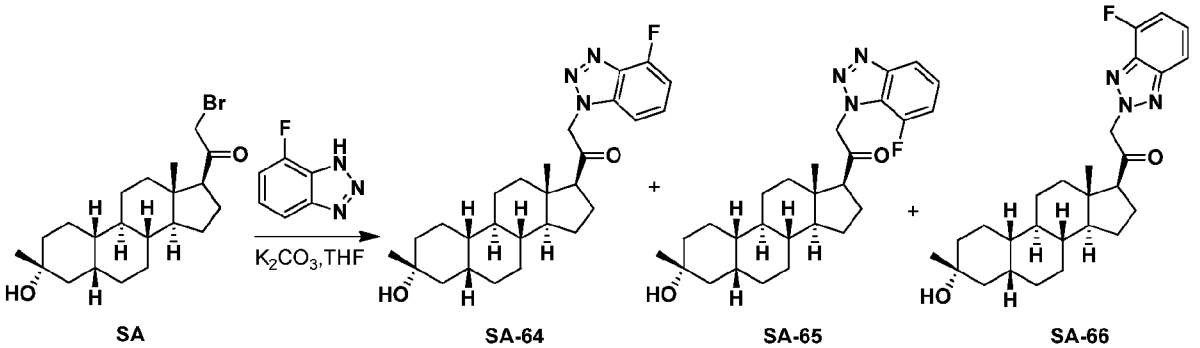
Ejemplo 30. Síntesis de los compuestos SA-61, SA-62 y SA-63 (referencia)



SA SA-61 SA-62 SA-63

A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (49 mg, 0,36 mmol) y 9b (72 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla residual se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-61 en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 8,6 %), SA-62 en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 8,6 %) y SA-63 en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 3,7 %). Compuesto SA-61 ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,70 (dd, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 5,44 (AB, 1H), 5,38 (AB, 1H), 2,71 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,34 min, m/z = 454,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-62 ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,04 (dd, 1H), 7,15 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,40 (AB, 1H), 5,34 (AB, 1H), 2,72 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,33 min, m/z = 454,4 $[M+H]^+$ Compuesto SA-63 ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,87 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 5,52 (AB, 1H), 5,48 (AB, 1H), 2,66 (t, 1H), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,41 min, m/z = 454,3 $[M+H]^+$

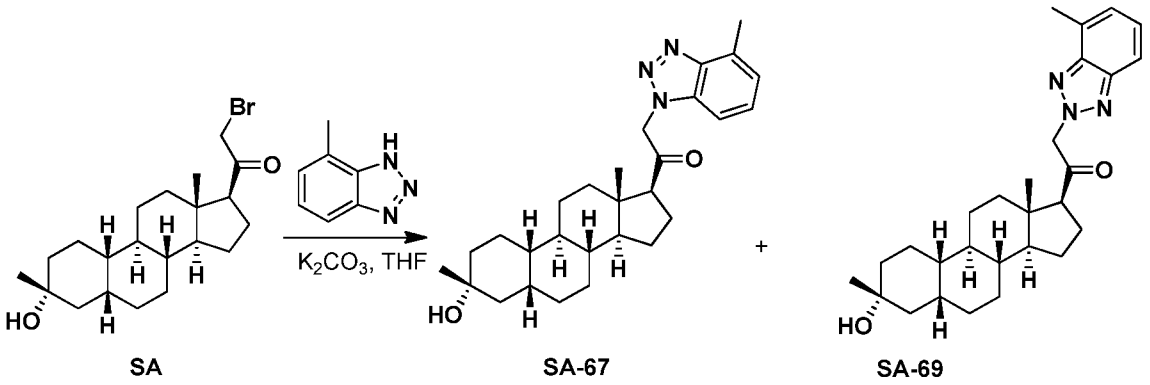
Ejemplo 31. Síntesis de los compuestos SA-64, SA-65 y SA-66 (referencia)



SA SA-64 SA-65 SA-66

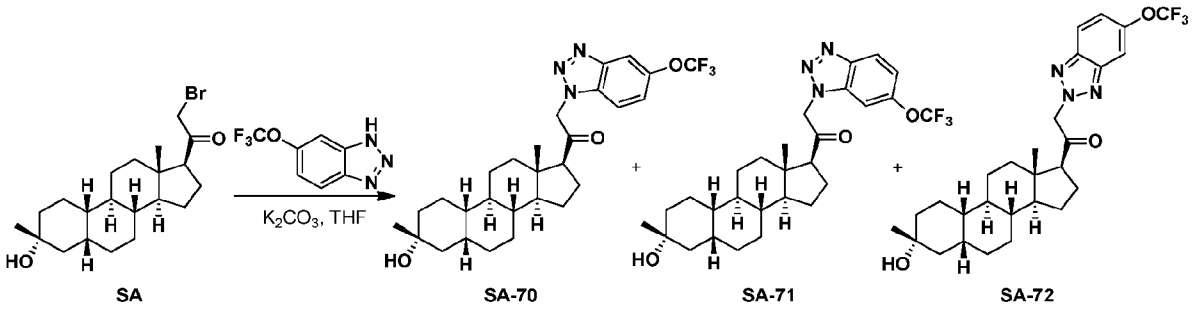
A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 7-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (50 mg, 0,36 mmol) y SA (72 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla residual se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-64 en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 9,8 %), SA-65 en forma de un sólido de color blanco (9 mg, 11 %) y SA-66 en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 20,8 %). Compuesto SA-64 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,43 (td, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 5,45 (AB, 1H), 5,40 (AB, 1H), 2,71 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,33 min, m/z = 454,3 $[M+H]^+$ Compuesto SA-65 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,86 (d, 1H), 7,28 (td, 1H), 7,13 (dd, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,71 (t, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,39 min, m/z = 454,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-66 ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,67 (d, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 5,57 (AB, 1H), 5,52 (AB, 1H), 2,67 (t, 1H), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,45 min, m/z = 454,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 32. Síntesis de los compuestos SA-67 y SA-69 (referencia)



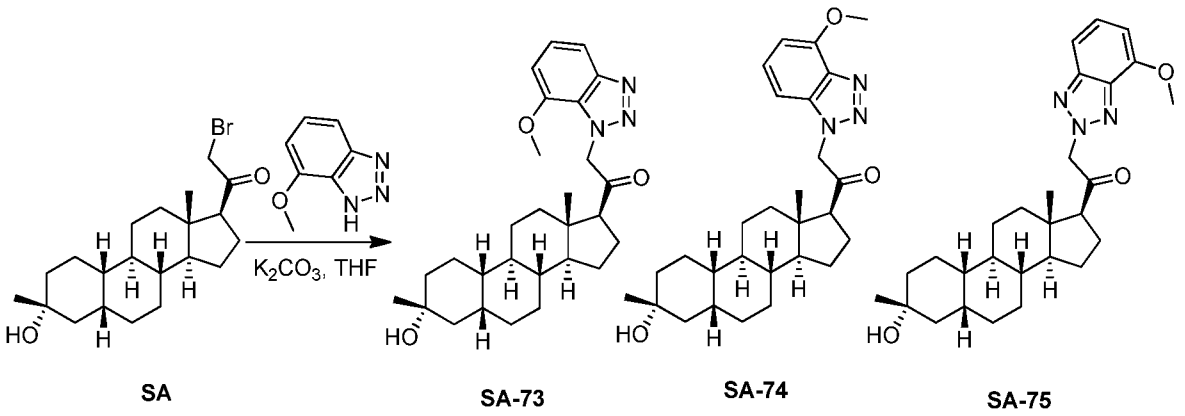
A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 7-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (48 mg, 0,36 mmol) y SA (72 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla residual se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-67 en forma de un sólido de color blanco (26 mg, 32 %), SA-69 en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 22 %) y un subproducto sólido de color blanco (3 mg, 3,7 %). Compuesto SA-67 ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,36 (t, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,68 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,38 min, m/z = 450,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-69 ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,68 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,53 (AB, 1H), 5,49 (AB, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,65 (s, 3H), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,49 min, m/z = 450,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 33. Síntesis de los compuestos SA-70, SA-71 y SA-72 (referencia)



A una suspensión de K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 6-(trifluorometoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (146 mg, 0,72 mmol) y SA (144 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla residual se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla residual se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título SA-70 en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 25 %), SA-71 en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 19,8 %) y SA-72 en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 32 %). Compuesto SA-70 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,94 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 5,48 (AB, 1H), 5,40 (AB, 1H), 2,73 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,49 min, m/z = 520,0 $[M+H]^+$ Compuesto SA-71 ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,09 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,45 (AB, 1H), 5,38 (AB, 1H), 2,73 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,49 min, m/z = 520,0 $[M+H]^+$ Compuesto SA-72 ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,91 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,55 (AB, 1H), 5,50 (AB, 1H), 2,67 (t, 1H), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,59 min, m/z = 520,0 $[M+H]^+$.

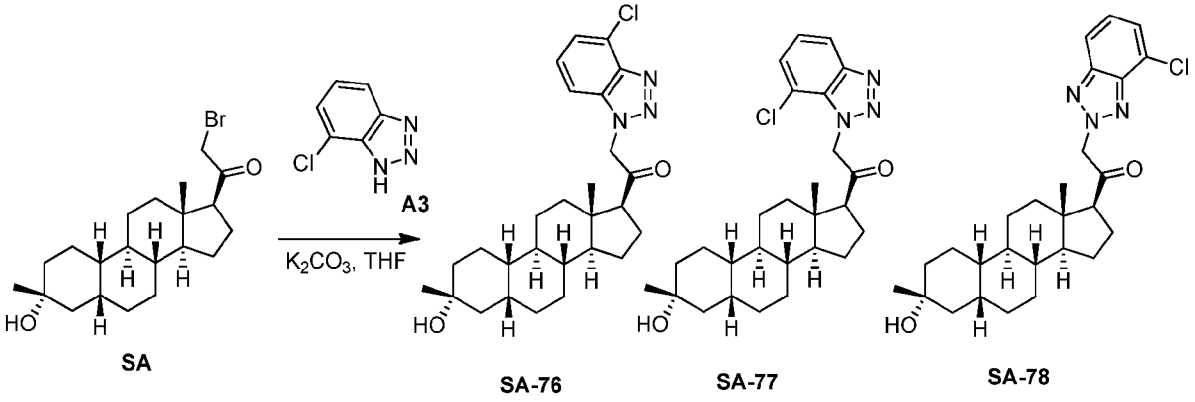
Ejemplo 34. Síntesis de los compuestos SA-73, SA-74 y SA-75 (referencia)



SA **SA-73** **SA-74** **SA-75**

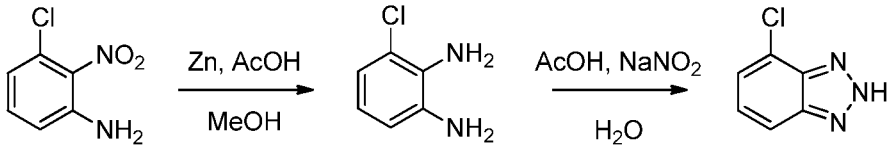
A una suspensión de K_2CO_3 (67 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 7-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (74,6 mg, 0,50 mmol) y el compuesto SA (100 mg, 0,25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-73 en forma de un sólido de color blanco (12,8 mg, 0,027 mmol, 11,0 %), SA-74 en forma de un sólido de color blanco (19,2 mg, 0,041 mmol, 16,5 %) y SA-75 en forma de un sólido de color blanco (9,1 mg, 0,020 mmol, 7,8 %). SA-73: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,63 (1H, d), 7,23 (1H, t), 6,76 (1H, d), 5,59 (1H, AB), 5,58 (1H, AB), 3,89 (1H, s), 2,67 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: Tr = 2,44 min. m/z = 466,2 $[M+H]^+$. SA-74: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,38 (1H, t), 6,87 (1H, d), 6,70 (1H, d), 5,37 (2H, s), 4,12 (3H, s), 2,68 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: Tr = 2,41 min. m/z = 466,2 $[M+H]^+$. SA-75: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,44 (1H, d), 7,30 (1H, t), 6,64 (1H, d), 5,50 (2H, s), 4,03 (3H, s), 2,64 (1H, t), 0,74 (3H, s). LCMS: Tr = 2,50 min. m/z = 466,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35. Síntesis de los compuestos SA-76, SA-77 y SA-78 (referencia)



SA **SA-76** **SA-77** **SA-78**

Síntesis del compuesto A3



A1 **A2** **A3**

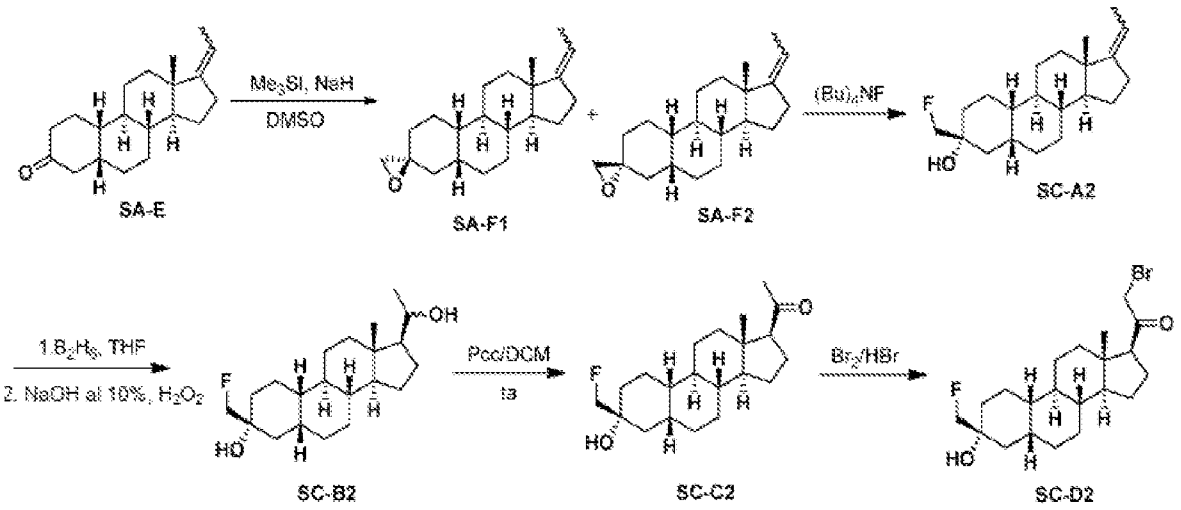
Síntesis del compuesto A2. A una solución del compuesto A1 (2,0 g, 11,6 mmol) y polvo de Zn (7,6 g, 116 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió lentamente AcOH (10 ml) a 0 °C. Después de 5 min, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (PE/ EtOAc = 2/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de una capa de celite y se lavó con MeOH (120 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto A2 en bruto (1,7 g, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto A3. A una solución del compuesto A2 (1,7 g, 11,6 mmol, en bruto) en AcOH/H_2O (22 ml, 1/10) se le añadió $NaNO_2$ (1,2 g, 17,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (DCM/Me-OH = 15/1) mostró que la reacción se había completado. Se añadió EtOAc (100 ml) y la capa

orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (30 ml), HCl 1 N (30 ml) y salmuera. La capa se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 100/1 para dar A3 (1,0 g, 56,2 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H RMN: (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 16,06 (a, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H).

Síntesis de los compuestos SA-76, SA-77 y SA-78. A una suspensión de K_2CO_3 (67 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 7-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (76,8 mg, 0,50 mmol) y el compuesto SA (100 mg, 0,25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-76 en forma de un sólido de color blanco (19,8 mg, 0,042 mmol, 16,8 %), SA-77 en forma de un sólido de color blanco (8,5 mg, 0,018 mmol, 7,2 %) y SA-78 en forma de un sólido de color blanco (26,6 mg, 0,056 mmol, 22,6 %). SA-76: ^{1}H RMN: (400 MHz, CDCl3) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 5,43 (d, 2H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 6H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,55-1,37 (m, 8H), 1,35-1,26 (m, 8H), 1,19-1,11 (m, 3H), 0,73 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,36 min. m/z = 470,3 $[M+H]^+$. SA-77: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,00 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,30 (1H, t), 5,71 (2H, s), 2,72 (1H, t), 1,28 (s, 3H), 0,74 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,40 min. m/z = 470,2 $[M+H]^+$. SA-78: ^{1}H RMN: (400 MHz, CDCl3) δ 7,79 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 5H), 1,51-1,43 (m, 11H), 1,34-1,28 (m, 5H), 1,19-1,07 (m, 3H), 0,89-0,86 (m, 1H), 0,76 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,45 min. m/z = 470,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36. Síntesis del compuesto SC-D2



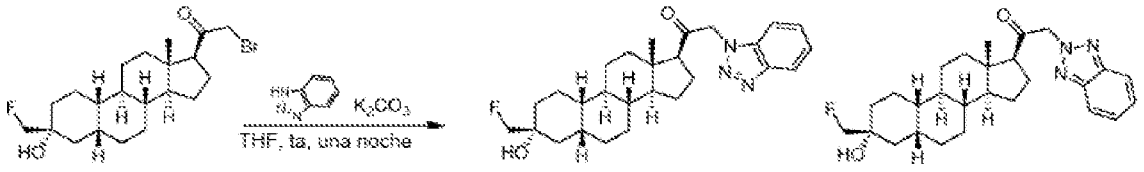
Síntesis de los compuestos SC-A1 y SC-A2. A una mezcla de la mezcla de reactivos SA-F1 y SA-F2 (3,0 g, 10,0 mmol, 1:1) se le añadió $(Bu)_4NF$ seco, después la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla residual se vertió en 50 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1) para proporcionar la mezcla de productos SC-A1 y SC-A2 (2,1 g, 6,5 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de los compuestos SC-B1 y SC-B2. A una solución de la mezcla de reactivos SC-A1 y SC-A2 (2,1 g, 6,5 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió BH_3·THF (1,0 M, 13,0 ml, 13,0 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución 2 M de NaOH (20 ml) seguida de H_2O_2 al 30 % (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mezcla del producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de los compuestos SC-C1 y SC-C2. A una solución de los compuestos de la mezcla de reactivos en bruto SC-B1 y SC-B2 (2,2 g, 6,5 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se le añadió en porciones clorocromato de piridinio (Pcc) (2,8 g, 13,0 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con diclorometano (3 × 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1) para proporcionar el producto SC-C1 (910 mg, 2,7 mmol, Rendimiento = 41 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco y el producto SC-C2 (850 mg, 2,5 mmol, Rendimiento = 39 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SC-C1: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 4,17 (d, 2H), 2,53 (t, 1H), 0,62 (s, 3H). Compuesto SC-C2: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 4,45 (AB×d, 1H), 4,39 (AB×d, 1H), 2,54 (t, 1H), 0,62 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SC-D2. A una solución del reactivo SC-C2 (100 mg, 0,301 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0,903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0,077 ml, 1,505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto SC-D2 se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

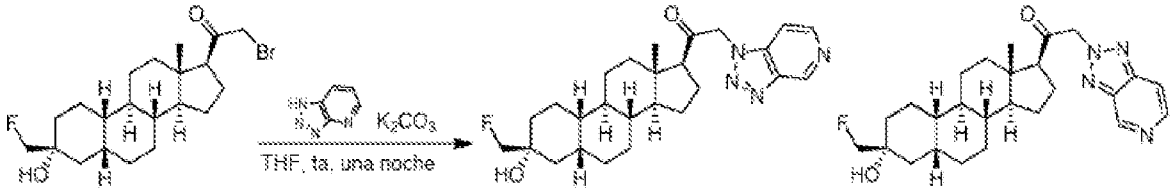
Ejemplo 37. Síntesis de los compuestos SA-79 y SA-80 (referencia)



SC-D2 SA-79 SA-80

A una solución del compuesto SC-D2 (120 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y 2H-benzo[d][1,2,3]triazol (172 mg, 1,45 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar SA-79 (14 mg, 25 %), SA-80 (9 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. SA-79: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,08 (d, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,45 (AB, 1H), 5,40 (AB, 1H), 4,49 (ABxd, 1H), 4,39 (ABxd, 1H), 2,72 (t, 1H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,26 min; m/z = 454,4 $(M+H)^+$ SA-80: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,89 (dd, 2H), 7,40 (dd, 2H), 5,54 (AB, 1H), 5,50 (AB, 1H), 4,49 (ABxd, 1H), 4,40 (ABxd, 1H), 2,67 (t, 1H), 0,77 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,38 min; m/z = 454,3 $(M+H)^+$

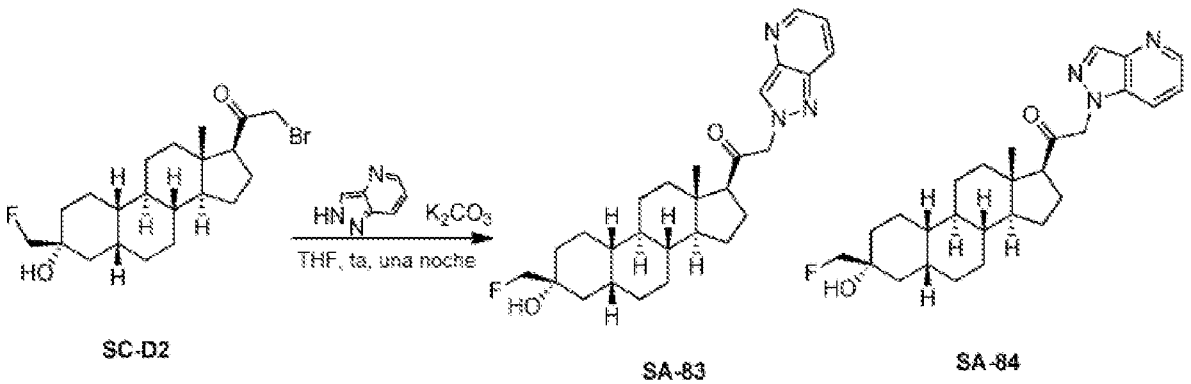
Ejemplo 38. Síntesis de los compuestos SA-81 y SA-82 (referencia)



SC-D2 SA-81 SA-82

A una solución del compuesto SC-D2 (120 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) y 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (173 mg, 1,45 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar SA-81 (9 mg, 14 %), SA-82 (10 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. SA-81: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,45 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 5,62 (AB, 1H), 5,57 (AB, 1H), 4,48 (ABxd, 1H), 4,39 (ABxd, 1H), 2,75 (t, 1H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,26 min; m/z = 455,3 $(M+H)^+$ SA-82: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,51 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,50 (AB, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,49 (ABxd, 1H), 4,39 (ABxd, 1H), 2,76 (t, 1H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,19 min; m/z = 455,3 $(M+H)^+$

Ejemplo 39. Síntesis de los compuestos SA-83 y SA-84

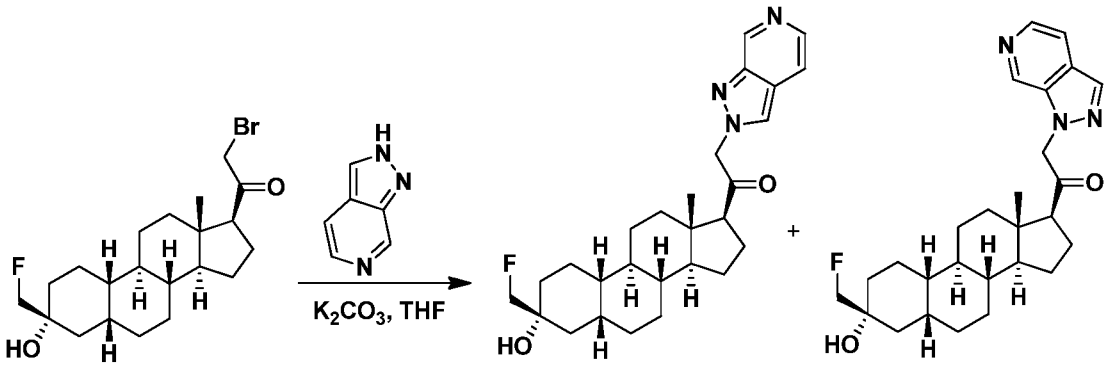


SC-D2 SA-83 SA-84

Síntesis de los compuestos SA-83 y SA-84. A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le

añadieron 2H-tetrazol (28 mg, 0,4 mmol) y el Compuesto SC-D2 (83 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h y después la mezcla de residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-83 en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 11 %) y SA-84 en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 6 %). Compuesto SA-83: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,59 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 5,28 (AB, 1H), 5,21 (AB, 1H), 4,50 (AB×d, 1H), 4,38 (AB×d, 1H), 2,67 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,11 min, m/z = 454,4 $[M+H]^+$ Compuesto SA-84: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,60 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,20 (AB, 1H), 5,14 (AB, 1H), 4,50 (AB×d, 1H), 4,38 (AB×d, 1H), 2,68 (t, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,15 min, m/z = 454,4 $[M+H]^+$

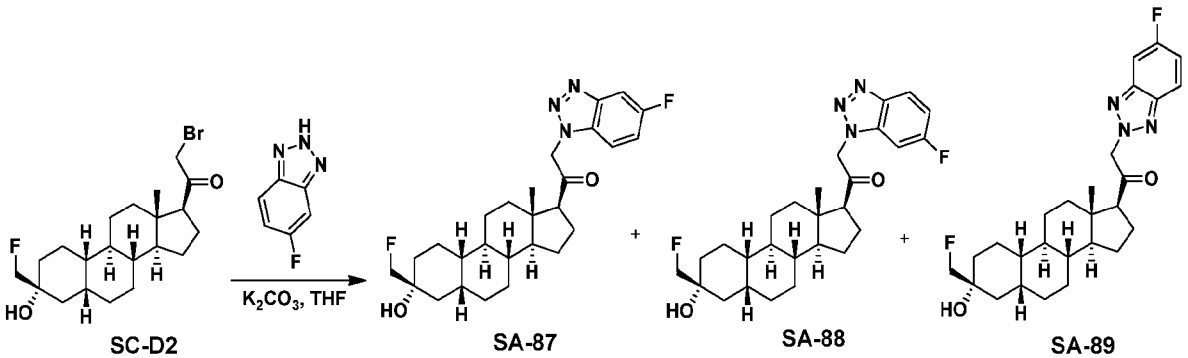
Ejemplo 40. Síntesis de los compuestos SA-85 y SA-86



SC-D2 SA-85 SA-86

A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2H-pirazolo[3,4-c]piridina (47,6 mg, 0,4 mmol) y el compuesto SC-D2 (85 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-85 en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 5,5 %) y SA-86 en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 11 %). Compuesto SA-85: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,26 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 5,32 (AB, 1H), 5,23 (AB, 1H), 4,48 (AB×d, 1H), 4,39 (AB×d, 1H), 2,68 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,18 min, m/z = 454,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-86: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,8 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,28 (AB, 1H), 5,23 (AB, 1H), 4,48 (AB×d, 1H), 4,39 (AB×d, 1H), 2,69 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,14 min, m/z = 454,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 41. Síntesis de los compuestos SA-87, SA-88 y SA-89 (referencia)

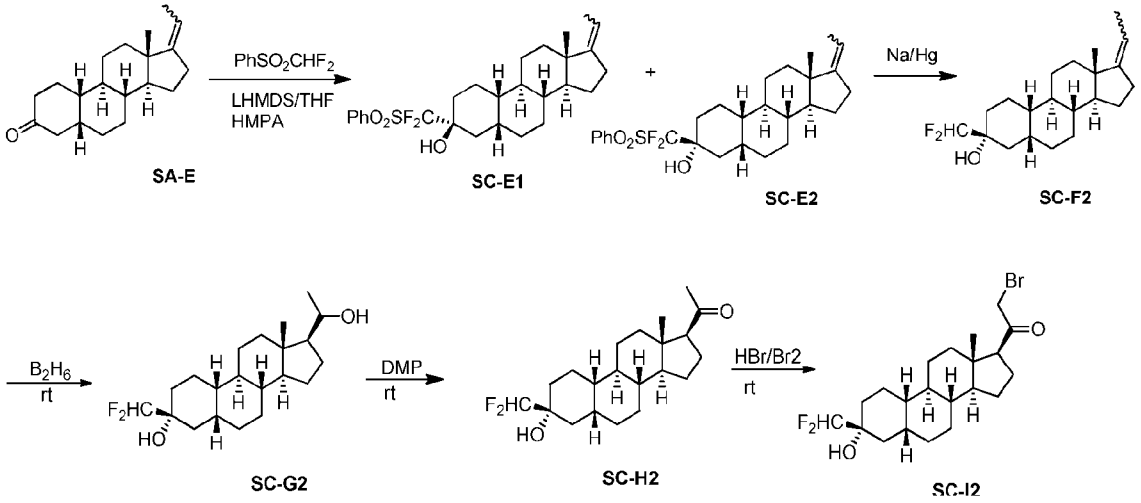


SC-D2 SA-87 SA-88 SA-89

A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (55 mg, 0,4 mmol) y SC-D2 (85 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h. La mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-87 en forma de un sólido de color blanco (11,4 mg, 12 %), SA-88 en forma de un sólido de color blanco (10,2 mg, 10,8 %) y SA-89 en forma de un sólido de color blanco (21,5 mg, 23,0 %). Compuesto SA-87: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,70 (dd, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,45 (AB, 1H), 5,38 (AB, 1H), 4,49 (AB×d, 1H), 4,38 (AB×d, 1H), 2,72 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,26 min, m/z = 472,3 $[M+H]^+$ Compuesto SA-88: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,04 (dd, 1H), 7,15 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,41 (AB, 1H), 5,34 (AB, 1H), 4,49 (AB×d, 1H), 4,39 (AB×d, 1H), 2,72 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,27 min, m/z = 472,3 $[M+H]^+$ Compuesto SA-

89: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,86 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 5,52 (AB, 1H), 5,48 (AB, 1H), 4,49 (AB×d, 1H), 4,39 (AB×d, 1H), 2,66 (t, 1H), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,36 min, m/z = 472,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 42. Síntesis del compuesto SC-I2



Síntesis de los compuestos SC-E1 y SC-E2. A una solución del compuesto 5 (800 mg, 2,79 mmol) y $PhSO_2CF_2H$ (540 mg, 2,79 mmol) en THF (25 ml) y HMPA (0,5 ml) a -78 °C en atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota LHMDS (4 ml, 1 M en THF). Después de agitar a -78 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), se dejó calentar a temperatura ambiente y después se extrajo con Et_2O (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/ 1) para dar la mezcla de compuestos SC-E1 y SC-E2 (700 mg). La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC quiral para proporcionar el compuesto SC-E1 (200 mg, t = 4,31 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,99-7,97 (d, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 5,14-5,08 (m, 1H), 0,88 (s, 3H), compuesto SC-E2 (260 mg, t = 5,66 min). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,00--7,98 (d, 2H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 5,14-5,09 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SF-F2. A una solución del compuesto SC-E2 (100 mg, 0,209 mmol) y Na_2HPO_4 anhidro (100 mg) en metanol anhidro (5 ml) a -20 °C en atmósfera de N_2 se le añadió amalgama Na/Hg (500 mg). Después de agitar de -20 °C a 0 °C durante 1 h, la solución de metanol se decantó y el residuo sólido se lavó con Et_2O (5 × 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto SC-F2 (36 mg, 0,106 mmol, 51 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 6,02-5,88 (t, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).

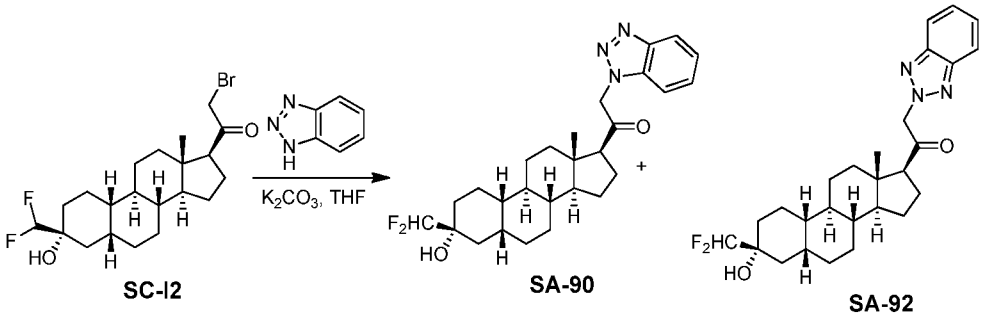
Síntesis del compuesto SC-G2. A una solución del compuesto SC-F2 (150 mg, 0,443 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1,34 ml de una solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (1,2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto SC-G2 en bruto (210 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SC-H2. A una solución del compuesto SC-G2 en bruto (210 mg) disuelta en 10 ml de H_2O y diclorometano saturado (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de H_2O y después se había separado de la capa de agua) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (380 mg, 0,896 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el compuesto SC-H2 (90 mg, 0,254 mmol, 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto SC-I2. A una solución del compuesto SC-H2 (80 mg, 0,226 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (100 mg, 0,63 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15

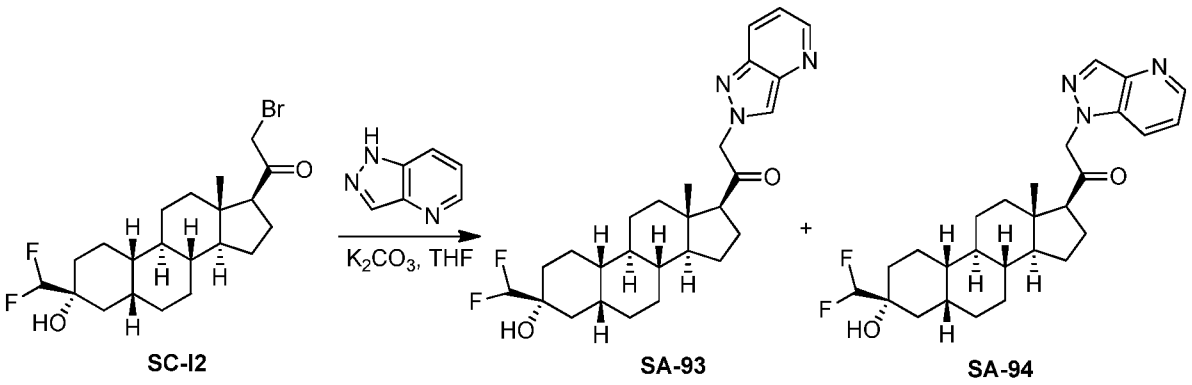
ml × 3), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto SC-I2 en bruto (95 mg). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 43. Síntesis de los compuestos SA-90 y SA-92 (referencia)



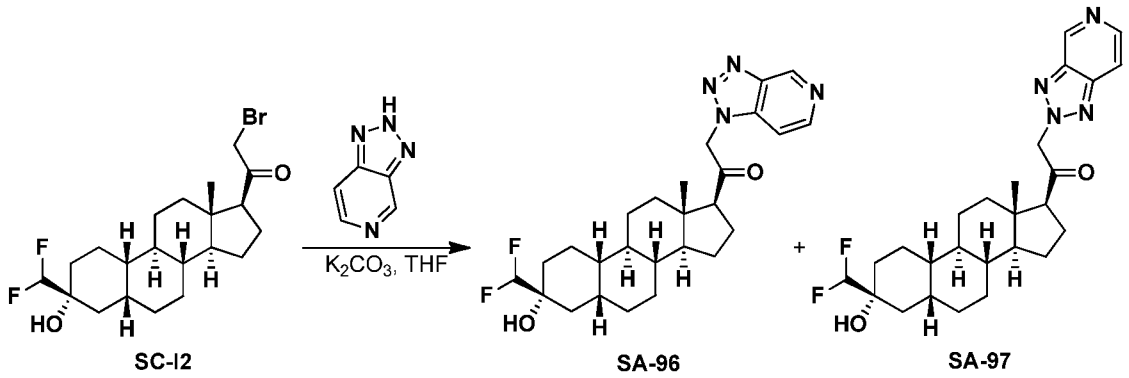
A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (20 mg, 0,23 mmol) y SC-I2 (100 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco SA-90 (12,2 mg, 11 %). SA-92 (6,6 mg, 6,0 %). Subproducto (5 mg, 4,6 %). SA-90 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,08 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,88 (t, 1H), 5,43 (AB, 1H), 5,41 (AB, 1H), 2,72 (1H, t), 0,71 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,35 min, m/z = 472,2 (M^++1). SA-92 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,88 (dd, 2H), 7,40 (dd, 2H), 6,01 (t, 1H), 5,53 (AB, 1H), 5,48 (AB, 1H), 2,68 (t, 1H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,45 min, m/z = 472,3 (M^++1).

Ejemplo 44. Síntesis de los compuestos SA-93 y SA-94



A una suspensión de K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2H-pirazolo[4,3-b]piridina (50 mg, 0,42 mmol) y SM (100 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco SA-93 (9,3 mg, 8,6 %). SA-94 (21 mg, 19,2 %). Subproducto (6 mg, 5,6 %). SA-93 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,58 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,88 (t, 1H), 5,30 (AB, 1H), 5,26 (AB, 1H), 2,69 (t, 1H), 0,71 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,21 min, m/z = 472,3 (M^++1). SA-94 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,60 (d, 1H), 8,28 (1H, s) 7,58 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 5,88 (t, 1H), 5,17 (AB, 1H), 5,15 (AB, 1H), 2,65 (t, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,24 min, m/z = 472,2 (M^++1).

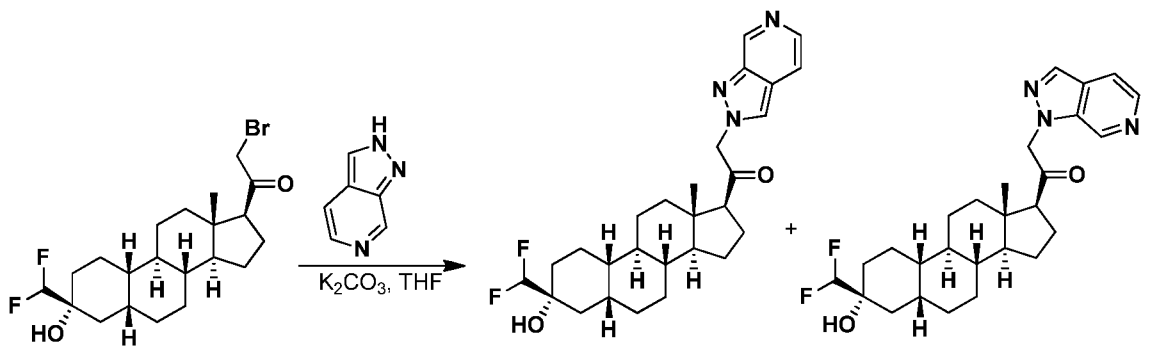
Ejemplo 45. Síntesis de los compuestos SA-96 y SA-97 (referencia)



SC-I2 SA-96 SA-97

A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (48 mg, 0,4 mmol) y 10 (86 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-96 en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 31,8 %) y SA-97 en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 16,9 %) y un subproducto sólido de color blanco (2 mg, 2 %). Compuesto SA-96: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,50 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,88 (t, 1H), 5,49 (AB, 1H), 5,41 (AB, 1H), 2,75 (t, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,24 min, m/z = 473,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-97: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,46 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 5,87 (t, 1H), 5,62 (AB, 1H), 5,57 (AB, 1H), 2,70 (t, 1H), 2,28-2,16 (m, 2H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,31 min, m/z = 473,1 $[M+H]^+$

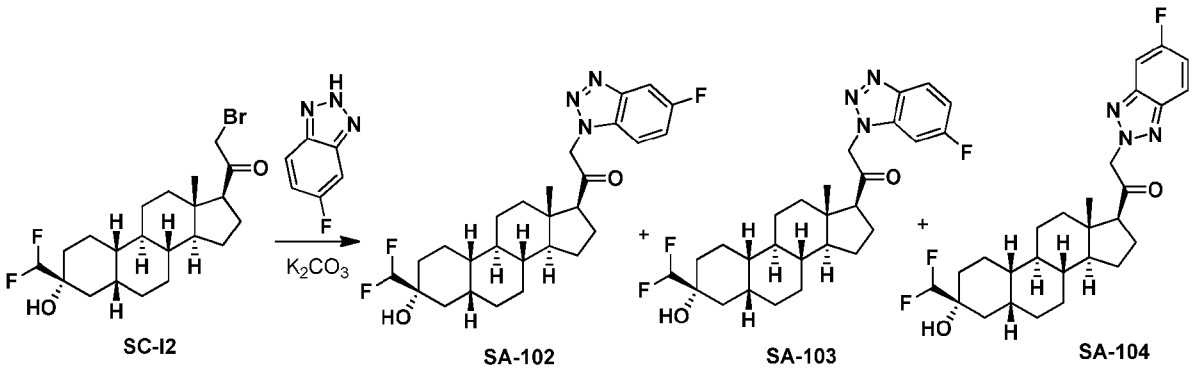
Ejemplo 46. Síntesis de los compuestos SA-99 y SA-100



SC-I2 SA-99 SA-100

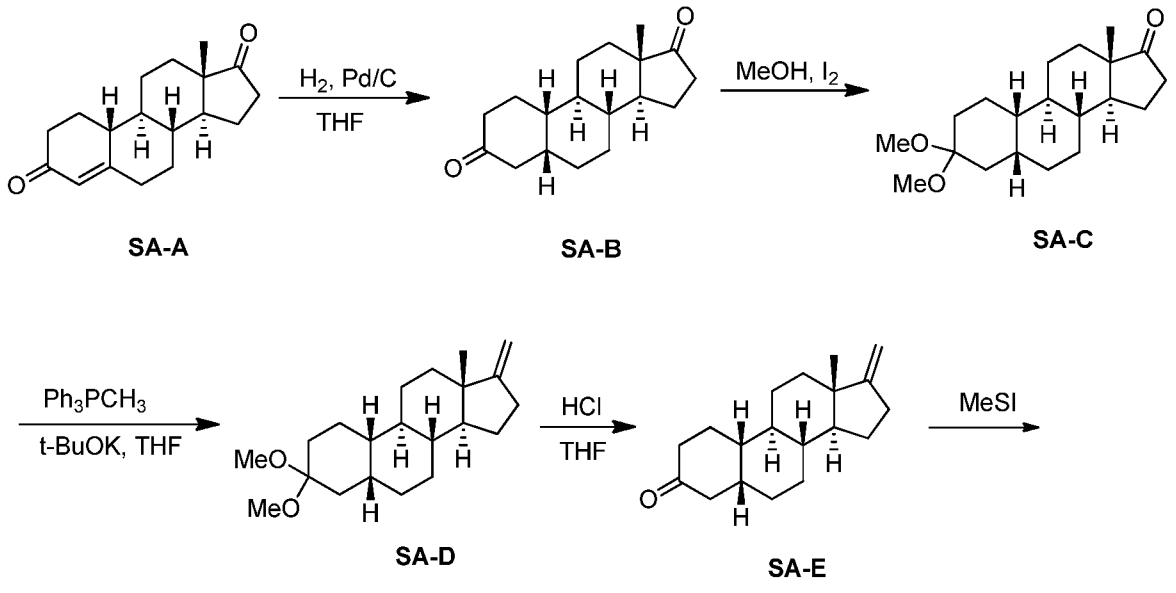
A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2H-pirazolo[3,4-c]piridina (48 mg, 0,4 mmol) y 10 (86 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-99 en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 4 %) y SA-100 en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 20 %) y un subproducto sólido de color blanco (4 mg, 4 %). Compuesto SA-99: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 5,87 (t, 1H), 5,32 (AB, 1H), 5,23 (AB, 1H), 2,68 (t, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,12 min, m/z = 472,0 $[M+H]^+$ Compuesto SA-100: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,80 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 5,87 (t, 1H), 5,28 (AB, 1H), 5,23 (AB, 1H), 2,69 (t, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,18 min, m/z = 472,0 $[M+H]^+$

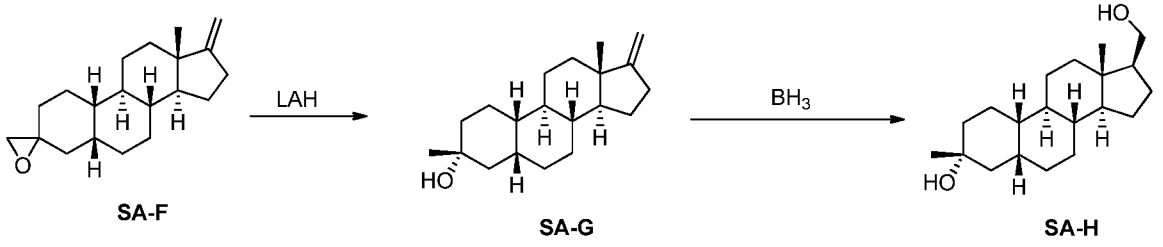
Ejemplo 47. Síntesis de los compuestos SA-102, SA-103 y SA-104 (referencia)

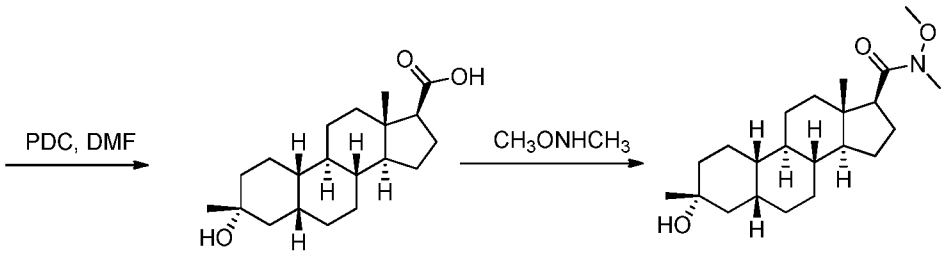


A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (55 mg, 0,4 mmol) y 10 (86 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-102 un sólido de color blanco (15 mg, 15,3 %), SA-103 en forma de un sólido de color blanco (18,8 mg, 19 %) y SA-104 en forma de un sólido de color blanco (16,3 mg, 16,5 %). Compuesto SA-102: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,70 (dd, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 5,88 (t, 1H), 5,45 (AB, 1H), 5,38 (AB, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,38 min, m/z = 490,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-103: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,04 (dd, 1H), 7,15 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,88 (t, 1H), 5,42 (AB, 1H), 5,34 (AB, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,23-2,14 (m, 2H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,39 min, m/z = 490,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-104: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,86 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 5,87 (t, 1H), 5,52 (AB, 1H), 5,47 (AB, 1H), 2,66 (t, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,48 min, m/z = 490,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 48. Síntesis del compuesto SA-J







SA-I **SA-J**

Síntesis del compuesto SA-B. El compuesto SA-A (500 mg, 1,84 mmol) y Pd al 10 %/negro (20 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) y ácido bromhídrico concentrado (0,02 ml) se hidrogenó con un globo de hidrógeno a 1 atm. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío. Se realizó la recristalización en acetona para dar el compuesto SA-B (367 mg, 1,34 mmol, 73 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 2,61 (t, 1H), 2,5 (dd, 1H), 2,2 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (1H), 1,65 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,45-1,1 (m, 6H), 0,98 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA-C. A una solución del compuesto SA-B (274 mg. 1 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió yodo (0,1 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 12 h, La TLC no mostró MP y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina básica (éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1) para dar el compuesto SA-C (280 mg, 0,88 mmol, 88 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 3,19 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,43 (dd, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,6-1,1 (m, 13H), 0,83 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA-D. A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (10,26 g, 28,84 mmol) en 30 ml de THF se le añadió KOt-Bu (3,23 g, 28,80 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió SA-C (3,23 g, 9,6 mmol) y se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar SA-D en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, rendimiento del 65 %).

Síntesis del compuesto SA-E. A una solución de SA-D (1 g, 3,1 mmol) en 20 ml de THF se le añadieron 2 ml de HCl 2 M y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H_2O, se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, y después se purificó por cromatografía (EP:EtOAc = 10:1) para proporcionar SA-E en forma de un sólido de color blanco (710 mg, rendimiento del 83 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 4,65 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 2,6 (t, 1H), 2,5 (dd, 1H), 2,2 (m, 5H), 2,1 (m, 1H), 1,9-1,7 (mm, 4H), 1,6 (m, 3H), 1,5 (d a, 1H), 1,4-1,1 (m, 7H), 0,82 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA-F. A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (6,4 g, 31,5 mmol) en 10 ml de DMSO se le añadió NaH (al 60 %; 800 mg, 31,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión de SA-E (870 mg, 3,2 mmol) en 5 ml de DMSO. Después de 15 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con 300 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de solución de salmuera, se secó y se evaporó al vacío, y después se purificó por cromatografía (EP:EtOAc = 10:1) para proporcionar SA-F en forma de un sólido de color blanco (695 mg, rendimiento del 76 %).

Síntesis del compuesto SA-G. A una solución de SA-F y su isómero (129 mg, 0,45 mmol) en 10 ml de THF se le añadió $LiAlH_4$ (50 mg, 1,35 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H_2O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se evaporó al vacío y después se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para proporcionar SA-G en forma de un sólido de color blanco (62 mg, rendimiento del 48 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) 4,63 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (d, 1H), 1,8 (d, 3H), 1,7 (m, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,5-1,2 (mm, 13H), 1,1 (m, 4H), 0,82 (s, 3H).

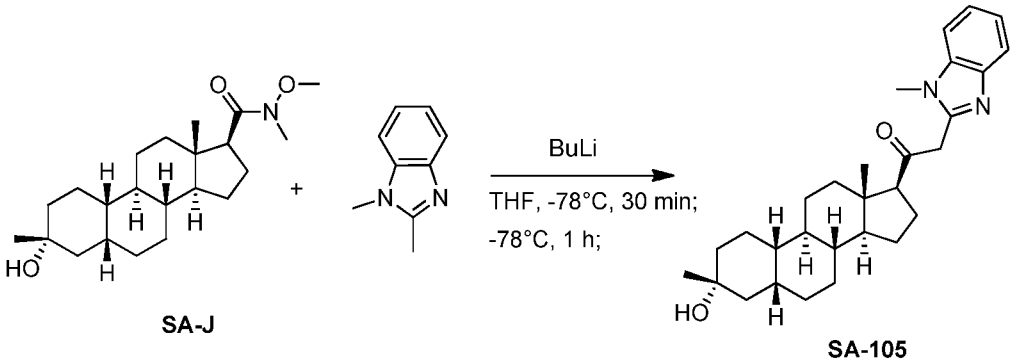
Síntesis del compuesto SA-H. A una solución de SA-G (86 mg, 0,3 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 ml; solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (ac., 100 ml), se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró para proporcionar SA-H en forma de un sólido de color blanco (83 mg, 91 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SA-I. A una solución de SA-H (300 mg, 0,80 mmol) en 15 ml de DMF se le añadieron PDC (2,7 g, 7,2 mmol) y 1 ml de H_2O y se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo 100 ml de EtOAc,

se lavó con salmuera, se evaporó al vacío y después se purificó por cromatografía (EP:EtOAc = 1:1) para proporcionar SA-I en forma de un sólido de color blanco 128 mg, rendimiento del 50 %. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm), 11,90 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 2,28 (t, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,6 (2 × m, 7H), 1,5-0,9 (múltiples m y s, 17H), 0,68 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SA-J. A una solución de SA-I (200 mg, 0,61 mmol) en 5 ml de DMF se le añadieron sal HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (60 mg, 0,62 mmol), HATU (236 mg, 0,62 mmol), y 1 ml de DIPEA y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se extrajo 100 ml de EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se evaporó al vacío y después se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar SA-J en forma de un sólido de color blanco 110 mg, rendimiento del 55 %. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm), 3,64 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,70 (s a, 1H), 2,17 (t a, 1H), 1,8-1,6 (m, 8H), 1,5-1,2 (varios m y s, 14H), 1,1 (m, 3H), 0,73 (s, 3H).

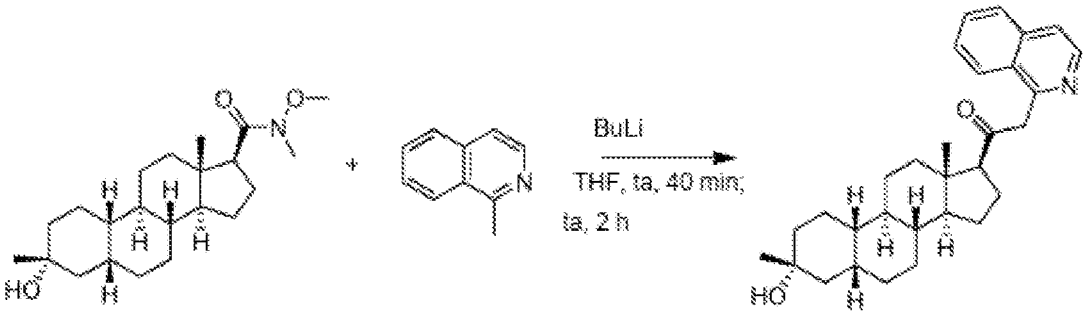
Ejemplo 48. Síntesis del compuesto SA-105 (referencia)



SA-J **SA-105**

A una solución agitada de 1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol (100 mg, 0,7 mmol) en 10 ml de THF se le añadió BuLi (2,5 M; 0,3 ml, 0,7 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de SA-J (50 mg, 0,14 mmol) en 3 ml de THF a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml × 3), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron al vacío, y se purificaron por HPLC prep. para proporcionar SA-105 en forma de un sólido de color blanco 13 mg, rendimiento del 21,43 %. El producto existe en forma de una mezcla de C-20 cetona y enol. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 7,71-7,74, 7,37-7,41, 7,23-7,34, 7,16-7,18 (m, 4H, C-20 cetona y enol), 5,20 (s, 1H, C-20 enol), 4,11 (1H, AB), 4,05 (1H, AB), 3,71 (3H, s, C-20 cetona), 3,57 (3H, C-20 enol), 2,78 (1 H, t, C-20 cetona), 2,40 (1 H, t, C-20 enol), 0,70 (s, 3H). LCMS: tr = 2,39 min, m/z = 449,3 [M+H]

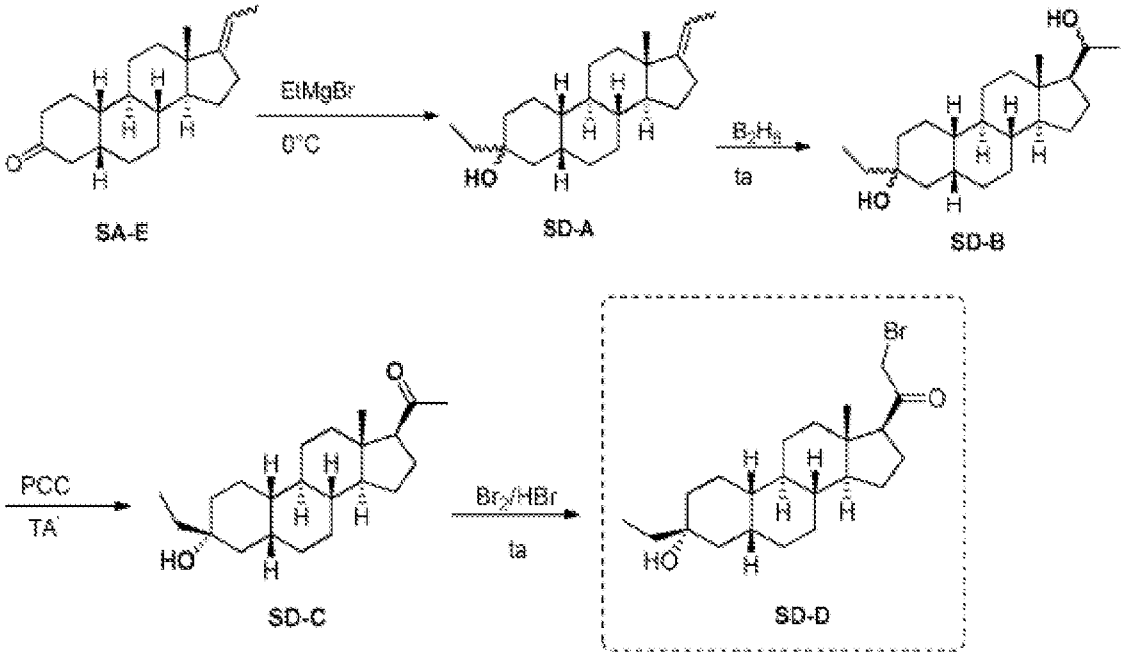
Ejemplo 49. Síntesis del compuesto SA-106 (referencia)



SA-J **SA-106**

A una solución agitada de 1-metilisoquinolina (197 mg, 1,375 mmol) en 10 ml de THF se le añadió BuLi (2,5 M; 0,55 ml, 1,375 mmol) a ta. Después de agitar a ta durante 40 min, se añadió gota a gota una solución de SA-J (0,1 g, 0,275 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C. Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó al vacío, y después se purificó por HPLC prep. para proporcionar SA-106 en forma de un sólido de color amarillo, 18 mg, rendimiento del 15 %. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 15,49 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 2,54 (t, 1H), 0,68 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,090 min, MS (ESI) m/z: 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50. Síntesis del compuesto SD-D



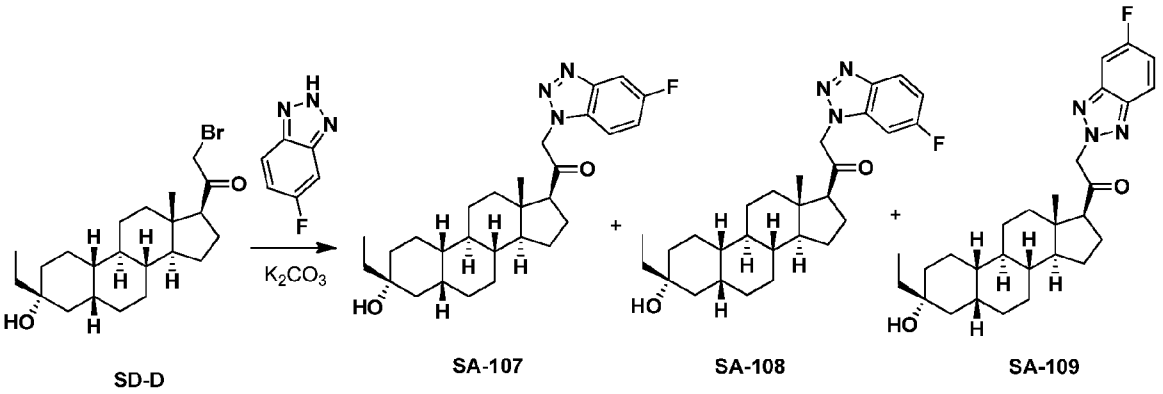
Síntesis del compuesto SD-A. A una solución de EtMgBr (5 mmol, 1 M en THF) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución del compuesto SA-E (858 mg, 3 mmol) en THF seco (5 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 min. Después de agitar a 0 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se dejó calentar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

Síntesis del compuesto SD-B. A una solución del compuesto SD-A (200 mg, 0,66 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (2 ml de solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (1,2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto SD-B (260 mg, en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SD-C. A una solución del compuesto SD-B (260 mg, en bruto) disuelta en 10 ml de diclorometano se le añadió PCC (449 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1 a 2:1) para proporcionar el SD-C del título (15 mg,) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 2,49 (1H, t), 2,09 (s, 3H), 0,84 (3H, t), 0,59 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SD-D. A una solución del compuesto SD-C (30 mg, 0,09 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (100 mg, 0,62 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 3), Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto SD-D (36 mg en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

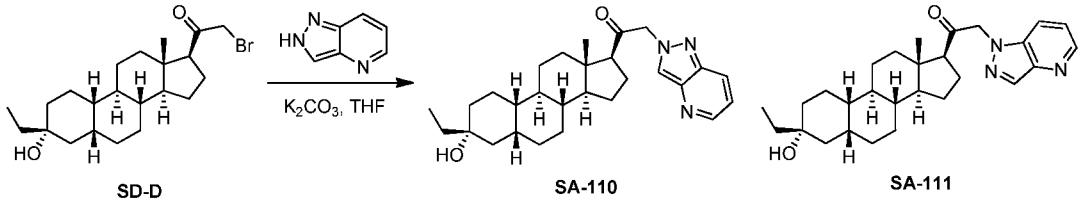
Ejemplo 51. Síntesis de los compuestos SA-107, SA-108 y SA-109 (referencia)



SD-D SA-107 SA-108 SA-109

A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (55 mg, 0,4 mmol) y SD-D (85 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-107 en forma de un sólido de color blanco (5,6 mg, 5,5 %), SA-108 un sólido de color blanco (8,4 mg, 8,5 %) y SA-109 en forma de un sólido de color blanco (13,7 mg, 14,0 %). Compuesto SA-107: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,70 (d, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 5,43 (AB, 1H), 5,39 (AB, 1H), 2,71 (t, 1H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,47 (c, 2H), 0,93 (t, 3H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,32 min, m/z = 468,3 $[M+H]^+$ Compuesto SA-108: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,04 (dd, 1H), 7,15 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,39 (AB, 1H), 5,35 (AB, 1H), 2,71 (t, 1H), 2,25-2,08 (m, 2H), 1,47 (c, 2H), 0,93 (t, 3H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,34 min, m/z = 468,3 $[M+H]^+$ Compuesto SA-109: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,86 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 5,52 (AB, 1H), 5,48 (AB, 1H), 2,66 (t, 1H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,46 (c, 2H), 0,93 (t, 3H), 0,75 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,43 min, m/z = 468,3 $[M+H]^+$

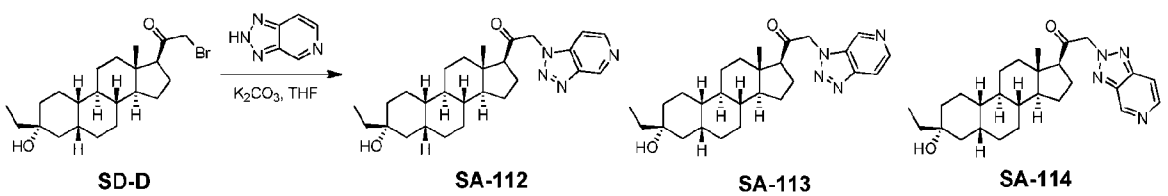
Ejemplo 52. Síntesis de los compuestos SA-110 y SA-111



SD-D SA-110 SA-111

A una solución del compuesto SC-D (120 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol) y 2H-pirazolo[4,3-b]piridina (180 mg, 1,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después la LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar SA-110 (6 mg, 0,0113 mmol, Rendimiento = 5 %), SA-111 (8 mg, 0,0117 mmol, Rendimiento = 6 %) en forma de un sólido de color blanco. SA-110: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,58 (t, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 5,27 (AB, 1H), 5,21 (AB, 1H), 2,67 (t, 1H), 0,89 (t, 3H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,276 min; m/z = 450,4 $(M+H)^+$ SA-111: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,60 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,19 (AB, 1H), 5,13 (AB, 1H), 2,67 (t, 1H), 0,90 (t, 3H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,389 min; m/z = 450,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 53. Síntesis de los compuestos SA-112, SA-113 y SA-114 (referencia)

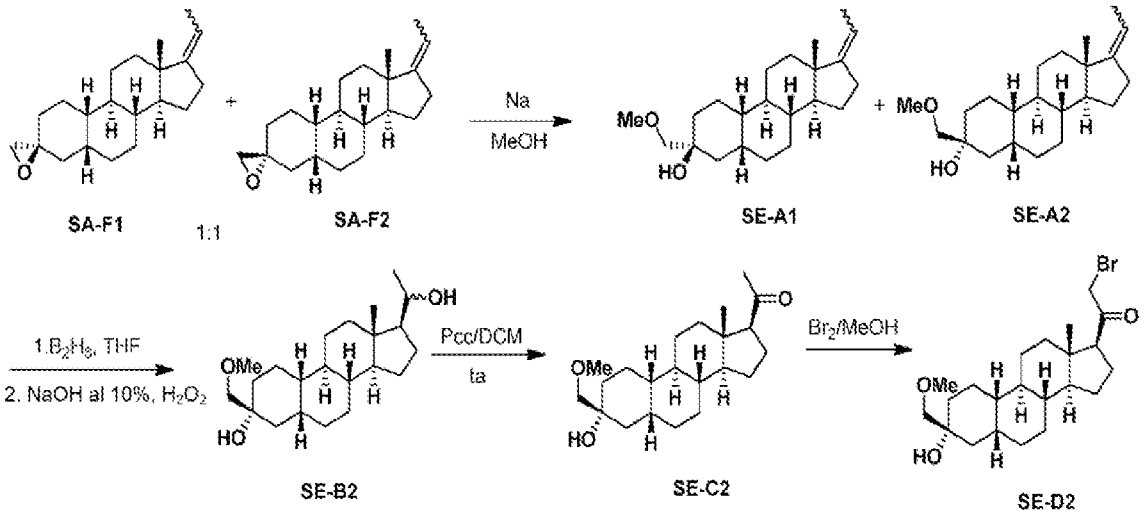


SD-D SA-112 SA-113 SA-114

A una solución de SD-D (160 mg, 0,39 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron 2H-[1,2,3]triazolo[4,5-c] piridina (230 mg, 1,95 mmol) y K_2CO_3 (270 mg, 1,95 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después la LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. dar SA-112/SA-113 (mezcla, 35 mg, 16 %) y SA-114 (11 mg, 0,0244 mmol, Rendimiento = 5 %) en forma de un sólido de color blanco. La RMN mostró que SA-112/SA-113 es la mezcla de dos compuestos y se realizó una purificación adicional por HPLC quiral para dar SA-112 (9 mg, 0,02 mmol, Rendimiento = 5 %), SA-113 (3 mg, 0,00666 mmol,

Rendimiento = 3 %) en forma de un sólido de color blanco. SA-112: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,49 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 5,49 (AB, 1H), 5,42 (AB, 1H), 2,75 (t, 1H), 0,90 (t, 3H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,291 min; m/z = 451,1 $(M+H)^+$ SA-113: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,97 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 5,57 (AB, 1H), 5,52 (AB, 1H), 2,77 (t, 1H), 0,90 (t, 3H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,305 min; m/z = 451,1 $(M+H)^+$ SA-114: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 9,46 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 5,62 (AB, 1H), 5,57 (AB, 1H), 2,70 (t, 1H), 0,90 (t, 3H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,373 min; m/z = 451,4 $(M+H)^+$

Ejemplo 54. Síntesis del compuesto SE-D2



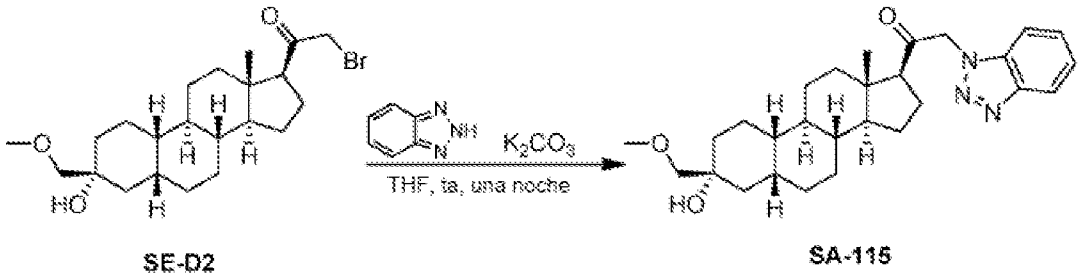
1. Síntesis del compuesto SE-A. La mezcla de compuestos SA-F1 y SA-F2 (5,0 g, 16,7 mmol) se disolvió en metanol seco (250 ml), se añadió metal Na (1,2 g, 50,0 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 16 h. Después, el metanol se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H_2O (3 × 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El compuesto diana en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) y se concentró para dar la mezcla de productos SE-A1 y SE-A2 (4,6 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto SE-B. A una solución de la mezcla de reactivos SE-A1 y SE-A2 (4,6 g, 13,9 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió BH_3·THF (1,0 M, 27,7 ml, 27,7 mmol), la solución se agitó a 25 °C durante una noche, y después la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución 2 M de NaOH (30 ml) seguida de H_2O_2 al 30 % (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mezcla del producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SE-C. A una solución de la mezcla de reactivos SE-B1 y SE-B2 en bruto (4,9 g, 13,9 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (PCC) en porciones (6,0 g, 27,8 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante una noche, después la mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con diclorometano (3 × 50 ml). Todos los filtrados se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1) para proporcionar el producto SE-C1 (2,1 g, 6,03 mmol, Rendimiento = 43 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco y el producto SE-C2 (2,2 g, 6,32 mmol, Rendimiento = 45 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SE-C1: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 3,40 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,62-2,51 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 2H), 0,62 (s, 3H). Compuesto SE-C2: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 3,42 (AB, 1H), 3,38 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,54 (t, 1H), 2,16-2,14 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 0,61 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SE-D2. A una solución del reactivo SE-C2 (100 mg, 0,301 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0,903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0,077 ml, 1,51 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1,5 horas, después la mezcla se vertió en agua fría (50 ml) y el sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto SE-D2 se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

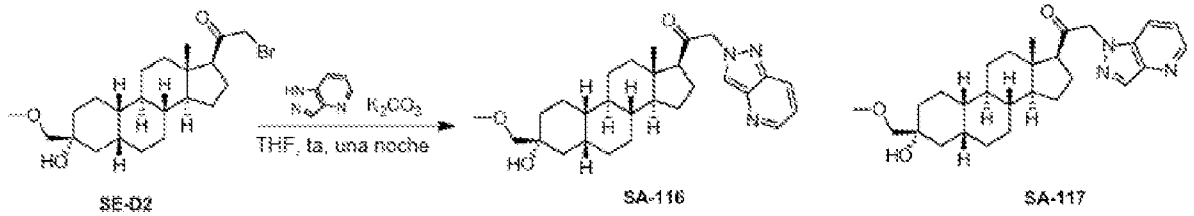
Ejemplo 55. Síntesis del compuesto SA-115 (referencia)



SE-D2 SA-115

A una solución del compuesto SE-D2 (120 mg, 0,28 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (190 mg, 1,4 mmol) y 2H-benzo[d][1,2,3]triazol (167 mg, 1,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar SA-115 (36 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,08 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,45 (AB, 1H), 5,39 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (AB, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,64 (s, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,37 min; m/z = 466,2 $(M+H)^+$

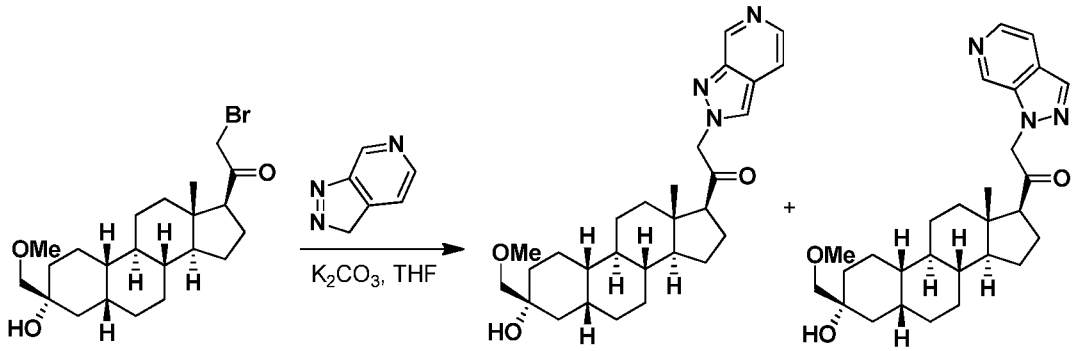
Ejemplo 56. Síntesis de los compuestos SA-116 y SA-117



SE-D2 SA-116 SA-117

A una solución del compuesto SE-D2 (120 mg, 0,28 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (190 mg, 1,4 mmol) y 1H-pirazolo[4,3-b]piridina (167 mg, 1,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar SA-116 (18 mg, 14 %), SA-117 (13 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. SA-116: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,59 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 5,28 (AB, 1H), 5,21 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (AB, 1H), 2,67 (t, 1H), 2,64 (s, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,22 min; m/z = 466,2 $(M+H)^+$ SA-117: 1H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,60 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,19 (AB, 1H), 5,14 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,40 (S, 3H), 3,39 (AB, 1H), 2,67 (t, 1H), 2,6 (s, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,26 min; m/z = 466,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 57. Síntesis de los compuestos SA-118 y SA-119

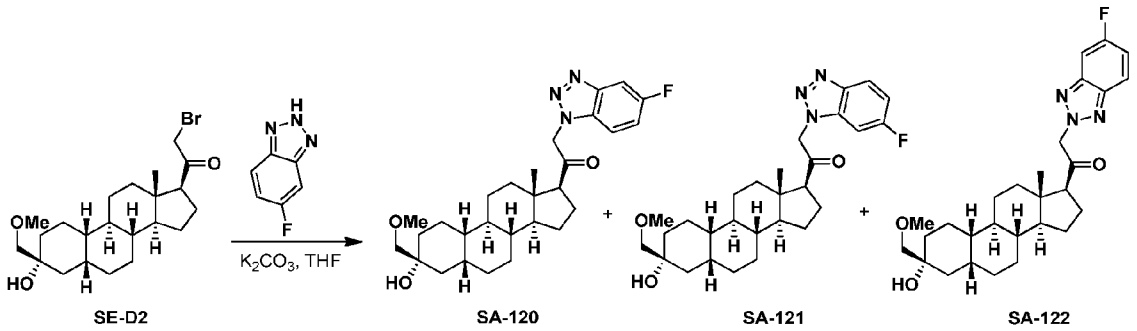


SE-D2 SA-118 SA-119

A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 3H-pirazolo[3,4-c]piridina (47,6 mg, 0,4 mmol) y 10 (85 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h y después se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-118 en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 22,5 %) y SA-119 en forma de un sólido de color blanco (15 mg, 16,1 %). Compuesto SA-118: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,25 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 5,32 (AB, 1H), 5,23 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,39 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,67 (t, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 0,71 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,11 min, m/z = 466,1 $[M+H]^+$ Compuesto SA-119: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,28 (AB, 1H), 5,23 (AB, 1H), 3,43 (AB, 1H), 3,40

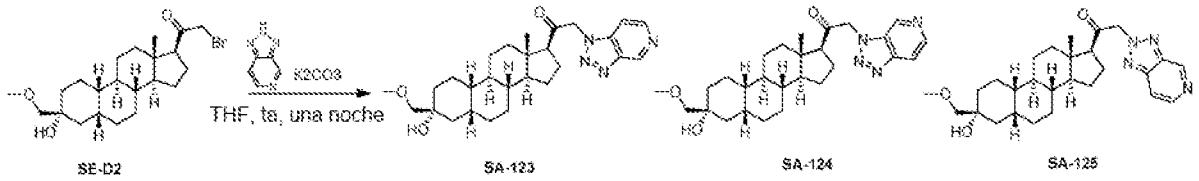
(s, 3H), 3,39 (AB, 1H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,18 min, m/z = 466,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 58. Síntesis de los compuestos SA-120, SA-121 y SA-122 (referencia)



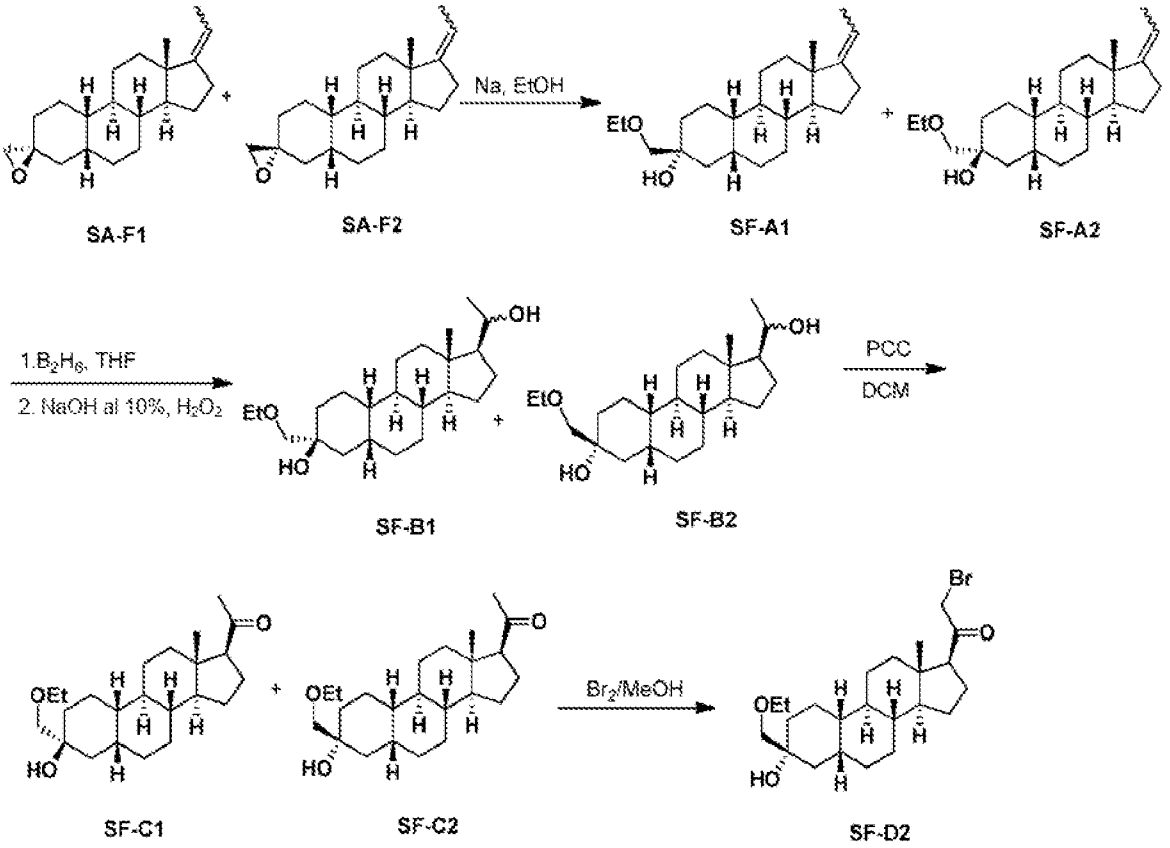
A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (55 mg, 0,4 mmol) y 10 (85 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h y después se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-120 en forma de un sólido de color blanco (6,0 mg, 6,2 %), SA-121 en forma de un sólido de color blanco (8,6 mg, 8,9 %) y SA-122 en forma de un sólido de color blanco (12,6 mg, 13,0 %). Compuesto SA-120: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,70 (dd, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 5,45 (AB, 1H), 5,38 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,39 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 (t, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,42 min, m/z = 484,2 $[M+H]^+$ Compuesto SA-121: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,04 (dd, 1H), 7,15 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,41 (AB, 1H), 5,34 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,39 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 (t, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,43 min, m/z = 484,2 $[M+H]^+$ Compuesto SA-122: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,86 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 5,52 (AB, 1H), 5,47 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,39 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,66 (t, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,53 min, m/z = 484,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 59. Síntesis de los Compuestos SA-123, SA-124 y SA-125 (referencia)



A una solución de Compuesto SE-D2 (160 mg, 0,38 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron 2H-[1,2,3] triazolo[4,5-c]piridina (230 mg, 1,9 mmol) y K_2CO_3 (262 mg, 1,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después la LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. dar SA-123/SA-124 (mezcla, 40 mg, 23 %) y SA-125 (33 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. La RMN mostró una mezcla de dos compuestos, cuya purificación adicional por HPLC quiral dio SA-123 (21 mg, 12 %), SA-124 (9 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco. SA-123: 1H RMN: (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 9,47 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,48 (AB, 1H), 5,40 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (AB, 1H), 2,74 (t, 1H), 0,71 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,253 min; m/z = 467,1 $(M+H)^+$ SA-124: 1H RMN: (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 8,96 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 5,57 (AB, 1H), 5,50 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (AB, 1H), 2,77 (t, 1H), 0,73 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,271 min; m/z = 467,1 $(M+H)^+$ SA-125: 1H RMN: (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 9,46 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 5,62 (AB, 1H), 5,57 (AB, 1H), 3,42 (AB, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,39 (AB, 1H), 2,70 (t, 1H), 0,76 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,271 min; m/z = 467,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 60. Síntesis del compuesto SF-D2



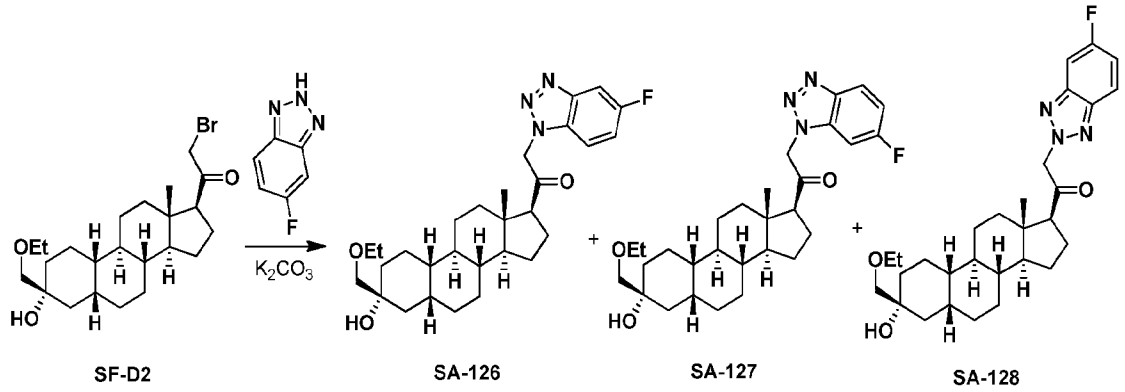
Síntesis del compuesto SF-A. La mezcla de compuestos SA-F1 y SA-F2 (5,0 g, 16,7 mmol) se disolvió en etanol seco (250 ml) y se añadió Na (1,2 g, 50,0 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 16 h. El etanol se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con H_2O (3 × 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El compuesto diana en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) y se concentró para dar la mezcla de productos SF-A1 y SF-A2 (4,5 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto SF-B. A una solución de la mezcla de reactivos SF-A1 y SF-A2 (4,5 g, 13,0 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió BH_3·THF (1,0 M, 27,7 ml, 27,7 mmol) y la solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución 2 M de NaOH (30 ml) seguida de H_2O_2 al 30 % (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mezcla del producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SF-C. A una solución de la mezcla de reactivos SF-B1 y SF-B2 en bruto (4,5 g, 13,0 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (PCC) en porciones (5,7 g, 26,0 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y el gel de sílice se lavó con diclorometano (3 × 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 15:1) para proporcionar el producto SF-C1 (2,0 g, 5,5 mmol, Rendimiento = 42 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco y el producto SF-C2 (1,8 g, 4,97 mmol, Rendimiento = 38 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SF-C2: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 3,53 (c, 2H), 3,45 (AB, 1H), 3,41 (AB, 1H), 2,54 (t, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,2 (t, 3H), 0,61 (s, 3H).

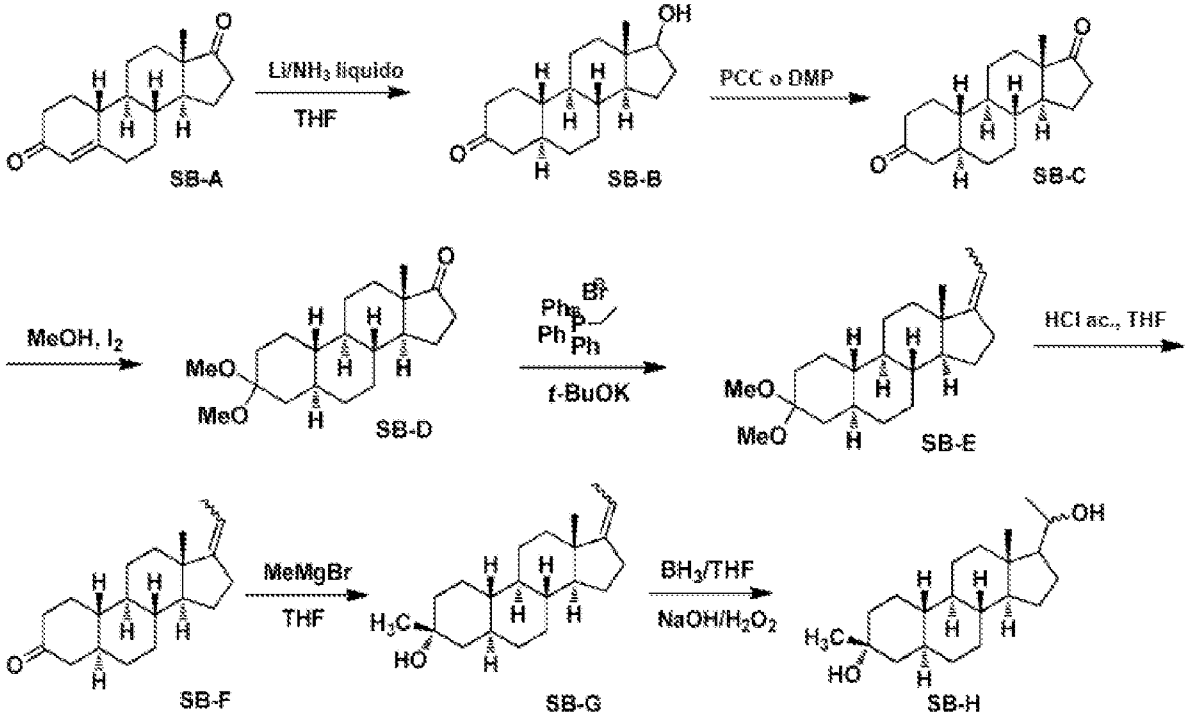
Síntesis del compuesto SF-D2. A una solución del reactivo SF-C2 (100 mg, 0,301 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0,903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0,077 ml, 1,505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1,5 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto SF-D2 se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

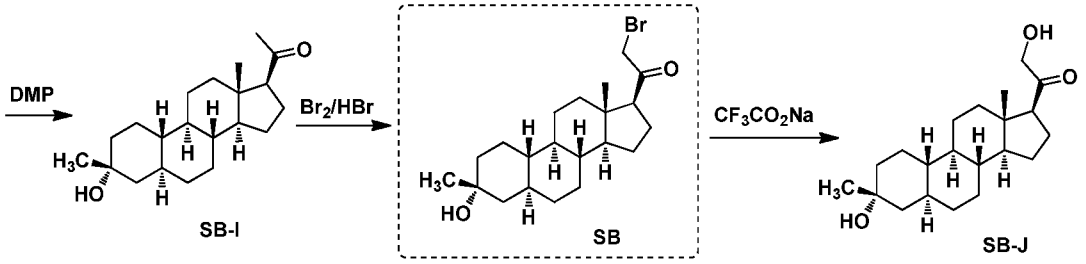
Ejemplo 61. Síntesis de los compuestos SA-126, SA-127 y SA-128 (referencia)



A una suspensión de K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (55 mg, 0,4 mmol) y SF-D2 (85 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla del residuo se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La mezcla del residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SA-126 en forma de un sólido de color blanco (5,5 mg, 5,5 %), SA-127 en forma de un sólido de color blanco (8,4 mg, 8,5 %) y SA-128 en forma de un sólido de color blanco (13,7 mg, 14,0 %). Compuesto SA-126: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,70 (d, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 5,45 (AB, 1H), 5,38 (AB, 1H), 3,54 (c, 2H), 3,46 (AB, 1H), 3,41 (AB, 1H), 2,73 (t, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,40 min, m/z = 498,0 $[M+H]^+$ Compuesto SA-127: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,04 (dd, 1H), 7,15 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,41 (AB, 1H), 5,34 (AB, 1H), 3,54 (c, 2H), 3,46 (AB, 1H), 3,41 (AB, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,73 (t, 1H), 2,23-2,14 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,72 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,42 min, m/z = 498,0 $[M+H]^+$ Compuesto SA-128: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,86 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 5,52 (AB, 1H), 5,48 (AB, 1H), 3,54 (c, 2H), 3,46 (AB, 1H), 3,41 (AB, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,66 (t, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,74 (s, 3H). LC-MS: tr = 2,51 min, m/z = 498,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 62. Síntesis de SB e intermedios de SB





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

Síntesis del compuesto SB-D. A una solución del compuesto SB-C (16,8 g. 61,3 mmol) en metanol (250 ml) se le añadió yodo (1,54 g, 6,1 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 12 h, el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (150 ml) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina básica (éter de petróleo/acetato de etilo = 100:1) para dar el compuesto SB-D (14 g, 43,8 mmol, 71 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 3,18 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

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

Síntesis del compuesto SB-F. Una solución del compuesto en bruto SB-E (7,36 g, 21,9 mmol) en THF (50 ml) se acidificó a pH = 3 con HCl acuoso 1 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (250 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 30:1 a 20:1) para proporcionar el compuesto SB-F (4,8 g, 16,7 mmol, 76 % en dos etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 5,12-5,10 (m, 1H), 1,64-1,63 (m, 3H), 0,77 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SB-G. A una solución de MeMgBr (28 mmol, 1 M en THF) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió una solución del compuesto SB-F (4,8 g, 16,8 mmol) en THF seco (10 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 min. Después de agitar a 0 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (150 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo de color blanco se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para dar el compuesto SB-G (2,5 g, 8,28 mmol, 49 %; Fr = 0,35, EP: EtOAc = 10:1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 5,05-5,03 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SB-H. A una solución del compuesto SB-G (2 g, 6,62 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (20 ml; solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (10 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (12 ml). Después de agitar a

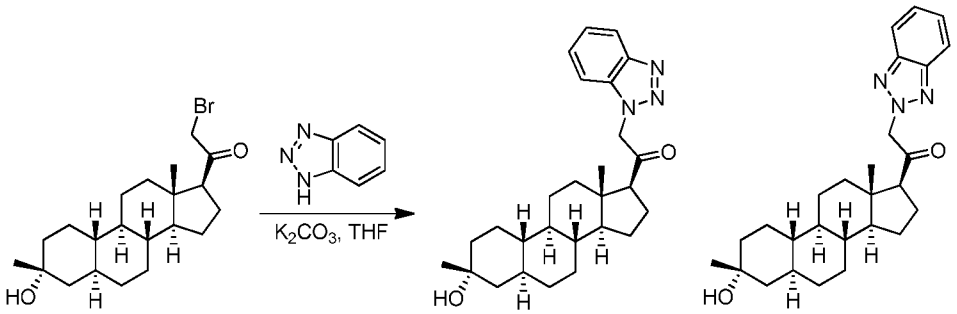
temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto en bruto SB-H (2 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SB-I. A una solución del compuesto SB-H en bruto (2 g, 6,62 mmol) en 60 ml de diclorometano húmedo (el diclorometano se había agitado con varios milímetros de H_2O y después se separó de la capa acuosa) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (5,5 g, 13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para proporcionar el compuesto SB-I (1 g, 3,14 mmol, 47 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 2,56 (t, 1H), 2,11 (s y m, 4H), 2,0 (dt, 1H), 1,8 (dm, 2H), 1,54 (m, 6 H), 1,43 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 1,20 (m, 12H), 0,7 (m, 2H), 0,62 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SB. A una solución del compuesto SB-I (600 mg, 1,89 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadieron 5 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (302 mg, 1,89 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto en bruto SB (600 mg).

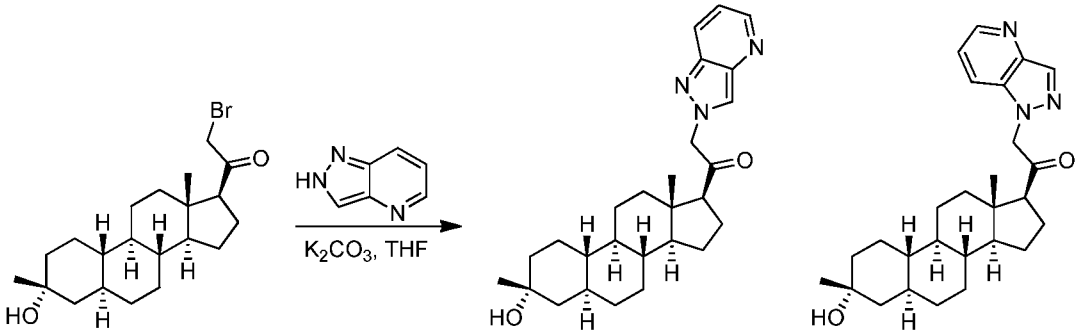
Síntesis del compuesto SB-J. Una solución del compuesto SB (600 mg, 1,5 mmol) en 10 ml de acetona se trató con CF_3COOH (6,8 ml) y Et_3N (9,5 ml). Después de calentar a reflujo durante 30 min, se añadió sal de CF_3COONa (4,49 g, 33 mmol) en partes durante un periodo de 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 3:1) para proporcionar SB-J (300 mg, rendimiento: 50 % en dos etapas). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 4,23-4,13 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Ejemplo 63. Síntesis de los compuestos SB-1 y SB-2 (referencia)



A una solución del compuesto en bruto SB (250 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió benzotriazol (374 mg, 3,14 mmol) seguido de carbonato potásico (434 mg, 3,14 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar la fracción 1 y la fracción 2. La fracción 1 es el producto SB-1 deseado (34,0 mg, 0,0781 mmol, rendimiento global en dos etapas = 12,4 %) aislado en forma de un sólido de color blanco. La fracción 2 se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo =3:1) para proporcionar el producto SB-2 deseado (7,5 mg, 0,0172 mmol, rendimiento global en dos etapas = 2,7 %, more polar) y subproducto (3,0 mg, 0,00689 mmol, rendimiento global en dos etapas =1,1 %, menos polar) en forma de sólidos de color blanco. Compuesto SB-1: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,09 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,34 (1H, d), 5,43 (1H, AB), 5,42 (1H, AB), 2,72 (1H, t), 2,15-2,27 (2H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 1,22 (3H, s), 0,74 (3H, s). LC-MS: tr = 2,38 min, m/z = 436,2 $[M+H]^+$ Compuesto SB-2: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,88 (2H, dd), 7,40 (2H, dd), 5,54 (1H, AB), 5,52 (1H, AB), 2,67 (1H, t), 2,12-2,28 (2H, m), 1,21 (3H, s), 0,76 (3H, s). LC-MS: tr = 2,49 min, m/z = 436,2 $[M+H]^+$

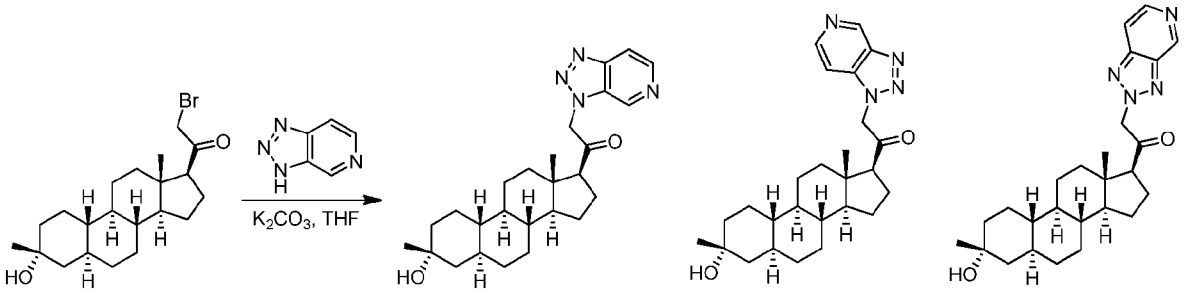
Ejemplo 64. Síntesis de los compuestos SB-4 y SB-5



SB **SB-4** **SB-5**

A una solución del compuesto en bruto SB (249,6 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazolo[4,3-b]piridina (374 mg, 3,14 mmol) seguido de carbonato potásico (434 mg, 3,14 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-4 (5,5 mg, 0,0126 mmol, Rendimiento = 2,0 % (2 etapas)) y el producto SB-5 (26,7 mg, 0,0613 mmol, Rendimiento = 9,8 % (2 etapas)) en forma de sólidos de color blanco. Compuesto SB-4: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,59 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 5,28 (1H, AB), 5,20 (1H, AB), 2,67 (1H, t), 2,09-2,29 (2H, m), 1,21 (3H, s), 0,73 (3H, s). LC-MS: tr = 2,21 min, m/z = 436,4 $[M+H]^+$ Compuesto SB-5: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,60 (1H, d), 8,28 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 5,19 (1H, AB), 5,14 (1H, AB), 2,67 (1H, t), 2,09-2,25 (2H, m), 1,22 (3H, s), 0,72 (3H, s). LC-MS: tr = 2,26 min, m/z = 436,4 $[M+H]^+$

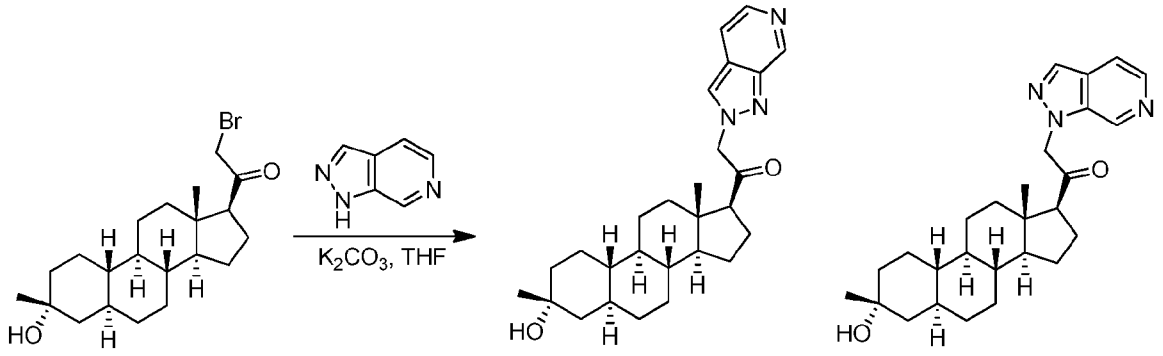
Ejemplo 65. Síntesis de los compuestos SB-6, SB-7 y SB-8 (referencia)



SB **SB-6** **SB-7** **SB-8**

A una solución del compuesto en bruto SB (374,3 mg, 0,942 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (7,5 ml) se le añadió 1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridina (226 mg, 1,884 mmol) seguido de carbonato potásico (260 mg, 1,884 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante dos horas, y después la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar los productos deseados SB-7 (48,9 mg, 0,112 mmol, Rendimiento = 11,9 % (2 etapas)) y SB-8 (42,3 mg, 0,0969 mmol, Rendimiento = 10,3 % (2 etapas)). Todos los productos eran sólidos de color blanco. Compuesto SB-7: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,50 (1H, d), 8,58 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 5,49 (1H, AB), 5,41 (1H, AB), 2,75 (1H, t), 1,22 (3H, s), 0,74 (3H, s). LC-MS: tr = 2,23 min, m/z = 437,3 $[M+H]^+$ Compuesto SB-8: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,46 (1H, d), 8,47 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 5,61 (1H, AB), 5,58 (1H, AB), 2,70 (1H, t), 1,22 (3H, s), 0,76 (3H, s). LC-MS: tr = 2,31 min, m/z = 437,4 $[M+H]^+$

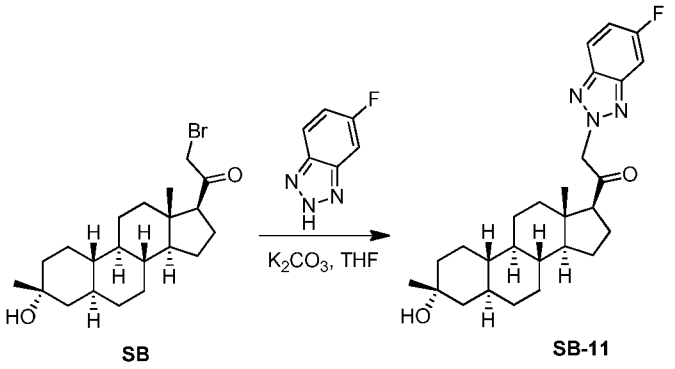
Ejemplo 66. Síntesis de los compuestos SB-9 y SB-10



SB **SB-9** **SB-10**

A una solución del compuesto en bruto SB (249,6 mg, 0,629 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazolo[3,4-c]piridina (150 mg, 1,256 mmol) seguido de carbonato potásico (174 mg, 1,256 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-9 (7 mg, 0,016 mmol, Rendimiento = 2,5 % (2 etapas)) y el producto SB-10 (14,6 mg, 0,0335 mmol, Rendimiento = 5,4 % (2 etapas)) en forma de sólidos de color blanco. Compuesto SB-9: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,26 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,99 (1H, s), 7,53 (1H, d), 5,32 (1H, AB), 5,24 (1H, AB), 2,69 (1H, t), 1,22 (3H, s), 0,73 (3H, s). LC-MS: tr = 2,18 min, m/z = 436,4 $[M+H]^+$ Compuesto SB-10: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,80 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 5,27 (1H, AB), 5,25 (1H, AB), 2,70 (1H, t), 1,22 (3H, s), 0,73 (3H, s). LC-MS: tr = 2,21 min, m/z = 436,3 $[M+H]^+$

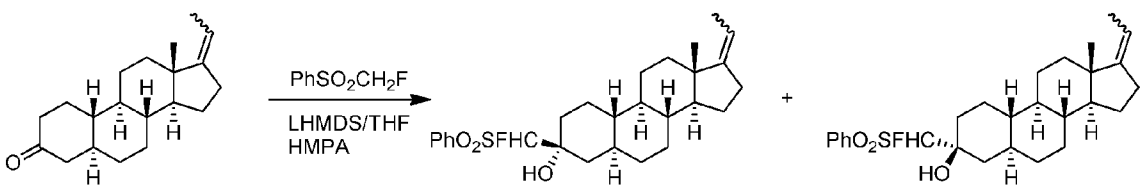
Ejemplo 67. Síntesis del compuesto SB-11 (referencia)



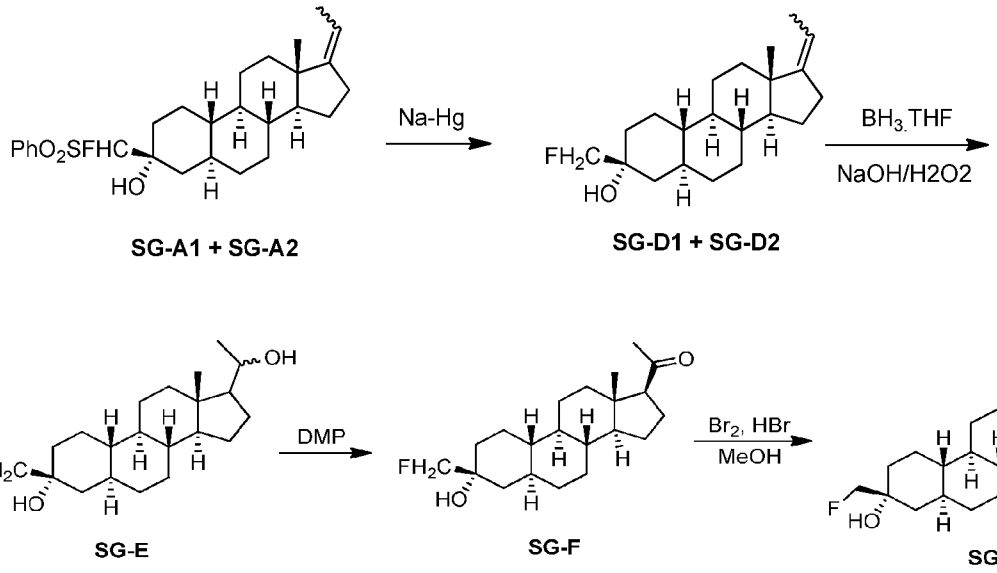
SB **SB-11**

A una suspensión de K_2CO_3 (67 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (68,5 mg, 0,50 mmol) y el compuesto SB (100 mg, 0,25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-11 en forma de un sólido de color blanco (10,7 mg, 0,024 mmol, 9,4 %). SB-11: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,86 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,20 (1H, td), 5,50 (1H, AB), 5,48 (1H, AB), 2,67 (1H, t), 1,21 (3H, s), 0,75 (3H, s). LCMS: Tr = 2,47 min. m/z = 454,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68. Síntesis del compuesto SG



SB-F **SG-A1 + SG-A2** **SG-B1 + SG-B2**



Síntesis de los compuestos SG-A y SG-B. A una solución del compuesto SB-F (1,3 g, 4,5 mmol) y $PhSO_2CH_2F$ (790 mg, 4,5 mmol) en THF (25 ml) y HMPA (0,5 ml) a -78 °C en atmósfera de N_2 se le añadió gota a gota LHMDS (5,5 ml, 1 M en THF). Después de agitar a -78 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente, después se extrajo con Et_2O (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =10/ 1) para dar la mezcla de compuestos SG-A y SG-B (1,53 g). La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC quiral para proporcionar el compuesto SG-A1 (220 mg, t = 3,41 min). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,86-4,78 (d, 1H), 0,88 (s, 3H); SG-A2 (200 mg, t = 3,66 min); ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,87-4,77 (d, 1H), 0,88 (s, 3H); SG-B1 (235 mg, t = 4,9 min). ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 7,99-7,97 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 5,29-5,20 (d, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 0,88 (s, 3H); SG-B2 (220 mg, t = 5,2 min). ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 5,30-5,20 (d, 1H), 5,09-5,08 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SG-D. A una solución del compuesto SG-A (200 mg, 0,434 mmol) y Na_2HPO_4 anhidro (100 mg) en metanol anhidro (15 ml) a -20 °C en atmósfera de N_2 se le añadió amalgama Na/Hg (400 mg). Después de agitar de -20 °C a 0 °C durante 1 h, la solución de metanol se decantó y el residuo sólido se lavó con Et_2O (5 × 3 ml). El disolvente de la fase orgánica combinada se eliminó al vacío y se añadieron 20 ml de salmuera, seguido de extracción con Et2O. La fase de éter combinada se secó con $MgSO_4$ y el éter se eliminó para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (EP/AE=10/1) para dar el producto 99 mg, 69 %. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 5,12-5,10 (m, 1H), 4,21-24,11 (d, 2H), 0,88 (s, 3H).

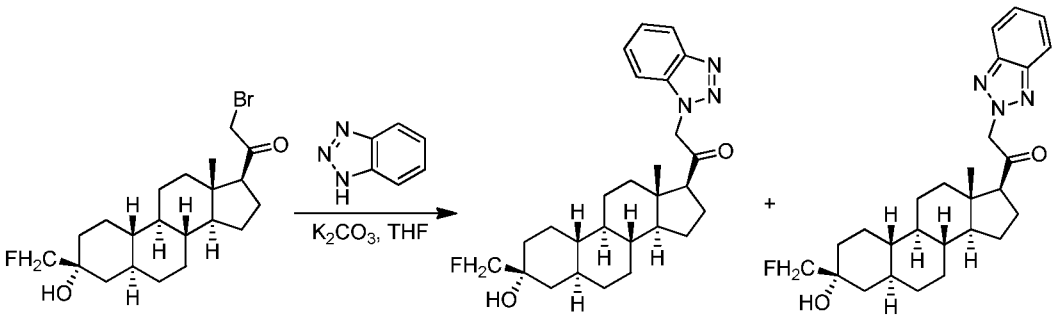
Síntesis del compuesto SG-E. A una solución del compuesto SG-D (95 mg, 0,296 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 ml de solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (1,2 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto SG-E (120 mg en bruto). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SG-F. A una solución del compuesto SG-E (120 mg en bruto) disuelta en 10 ml de diclorometano húmedo (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de H_2O y después se había separado de la capa de agua) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (300 mg, 707 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1: 5) para proporcionar el compuesto SG-F (70 mg, 70 % para dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3), δ (ppm), 4,21-4,11 (d, 2H), 2,19 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SG. A una solución del reactivo (200 mg, 0,594 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (300 mg, 1,782 mmol) seguido de bromo (475 mg, 0,152 ml, 2,97 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se

extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

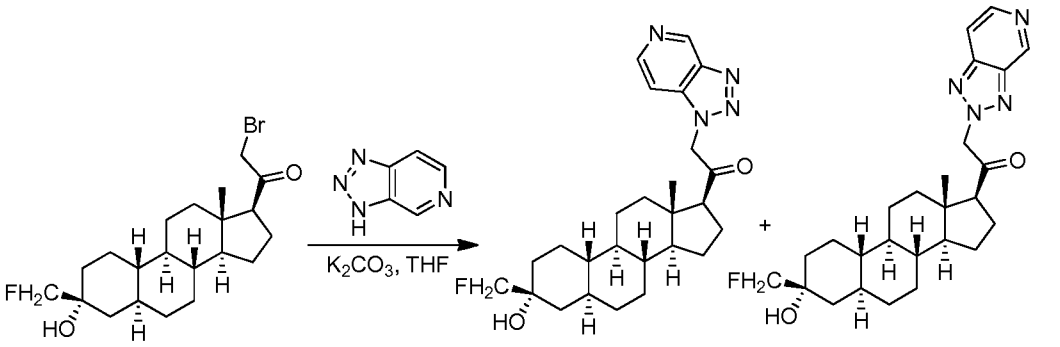
Ejemplo 69. Síntesis de los compuestos SB-12 y SB-13 (referencia)



SG **SB-12** **SB-13**

A una solución del reactivo en bruto SG (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (57 mg, 0,483 mmol) seguido de carbonato potásico (67 mg, 0,483 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h y después la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-12 (26 mg, 0,06 mmol, Rendimiento = 25 %) y el producto SB-13 (18 mg, 0,04 mmol, Rendimiento = 17 %) en forma de un sólido de color blanco. SB-12: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,08 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,38 (1H, t), 7,34 (1H, d), 5,44 (1H, AB), 4,18 (2H, d), 2,72 (1H, t), 0,74 (3H, s). LCMS: tr = 2,30 min, *m/z = 454* $[M+H]^+$ SB-13: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,88 (1H, dd), 7,40 (1H, dd), 5,53 (1H, AB), 5,40 (1H, AB), 4,18 (2H, d), 2,66 (1H, t), 0,76 (3H, s). LCMS: tr = 2,41 min, *m/z* = 454 $[M+H]^+$

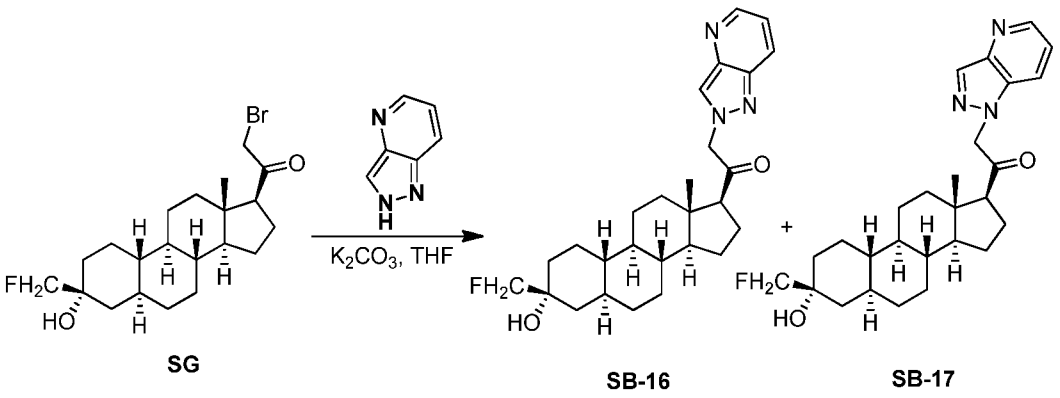
Ejemplo 70. Síntesis de los compuestos SB-14 y SB-15 (referencia)



SG **SB-14** **SB-15**

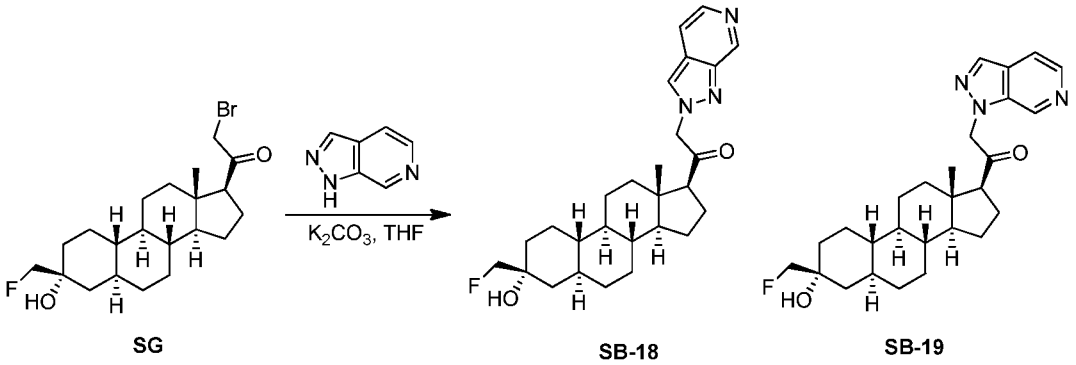
A una solución del reactivo en bruto SG (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (140 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 g, 1,2 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h y después la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-14 (20 mg, 0,04 mmol, Rendimiento = 17 %) y el producto SB-15 (18 mg, 0,04 mmol, Rendimiento = 17 %) en forma de un sólido de color blanco. SB-14: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,51 (1H, s), 8,58 (1H, d), 7,32 (1H, d), 5,50 (1H, AB), 5,42 (1H, AB), 4,18 (2H, d), 2,75 (1H, t), 0,74 (3H, s). LCMS: tr = 2,18 min, *m/z* = 455 $[M+H]^+$ SB-15: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,46 (1H, s), 8,47 (1H, d), 7,76 (1H, d), 5,62 (1H, AB), 5,60 (1H, AB), 4,18 (2H, d), 2,70 (1H, t), 0,77 (3H, s). LCMS: tr = 2,41 min, *m/z* = 455 $[M+H]^+$

Ejemplo 71. Síntesis de los compuestos SB-16 y SB-17



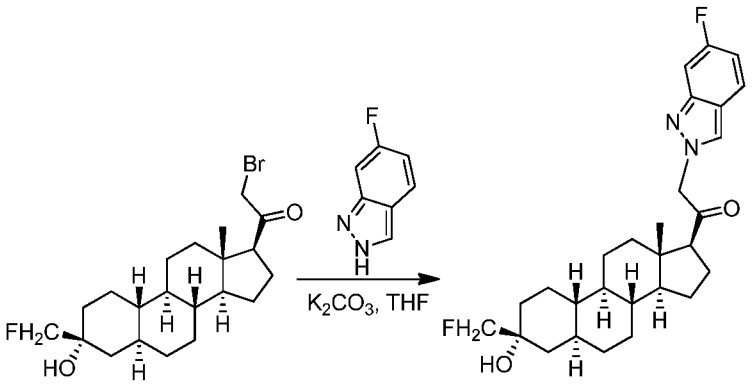
A una solución del reactivo en bruto SG (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 2H-pirazolo[4,3-b]piridina (140 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 g, 1,2 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h y después la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-16 (18 mg, 0,04 mmol, Rendimiento = 17 %) y SB-17 (40 mg, 0,09 mmol, Rendimiento = 38 %) en forma de un sólido de color blanco. SB-16: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,58 (1H, dd), 8,28 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 5,28 (1H, AB), 5,20 (1H, AB), 4,17 (2H, d), 2,67 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,09 min, *m/z = 454* $[M+H]^+$ SB-17: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,60 (1H, dd), 8,22 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 5,20 (1H, AB), 5,13 (1H, AB), 4,18 (2H, d), 2,68 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,13 min, *m/z* = 454 $[M+H]^+$

Ejemplo 72. Síntesis de los compuestos SB-18 y SB-19



A una solución del reactivo en bruto SG (246,9 mg, 0,595 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazolo[3,4-c]piridina (142 mg, 1,188 mmol) seguido de carbonato potásico (164 mg, 1,188 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar las fracciones 1 y 2. La fracción 1 era el producto puro SB-18 (11,5 mg, 0,0254 mmol, Rendimiento = 4,3 % (2 etapas)). Pero la fracción 2 era impura y el producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el producto puro SB-19 (13,9 mg, 0,0306 mmol, Rendimiento = 5,2 % (2 etapas)). Los dos productos eran sólidos de color blanco. SB-18: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,26 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,53 (1H, dd), 5,32 (1H, AB), 5,23 (1H, AB), 4,17 (2H, d), 2,69 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,10 min, m/z = 454,1 $[M+H]^+$ SB-19: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,80 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,64 (1H, d), 5,27 (1H, AB), 5,25 (1H, AB), 4,18 (1H, d), 2,70 (1H, t), 0,74 (3H, s). LCMS: tr = 2,26 min, m/z = 454,2 $[M+H]^+$

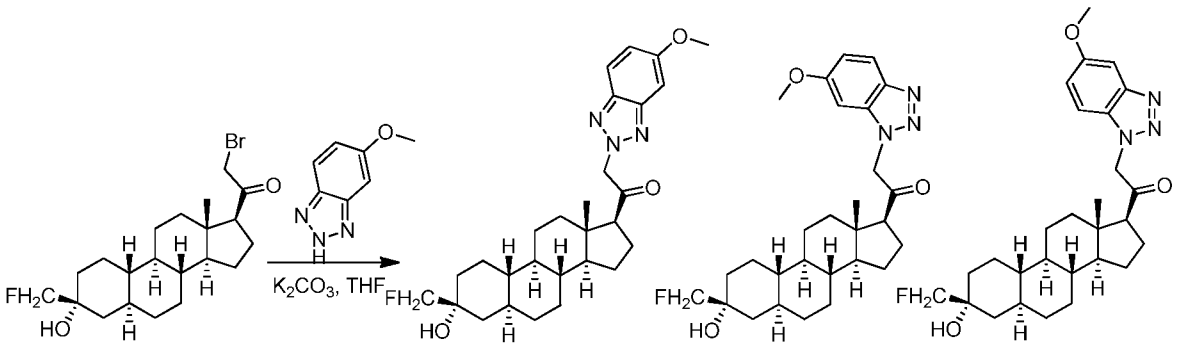
Ejemplo 73. Síntesis del compuesto SG-20



SG **SG-20**

A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,47 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 6-fluoro-2H-indazol (63,9 mg, 0,47 mmol) y el compuesto SG (100 mg, 0,24 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-20 en forma de un sólido de color blanco (28,7 mg, 0,06 mmol, 26,5 %). SG-20: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,94 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 6,89 (1H, td), 5,19 (1H, AB), 5,14 (1H, AB), 4,17 (2H, d), 2,65 (1H, t), 0,72 (3H, s). LCMS: Tr = 2,33 min. m/z = 471,0 $[M+H]^+$.

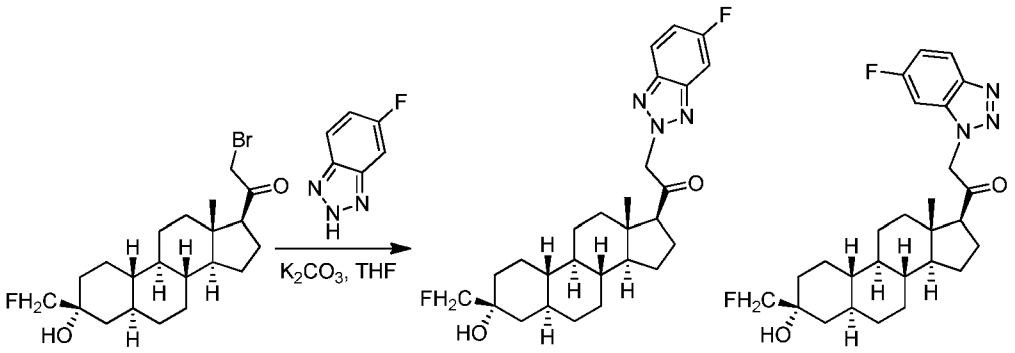
Ejemplo 74. Síntesis de los compuestos SG-21, SG-22 y SG-23 (referencia)



SG **SG-21** **SG-22** **SG-23**

A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,47 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 5-metoxi-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (70,1 mg, 0,47 mmol) y el compuesto SG (100 mg, 0,24 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SG-21 en forma de un sólido de color blanco (12,8 mg, 0,026 mmol, 11,5 %), SG-22 en forma de un sólido de color blanco (25,4 mg, 0,053 mmol, 22,1 %) y SG-23 en forma de un sólido de color blanco (14,5 mg, 0,029 mmol, 12,5 %). SG-21: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,73 (d), 7,08-7,05 (m, 2H), 5,50 (AB), 5,43 (AB), 4,17 (d), 3,88 (3H, s), 2,65 (t), 0,75 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,34 min. m/z = 484,3 $[M+H]^+$. SG-22: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,92 (1H, d), 7,01 (1H, dd), 6,61 (1H, d), 5,35 (1H, AB), 5,30 (1H, AB), 4,17 (2H, d), 3,89 (3H, s), 2,70 (1H, t), 0,74 (3H, s). LCMS: Tr = 2,36 min. m/z = 484,1 $[M+H]^+$. SG-23: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,39 (1H, d), 7,21 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 6,61 (1H, d), 5,37 (1H, AB), 5,35 (1H, AB), 4,17 (2H, d), 3,89 (3H, s), 2,69 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: Tr = 2,36 min. m/z = 484,2 $[M+H]^+$.

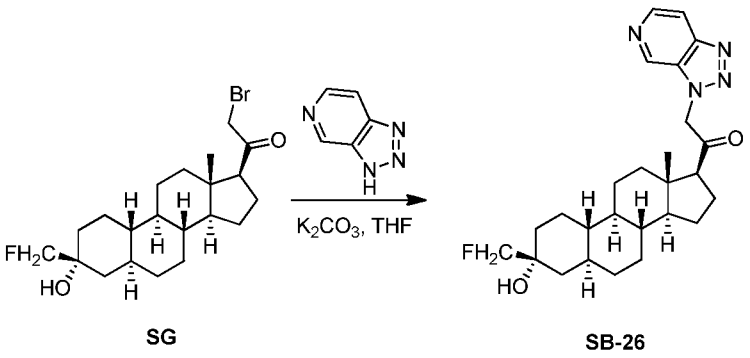
Ejemplo 75. Síntesis de los compuestos SG-24 y SG-25 (referencia)



SG **SG-24** **SG-25**

A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,47 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (64,4 mg, 0,47 mmol) y el compuesto SG (100 mg, 0,24 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SG-24 en forma de un sólido de color blanco (25,6 mg, 0,054 mmol, 22,5 %) y SG-25 en forma de un sólido de color blanco (11,9 mg, 0,025 mmol, 10,4 %). SG-24: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 7,85 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,19 (1H, td), 5,50 (1H, AB), 5,48 (1H, AB), 4,17 (2H, d), 2,66 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: Tr = 2,39 min. m/z = 472,3 $[M+H]^+$. SG-25: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,04 (1H, dd), 8,15 (1H, td), 6,98 (1H, dd), 5,40 (1H, AB), 5,36 (1H, AB), 4,18 (2H, d), 2,72 (1H, t), 0,74 (3H, s). LCMS: Tr = 2,30 min. m/z = 472,3 $[M+H]^+$.

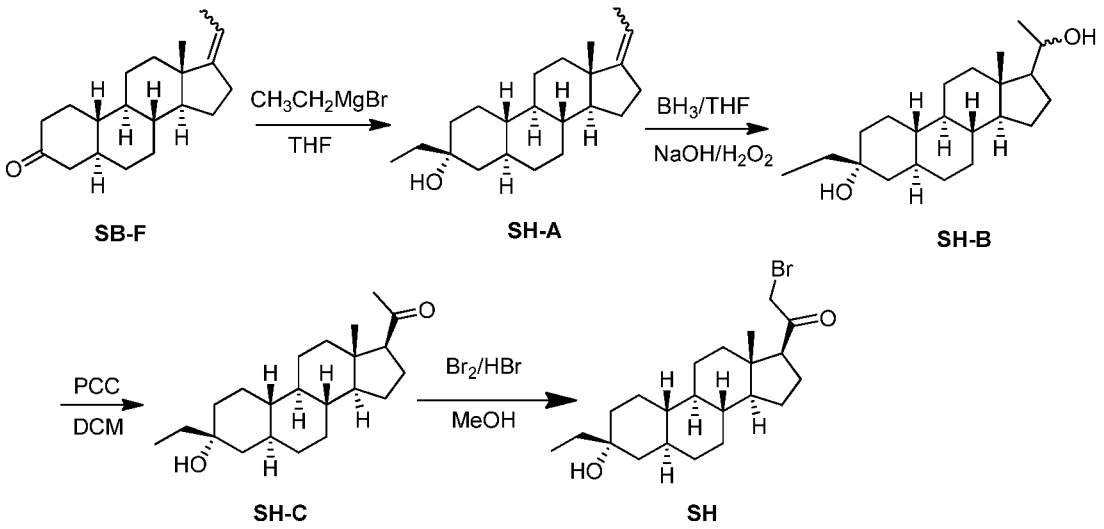
Ejemplo 76. Síntesis del compuesto SB-26 (referencia)



SG **SB-26**

A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,47 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (56,4 mg, 0,47 mmol) y el compuesto SG (100 mg, 0,24 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-26 en forma de un sólido de color blanco (24,5 mg, 0,054 mmol, 22,5 %). SB-26: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 8,96 (1H, d), 8,55 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 5,55 (1H, AB), 5,52 (1H, AB), 4,17 (d, 2H), 2,77 (t), 0,75 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,24 min. m/z = 455,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77. Síntesis del compuesto SH



SB-F **SH-A** **SH-B**

SH-C **SH**

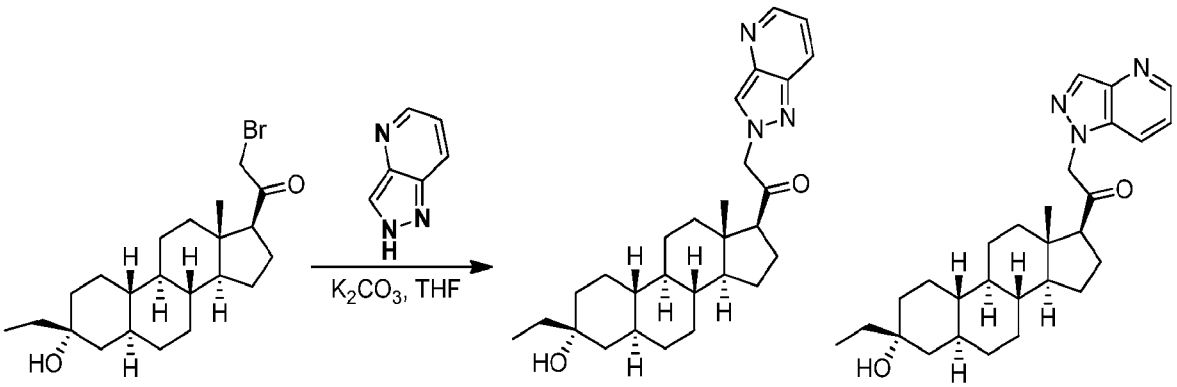
Síntesis del compuesto SH-A. A una solución del reactivo SB-F (4,4 g, 15,38 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (3 M en THF, 51,28 ml) a 0 °C. Después, la solución se calentó lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió una solución sat. de NH_4Cl (20 ml) para interrumpir la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el producto 8 (3,15 g, 10,00 mmol, 64,8 %) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del compuesto SH-B. A una solución del reactivo SH-A (500 mg, 1,58 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió BH_3·THF (1,0 M, 7,23 ml, 7,23 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 25 °C durante una noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml), Se añadió solución 2 M de NaOH (10 ml) seguida de H_2O_2 al 30 % (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto SH-B se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SH-C. A una solución del reactivo SH-B (6,53 g, 19,67 mmol) en DCM anhidro (100 ml) enfriada en un baño de refrigeración de hielo-agua se le añadió en porciones clorocromato de piridinio (8,48 g, 39,34 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después la solución se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el producto SH-B (2,5 g, 7,53 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanco. SH-B: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 2,54 (1H, t), 2,11 (3H, s), 1,42-1,45 (2H, c), 0,91 (3H, t), 0,62 (3H, s).

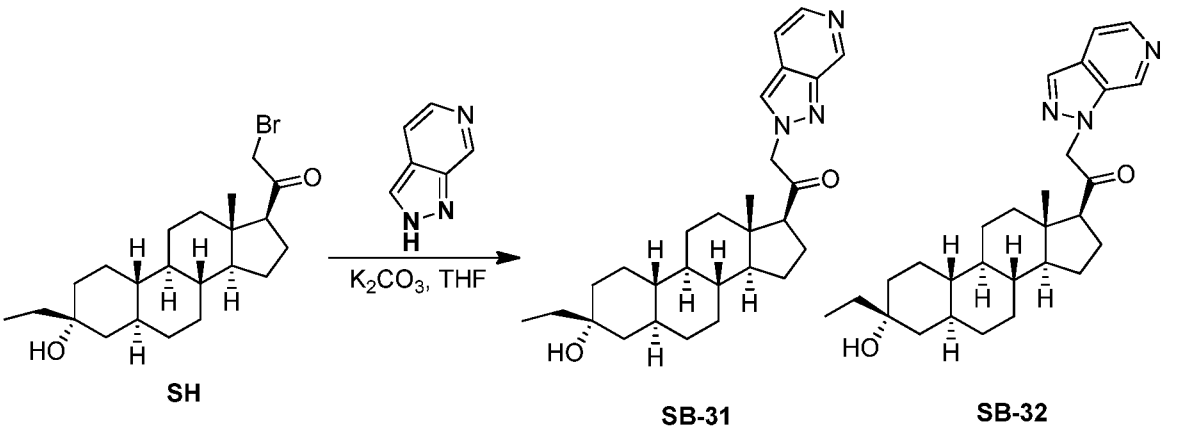
Síntesis del compuesto SH. A una solución del reactivo SH-C (80 mg, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (148 mg, 0,884 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0,077 ml, 1,505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1,5 horas, después la mezcla se vertió en agua enfriada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

Ejemplo 79. Síntesis de los compuestos SB-29 y SB-30



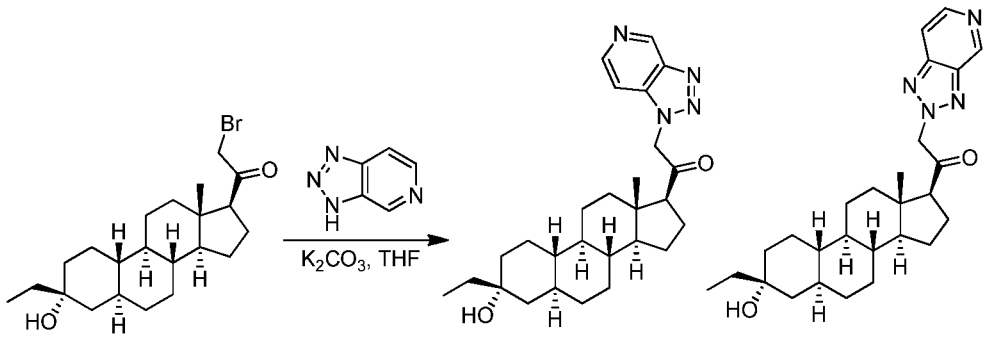
A una solución del reactivo en bruto SH (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 2H-pirazolo[4,3-b]piridina (142 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 mg, 1,2 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-29 (7 mg, 0,015 mmol, Rendimiento = 6,6 %) y SB-30 (9 mg, 0,02 mmol, Rendimiento = 8,3 %) en forma de un sólido de color blanco. SB-29: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,58 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 5,26 (1H, AB), 5,22 (1H, AB), 2,67 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,40 min, *m/z* = 450,2 $[M+H]^+$ SB-30: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,60 (1H, dd), 8,28 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 5,17 (1H, AB), 5,15 (1H, AB), 2,67 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,43 min, *m/z* = 450,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 80. Síntesis de los compuestos SB-31 y SB-32



A una solución del reactivo en bruto SH (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 2H-pirazolo[3,4-c]piridina (143 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 g, 1,2 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h, y después la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-32 (11 mg, 0,09 mmol, Rendimiento = 8,3 %) en forma de un sólido de color blanco. SB-32: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,80 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,67 (1H, d), 5,27 (1H, AB), 5,25 (1H, AB), 2,70 (1H, t), 1,45-1,51 (2H, c), 0,91 (3H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,46 min, *m/z* = 450 $[M+H]^+$

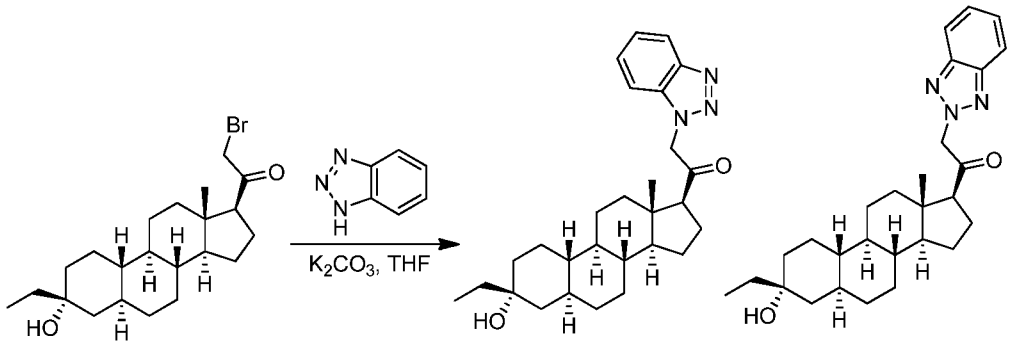
Ejemplo 81. Síntesis de los compuestos SB-33 y SB-34 (referencia)



SH **SB-33** **SB-34**

A una solución del reactivo en bruto SH (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (143 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 g, 1,2 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h, y después la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-33 (7 mg, 0,09 mmol, Rendimiento = 8,3 %) en forma de un sólido de color blanco. SB-34: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,46 (1H, s), 8,47 (1H, d), 7,76 (1H, d), 5,61 (1H, AB), 5,58 (1H, AB), 2,70 (1H, t), 1,27-1,42 (2H, c), 0,91 (3H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,50 min, *m/z* = 451 $[M+H]^+$

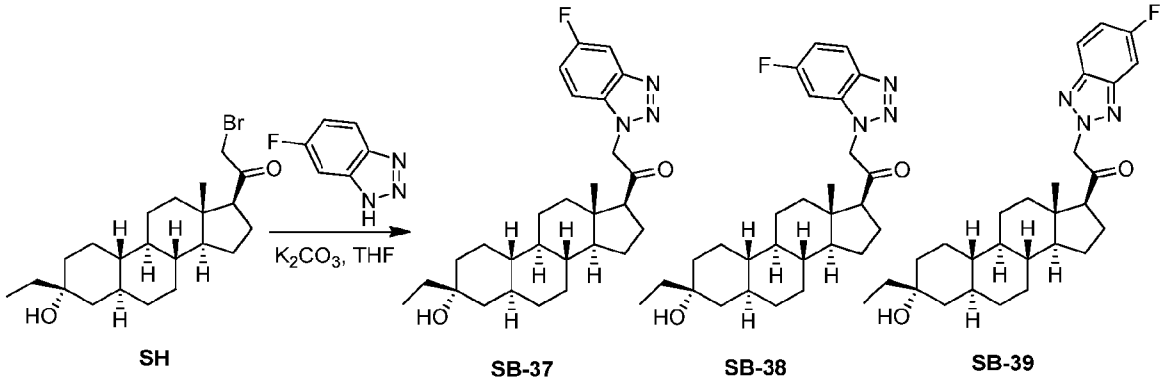
Ejemplo 82. Síntesis de los compuestos SB-35 y SB-36 (referencia)



SH **SB-35** **SB-36**

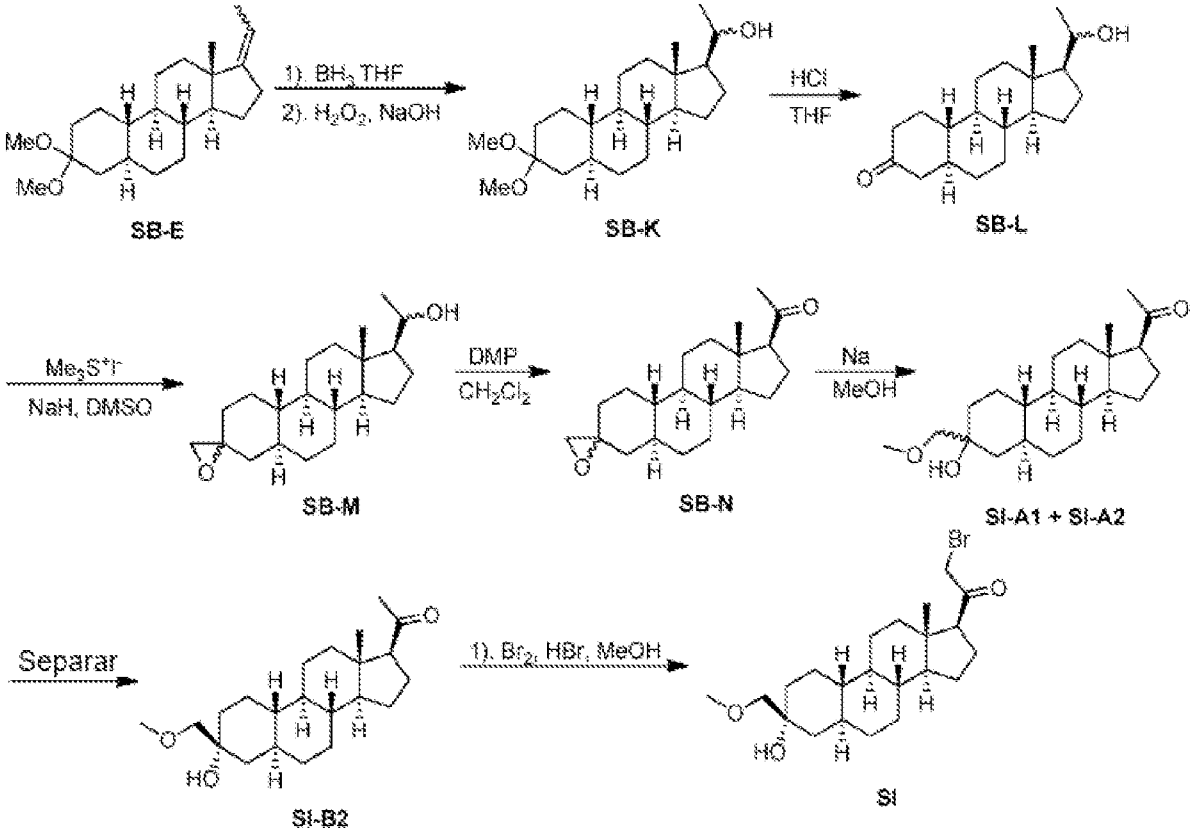
A una solución del reactivo en bruto SH (100 mg, 0,241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (143 mg, 1,2 mmol) seguido de carbonato potásico (170 g, 1,2 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h, y después la solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-35 (15,4 mg, 0,18 mmol, Rendimiento = 16,7 %) y SB-36 (8 mg, 0,09 mmol, Rendimiento = 8,3 %) en forma de un sólido de color blanco. SB-35: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,09 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,38 (1H, t), 7,34 (1H, t), 5,42 (1H, AB), 5,41 (1H, AB), 2,72 (1H, t), 1,45 (2H, c), 0,91 (3H, t), 0,74 (3H, s). LCMS: tr = 2,44 min, *m/z* = 450 $[M+H]^+$ SB-36: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,88 (2H, dd), 7,40 (2H, dd), 5,53 (1H, AB), 5,51 (1H, AB), 2,67 (1H, t), 1,42-1,46 (2H, c), 0,91 (3H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: tr = 2,64 min, *m/z* = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 83. Síntesis de los compuestos SB-37, SB-38 y SB-39 (referencia)



A una suspensión de K_2CO_3 (67 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (68,5 mg, 0,50 mmol) y el compuesto SH (100 mg, 0,24 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-37 en forma de un sólido de color blanco (3,2 mg, 0,007 mmol, 2,9 %), SB-38 en forma de un sólido de color blanco (4,5 mg, 0,010 mmol, 4,0 %) y SB-39 en forma de un sólido de color blanco (10,9 mg, 0,022 mmol, 9,3 %). SB-37: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,70 (1H, d), 7,31-7,28 (2H, m), 5,43 (1H, AB), 5,38 (1H, AB), 2,72 (1H, t), 0,91 (t), 0,73 (3H, s). LCMS: Tr = 2,43 min. m/z = 468,3 $[M+H]^+$. SB-38: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,04 (1H, dd), 7,15 (1H, td), 6,99 (1H, dd), 5,40 (1H, AB), 5,36 (1H, AB), 2,72 (1H, t), 0,91 (t), 0,74 (3H, s). LCMS: Tr = 2,46 min. m/z = 468,3 $[M+H]^+$. SB-39: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,85 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,20 (1H, td), 5,50 (1H, AB), 5,48 (1H, AB), 2,66 (1H, t), 0,91 (t), 0,74 (3H, s). LCMS: Tr = 2,53 min. m/z = 468,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84. Síntesis del compuesto SI



Síntesis del compuesto SB-K. A una solución del compuesto SB-E (5 g, 15 mmol) en THF seco (20 ml) se le añadió complejo de tetrahidrofurano y borano (30 ml de solución 1,0 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió lentamente NaOH acuoso al 10 % (56 ml). La mezcla se enfrió en hielo y se añadió lentamente una solución acuosa al 30 % de HzOz (67 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Los extractos de EtOAc

combinados se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre $MgSO_4$. La filtración y eliminación del disolvente dio el producto en bruto, 3,2 g para la siguiente etapa de la reacción.

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

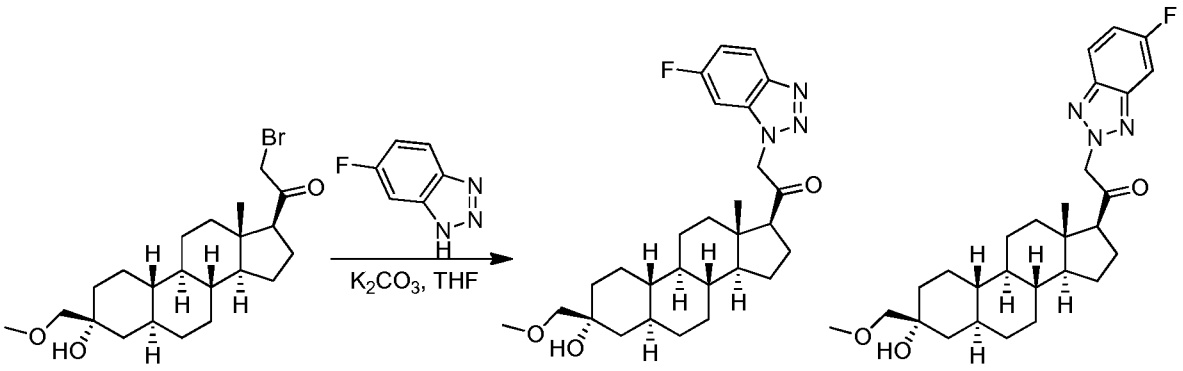
Síntesis del compuesto SB-M. A una solución en agitación de yoduro de trimetilsufonio (6,43 g, 31,5 mmol) en 100 ml de DMSO se le añadió NaH al 60 % en peso (1,26 g, 31,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente (15 °C) durante 1 h, se añadió gota a gota una solución del compuesto SB-L (2,2 g, 7,2 mmol) en 20 ml de DMSO. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con éter (100 ml x 3). Después, las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto 1,6 g para la siguiente etapa de reacción.

Síntesis del compuesto SB-N. El compuesto SB-M (1,6 g, 5 mmol) se disolvió en 60 ml de CH_2Cl_2 saturado con H_2O. (Usando un embudo de decantación, el CH_2Cl_2 se agitó con varios mililitros de H_2O y después se había separado de la capa acuosa). Se añadió DMP (4,2 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente durante 24 h. La solución de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de éter de petróleo/acetato de etilo = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 3,79 mmol, 75 %) en forma de un sólido de color blanco. H^1 RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 2,63 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,63 (s, 3H).

Síntesis de SI-A1 y SI-A2. El compuesto SB-N (1,2 g, 3,8 mmol) se disolvió en metanol seco (250 ml) y se añadió Na (262 mg, 11,4 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 16 h. El metanol se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H_2O (3 × 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El compuesto diana en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para dar SI-A1 (300 mg, 25 %), SI-A2 (300 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. SI-A1, 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 3,39 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 2,54 (t, 1H), 2,11 (s, 3H), 0,61 (s, 3H). SI-A2, 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 3,39 (s, 5H), 3,37 (s, 2H), 2,52 (t, 1H), 2,11 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SI. Una solución de SI-B2 (50 mg, 0,14 mmol) en MeOH se trató con 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (6 gotas). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se vertió en hielo-agua. La mezcla se extrajo con AE (50 ml) y se secó mediante filtración sobre sulfato sódico.

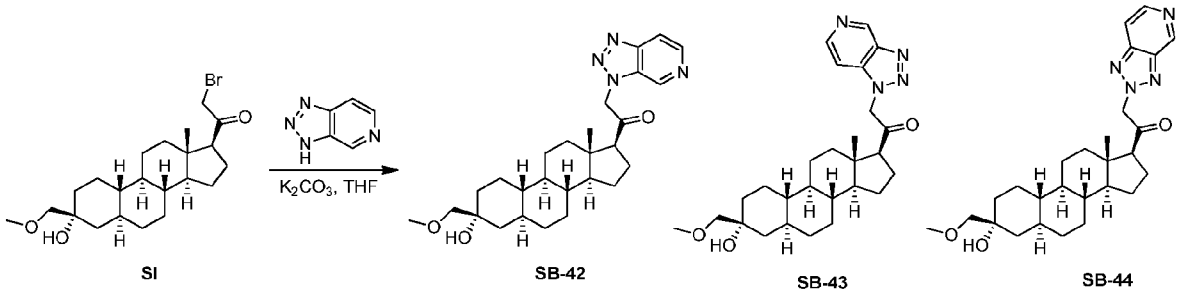
Ejemplo 85. Síntesis de los compuestos SB-40 y SB-41 (referencia)



SI **SB-40** **SB-41**

A una suspensión de K_2CO_3 (67 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (68,5 mg, 0,50 mmol) y el compuesto SI (100 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-40 en forma de un sólido de color blanco (12,3 mg, 0,025 mmol, 11,1 %) y SB-41 en forma de un sólido de color blanco (16,2 mg, 0,033 mmol, 14,6 %). SB-40: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,04 (1H, dd), 7,15 (1H, td), 6,98 (1H, dd), 5,40 (1H, AB), 5,35 (1H, AB), 3,39 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,73 (1H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: Tr = 2,33 min. m/z = 484,3 $[M+H]^+$. SB-41: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,85 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,20 (1H, td), 5,50 (1H, AB), 5,48 (1H, AB), 3,39 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,67 (1H, t), 0,75 (3H, s). LCMS: Tr = 2,42 min. m/z = 484,3 $[M+H]^+$.

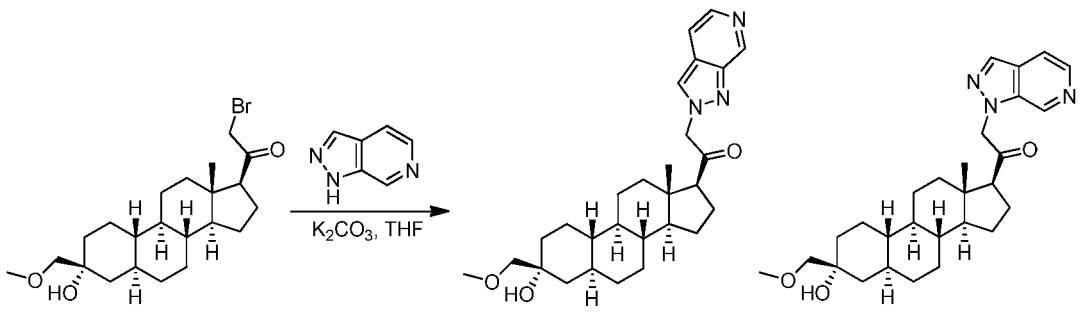
Ejemplo 86. Síntesis de los compuestos SB-42, SB-43 y SB-44 (referencia)



SI SB-42 SB-43 SB-44

A una solución del reactivo en bruto SI (367,9 mg, 0,861 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (7,5 ml) se le añadió 1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridina (206,8 mg, 1,722 mmol) seguido de carbonato potásico (238 mg, 1,722 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante dos horas, y después la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar las fracciones 1, 2 y 3. La fracción 1 no era el producto deseado que se enumeró primero basándose en los datos de ^{1}H RMN y NOESY sino un subproducto con estructura desconocida. La fracción 2 era el producto deseado SB-43 (30 mg, 0,0643 mmol, Rendimiento = 7,5 % (2 etapas)). La fracción 3 era el producto deseado SB-44 (39,3 mg, 0,0842 mmol, Rendimiento = 9,8 % (2 etapas)). Todos los productos eran sólidos de color blanco. Compuesto SB-43: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,50 (1H, s), 8,58 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 5,49 (1H, AB), 5,42 (1H, AB), 3,40 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,76 (1H, t), 0,73 (3H, s). LC-MS: tr = 2,14 min, m/z = 467,2 $[M+H]^+$ Compuesto SB-44: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,46 (1H, s), 8,47 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 5,61 (1H, AB), 5,58 (1H, AB), 3,40 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,71 (1H, t), 0,76 (3H, s). LC-MS: tr = 2,22 min, m/z = 467,3 $[M+H]^+$

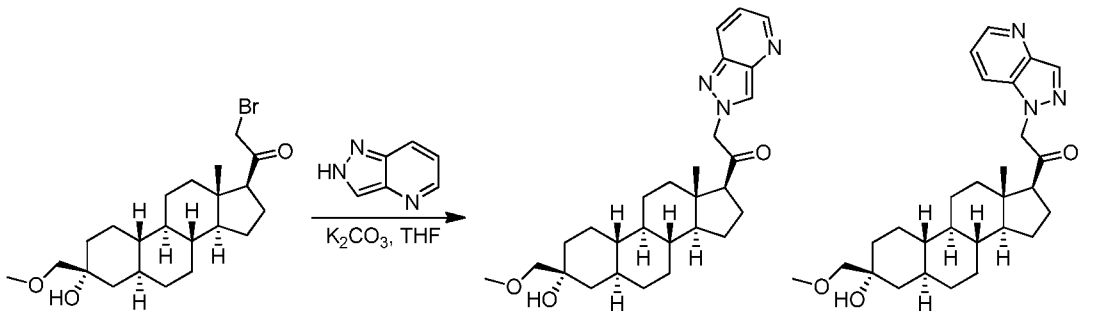
Ejemplo 87. Síntesis de los compuestos SB-45 y SB-46



SI SB-45 SB-46

A una solución del reactivo en bruto SI (245,3 mg, 0,573 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazolo[3,4-c]piridina (137 mg, 1,148 mmol) seguido de carbonato potásico (159 mg, 1,148 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante 2 horas, y después la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-45 (5 mg, 0,011 mmol, Rendimiento = 1,9 % (2 etapas)) y el producto SB-46 (21,7 mg, 0,0466 mmol, Rendimiento = 8,2 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SB-45: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,26 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,99 (1H, s), 7,53 (1H, d), 5,32 (1H, AB), 5,24 (1H, AB), 3,39 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,69 (1H, t), 0,72 (3H, s). LC-MS: tr = 2,22 min, m/z = 466,2 $[M+H]^+$ Compuesto SB-46: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,80 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 5,27 (1H, AB), 5,25 (1H, AB), 3,40 (3H, s), 3,20 (2H, s), 2,70 (1H, t), 0,73 (3H, s). LC-MS: tr = 2,29 min, m/z = 466,2 $[M+H]^+$

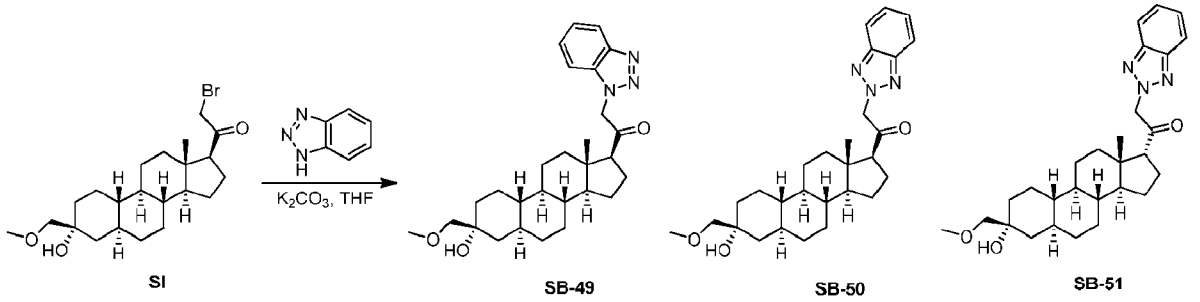
Ejemplo 88. Síntesis de los compuestos SB-47 y SB-48



SI SB-47 SB-48

A una solución del reactivo en bruto SI (245,3 mg, 0,574 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió 1H-pirazolo[4,3-b]piridina (137 mg, 1,148 mmol) seguido de carbonato potásico (159 mg, 1,148 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente durante una noche, y después la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el producto SB-47 (18,3 mg, 0,0393 mmol, Rendimiento = 6,8 % (2 etapas)) y el producto SB-48 (57,1 mg, 0,213 mmol, Rendimiento = 21 % (2 etapas)) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Compuesto SB-47: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,59 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 5,27 (1H, AB), 5,21 (1H, AB), 3,39 (3H, s), 3,19 (2H, s), 2,67 (1H, t), 0,73 (3H, s). LC-MS: tr = 2,15 min, m/z = 466,4 $[M+H]^+$ Compuesto SB-48: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,60 (1H, dd), 8,28 (1H, s), 7,59 (1H, t), 7,31 (1H, dd), 5,18 (1H, t), 5,15 (1H, AB), 3,39 (3H, s), 3,19 (2H, s), 2,68 (1H, t), 0,72 (3H, s). LC-MS: tr = 2,19 min, m/z = 466,4 $[M+H]^+$

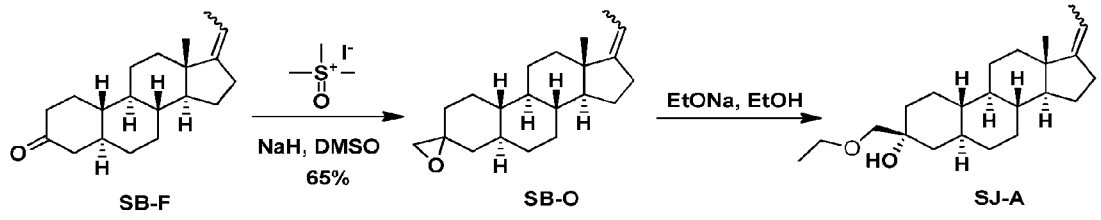
Ejemplo 89. Síntesis de los compuestos SB-49, SB-50 y SB-51 (referencia)



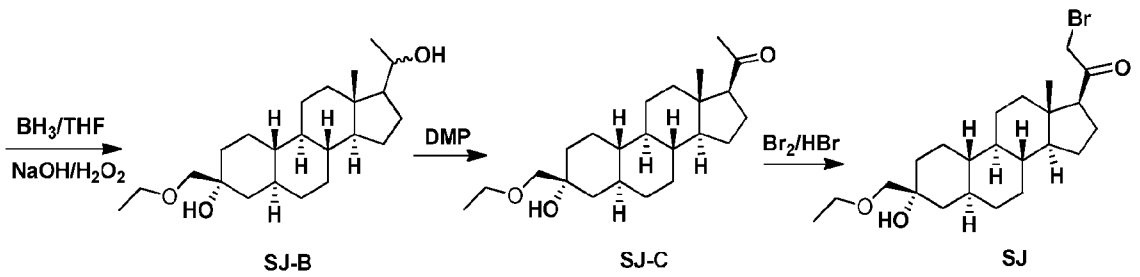
SI SB-49 SB-50 SB-51

A una solución del reactivo en bruto SI (245,3 mg, 0,574 mmol, cantidad teórica) en THF anhidro (5 ml) se le añadió benzotriazol (342 mg, 2,87 mmol) seguido de carbonato potásico (397 mg, 2,87 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante una noche. Después, la solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 × 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar la fracción 1 y la fracción 2. La fracción 1 era el producto deseado SB-49 (35,9 mg, 0,0771 mmol, rendimiento global en dos etapas = 13,4 %) en forma de un sólido de color blanco. La fracción 2 se purificó adicionalmente por HPLC prep. quiral para proporcionar el producto deseado SB-50 (5,9 mg, 0,0127 mmol, rendimiento global en dos etapas = 2,2 %) y el subproducto SB-51 (4,0 mg, 0,00859 mmol, rendimiento global en dos etapas = 1,5 %) en forma de un sólido de color blanco. Compuesto SB-49: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,08 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,34 (1H, d), 5,43 (1H, AB), 5,40 (1H, AB), 3,39 (3H, s), 3,19 (2H, s), 2,72 (1H, t), 0,74 (3H, s). LC-MS: tr = 2,37 min, m/z = 466,3 $[M+H]^+$ Compuesto SB-50: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,88 (2H, dd), 7,39 (2H, dd), 5,54 (1H, AB), 5,51 (1H, AB), 3,39 (3H, s), 3,19 (2H, s), 2,67 (1H, t), 0,75 (3H, s). LC-MS: tr = 2,50 min, m/z = 466,2 $[M+H]^+$ Compuesto SB-51: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7,89 (2H, dd), 7,40 (2H, dd), 5,56 (1H, AB), 5,48 (1H, AB), 3,38 (3H, s), 3,18 (2H, s), 2,74 (1H, dd), 0,92 (3H, s). LC-MS: tr = 2,48 min, m/z = 466,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 90. Síntesis del compuesto SJ



SB-F SB-O SJ-A



Síntesis del compuesto SB-O. A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (8,1 g, 36,9 mmol) en 100 ml de DMSO se le añadió NaH (60 %; 1,26 g, 31,5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión del compuesto SB-F (2,2 g, 7,2 mmol) en DMSO (20 ml). La mezcla se agitó durante otras 2,5 h, después se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con éter (100 ml × 3). Después, las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto SB-O (2,2 g). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

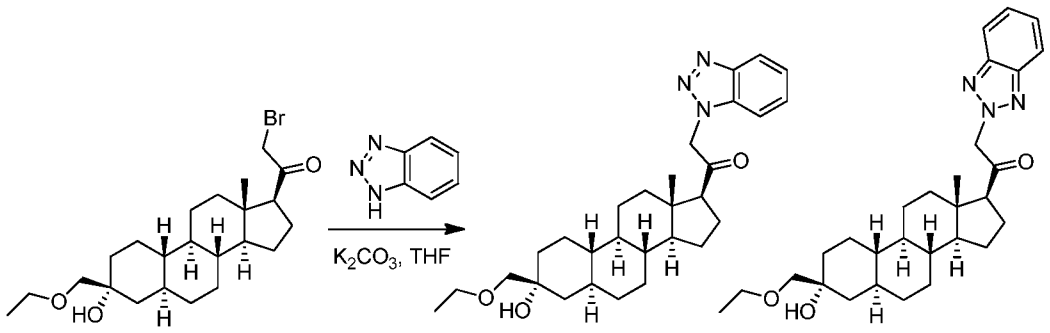
Síntesis del compuesto SJ-A. El compuesto SB-O (2,2 g, 7,3 mmol) se disolvió en metanol seco (250 ml) y se añadió Na (672 mg, 29,2 mmol). La solución se agitó a reflujo durante 6 h. El metanol se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H_2O (3 × 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El compuesto diana en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) y se concentró para dar SJ-A (1,8 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 5,03-5,01 (m, 1H), 3,43 (c, 2H), 3,13 (s, 2H), 0,80 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SJ-B. A una solución del compuesto SJ-A (1,8 g, 5,2 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (20 ml de una solución 1,0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (10 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H_2O_2 (12 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto en bruto SJ-B (1,8 g, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de SJ-C. A una solución del compuesto en bruto SJ-B (1,8 g, 5,2 mmol) disuelta en 60 ml de diclorometano saturado con H_2O (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de H_2O y después se había separado de la capa de agua) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (4,4 g, 10,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para proporcionar SJ-C (1 g, 2,8 mmol, 56 % para dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), 3,52 (c, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,20 (t, 3H), 0,61 (s, 3H). LCMS: Tr = 7,25 min. m/z = 345,1 $[M-17]^+$.

Síntesis del compuesto SJ. A una solución del compuesto SJ-C (600 mg, 1,65 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadieron 5 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (264 mg, 1,65 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto en bruto SJ (600 mg, 100 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Tr = 7,25 min. m/z = 463,1 $[M+Na]^+$.

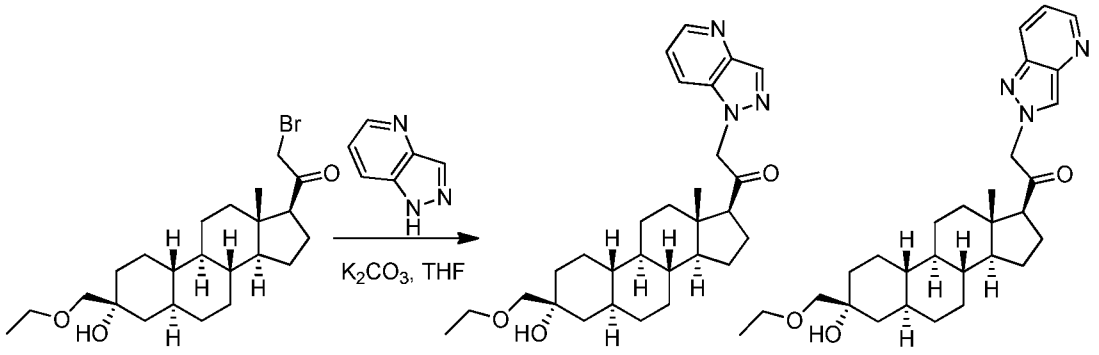
Ejemplo 91. Síntesis de los compuestos SB-52 y SB-53 (referencia)



SJ **SB-52** **SB-53**

A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,46 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 1H-Benzotriazol (55 mg, 0,46 mmol) y el compuesto SJ (100 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-52 en forma de un sólido de color blanco (21,8 mg, 0,045 mmol, 19,6 %) y SB-53 en forma de un sólido de color blanco (9,7 mg, 0,020 mmol, 8,7 %). SB-52: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,08 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,44 (AB, 1H), 5,40 (AB, 1H), 3,53 (c, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,72 (t, 1H), 1,21 (t, 3H), 0,74 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,43 min. m/z = 480,4 $[M+H]^+$. SB-53: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,88 (dd, 2H), 7,39 (dd, 2H), 5,55 (AB, 1H), 5,49 (AB, 1H), 3,53 (c, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,37 (t, 1H), 1,20 (t, 3H), 0,76 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,55 min. m/z = 480,4 $[M+H]^+$.

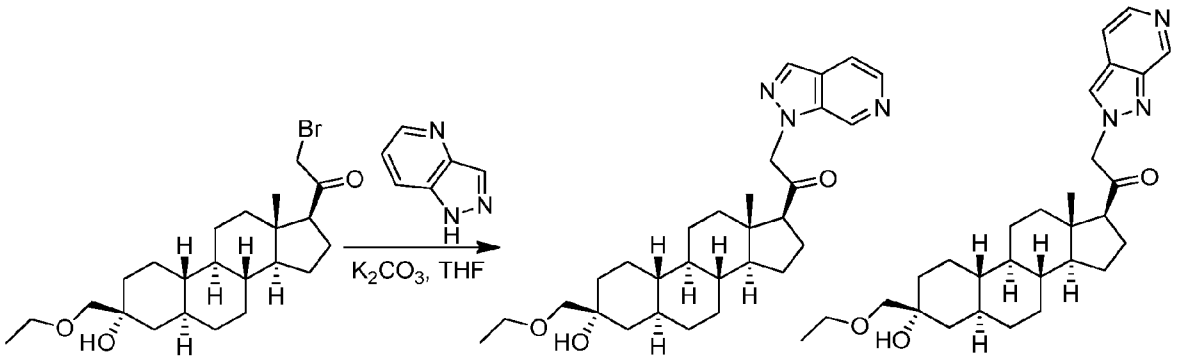
Ejemplo 92. Síntesis de los compuestos SB-54 y SB-55



SJ **SB-54** **SB-55**

A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,46 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 1H-pirazolo[4,3-b]piridina (55 mg, 0,46 mmol) y el compuesto SJ (100 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-54 en forma de un sólido de color blanco (23,1 mg, 0,048 mmol, 20,1 %) y SB-55 en forma de un sólido de color blanco (8,1 mg, 0,017 mmol, 7,3 %). SB-54: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,60 (1H, dd), 8,28 (1H, s), 7,59 (1H, t), 7,31 (1H, dd), 5,17 (1H, t), 5,15 (1H, AB), 3,53 (2H, c), 3,22 (2H, s), 2,68 (1H, t), 1,21 (3H, t), 0,72 (3H, s). LCMS: Tr = 2,32 min. m/z = 480,4 $[M+H]^+$. SB-55: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 8,58 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,22 (1H, dd), 5,27 (1H, AB), 5,21 (1H, AB), 3,53 (2H, c), 3,22 (2H, s), 2,67 (1H, t), 1,21 (3H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: Tr = 2,27 min. m/z = 480,4 $[M+H]^+$.

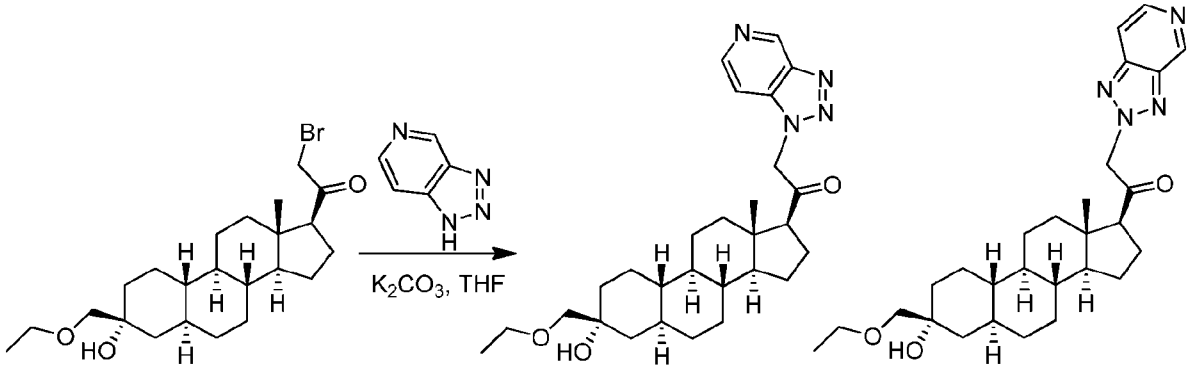
Ejemplo 93. Síntesis de los compuestos SB-56 y SB-57



SJ **SB-56** **SB-57**

A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,46 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 1H-pirazolo [4,3-b]piridina (55 mg, 0,46 mmol) y el compuesto SJ (100 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-56 en forma de un sólido de color blanco (10,8 mg, 0,023 mmol, 10,0 %) y SB-57 en forma de un sólido de color blanco (28,1 mg, 0,059 mmol, 25,5 %). SB-56: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,80 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,64 (1H, dd), 5,27 (1H, AB), 5,25 (1H, AB), 3,53 (2H, c), 3,22 (2H, s), 2,70 (1H, t), 1,21 (3H, t), 0,73 (3H, s). LCMS: Tr = 2,43 min. m/z = 480,2 $[M+H]^+$. SB-57: ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 9,26 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,98 (1H, s), 7,53 (1H, d), 5,32 (1H, AB), 3,53 (2H, c), 3,22 (2H, s), 2,68 (1H, t), 1,21 (3H, t), 0,72 (3H, s). LCMS: Tr = 2,23 min. m/z = 480,3 $[M+H]^+$.

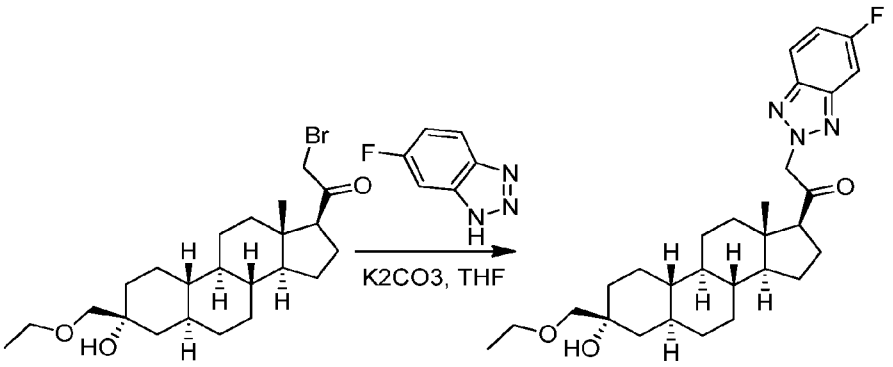
Ejemplo 94. Síntesis de los compuestos SB-58 y SB-59 (referencia)



SJ **SB-58** **SB-59**

A una suspensión de K_2CO_3 (63 mg, 0,46 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (55 mg, 0,46 mmol) y el compuesto SJ (100 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto SB-58 en forma de un sólido de color blanco (11,3 mg, 0,024 mmol, 10,2 %) y SB-59 en forma de un sólido de color blanco (20,1 mg, 0,042 mmol, 18,2 %). SB-58: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,50 (1H, s), 8,58 (1H, d), 7,29 (1H, dd), 5,48 (1H, AB), 5,42 (1H, AB), 3,53 (2H, c), 3,22 (2H, s), 2,68 (1H, t), 1,14 (3H, t), 0,67 (3H, s). LCMS: Tr = 2,37 min. m/z = 481,2 $[M+H]^+$. SB-59: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,46 (1H, d), 8,47 (1H, d), 7,76 (1H, dd), 5,60 (1H, AB), 5,58 (1H, AB), 3,53 (2H, c), 3,22 (2H, s), 2,70 (1H, t), 1,21 (3H, t), 0,76 (3H, s). LCMS: Tr = 2,28 min. m/z = 481,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95. Síntesis del compuesto SB-60 (referencia)



SJ **SB-60**

A una suspensión de K_2CO_3 (67 mg, 0,50 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 5-fluoro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (68,5 mg, 0,50 mmol) y el compuesto SJ (100 mg, 0,25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar SB-60 en forma de un sólido de color blanco (5,9 mg, 0,012 mmol, 4,8 %). SB-60: ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ (ppm): 7,86 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 7,20 (1H, td), 5,50 (1H, AB), 5,48 (1H, AB), 3,53 (c), 3,22 (s, 2H), 2,67 (t), 1,21 (t), 0,75 (s, 3H). LCMS: Tr = 2,51 min. m/z = 498,3 $[M+H]^+$.

Métodos de ensayo

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

Inhibición de esteroide de la unión de TBPS

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

En resumen, las cortezas se retiran rápidamente después de la decapitación de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con dióxido de carbono (200-250 g). Las cortezas se homogeneizan en 10 volúmenes de sacarosa 0,32 M enfriada en hielo usando un homogeneizador de vidrio/teflón y se centrifugan a 1500 × g durante 10 min a 4 °C. Los sobrenadantes resultantes se centrifugan a 10.000 × g durante 20 min a 4 °C para obtener los gránulos de P2. Los gránulos de P2 se vuelven a suspender en NaCl 200 mM/Na-K 50 mM con tampón fosfato, pH 7,4 y se centrifugan a 10.000 × g durante 10 min a 4 °C. Este procedimiento de lavado se repite dos veces y los gránulos se vuelven a suspender en 10 volúmenes de tampón. Se incuban alícuotas (100 µl) de las suspensiones de las membranas con [^{35}S]-TBPS 3 nM y 5 µl de alícuotas de fármaco de ensayo disueltas en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (final 0,5 %) en presencia de 5 µM de GABA. La incubación se lleva a un volumen final de 1,0 ml con tampón. Se determina la unión no específica en presencia de TBPS 2 µM sin marcar y varía de 15 a 25 %. Después de una incubación de 90 min a temperatura ambiente, los ensayos se terminan por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell n.º 32) usando un recolector de células (Brandel) y aclarando tres veces con tampón enfriado con hielo. La radiactividad del filtro se mide por espectrometría de centelleo líquido. El ajuste de la curva no lineal de los datos totales para cada medicamento promediado para cada concentración se realiza utilizando Prism (GraphPad). Los datos se ajustan a un modelo de inhibición parcial en vez de a un modelo de inhibición total si la suma de los cuadrados es significativamente menor según el ensayo F. De manera similar, los datos se ajustan a un modelo de inhibición de dos componentes en vez de a un modelo de inhibición de un componente si la suma de los cuadrados es significativamente menor según en ensayo F. La concentración del compuesto de ensayo que produce el 50 % de inhibición (CI_{50}) de la unión específica y el grado máximo de inhibición (Imáx) se determinan para los experimentos individuales con el mismo modelo usado para los datos totales y después se calculan las medias ± ETM de los experimentos individuales. La picrotoxina sirve como control positivo para estos estudios, ya que se ha demostrado que inhibe fuertemente la unión a TBPS.

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

La electrofisiología de pinzamiento de parche de los receptores recombinantes $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y $\alpha_4\beta3\delta$ de $GABA_A$

La electrofisiología celular se usa para medir las propiedades farmacológicas de nuestros moduladores del receptor de $GABA_A$ en sistemas celulares heterólogos. Cada compuesto se ensaya para determinar su capacidad para afectar

a las corrientes mediadas por GABA a una dosis agonista submáxima (CE_{20} de GABA = 2 µM). Se transfectan células LTK de forma estable con las subunidades del receptor de GABA $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y las células CHO se transfectan de forma transitoria con las subunidades $\alpha\beta3\delta$ mediante el método con lipofectamina. Las células se transfirieron a una confluencia de aproximadamente el 50 al 80 % y se sembraron sobre placas de cultivo estériles de 35 mm que contenían 2 ml de medio de cultivo completo sin antibióticos ni antimicóticos. Los grupos confluentes de células están acoplados eléctricamente (Pritchett *et al.*, 1988). Debido a que las respuestas en células distantes no tienen fijación de voltaje adecuada y debido a las incertidumbres acerca del alcance del acoplamiento (Verdoom *et al.*, 1990), las células se cultivaron a una densidad que permite el registro de células individuales (sin conexiones visibles a otras células).

Todas las corrientes de células se midieron con amplificadores HEKA EPC-10 usando el software PatchMaster o usando la plataforma QPatch de alto rendimiento (Sophion). La solución de baño para todos los experimentos contenía (en mM): NaCl 137 mM, KCl 4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM, D-Glucosa 10 mM, pH (NaOH) 7,4. En algunos casos también se añadió un 0,005 % de cremofor. La solución intracelular (pipeta) contenía: KCl 130 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Mg-ATP 5 mM, HEPES 10 mM, EGTA 5 mM, pH 7,2. Durante los experimentos, las células y las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente (19 °C - 30 °C). Para los registros de pinza de parche manual, las placas de cultivo celular se colocaron en el soporte de placa del microscopio y se perfundieron de forma continua con solución de baño (1 ml/min). Después de la formación de un sello Gigaohm entre los electrodos del parche y la célula (intervalo de resistencia de la pipeta: de 2,5 MΩ a 6,0 MΩ; intervalo de resistencia del sello: >1 GΩ) la membrana celular a través de la punta de la pipeta se rompió para asegurar el acceso eléctrico al interior de la célula (configuración de parche de célula completa). Para los experimentos que usan el sistema QPatch, las células se transfirieron en forma de suspensión al sistema QPatch en la solución de baño y se realizaron registros automáticos de células enteras.

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

Tabla 1. Evaluación por unión a TBPS de los compuestos ejemplares

Entrada	Compuesto	CI50 de TBPS (nM)
1.	SA-1	B
2.	SA-2	A
3.	SA-4	A
4.	SA-3	B
5.	SA-7	B
6.	SA-8	B
7.	SA-6	B
8.	SA-5	B
9.	SA-16	B
10.	SA-17	B
11.	SA-18	B
12.	SA-19	B
13.	SA-21	B
14.	SA-23	B
15.	SA-11	A
16.	SA-12	B
17.	SA-20	B
18.	SA-22	B
19.	SA-13	B
20.	SA-14	A
21.	SA-15	A
22.	SA-10	B
23.	SA-54	B
24.	SA-40	B
25.	SA-39	A

(continuación)

Entrada	Compuesto	CI50 de TBPS (nM)
26.	SB-49	B
27.	SB-50	B
28.	SA-55	A
29.	SA-83	C
30.	SA-84	C
31.	SA-56	B
32.	SA-57	A
33.	SA-58	A
34.	SB-1	C
35.	SB-2	C
36.	SB-12	D
37.	SB-13	C
38.	SB-14	E
39.	SB-15	B
40.	SA-91	D
41.	SB-17	E
42.	SB-45	B
43.	SB-46	C
44.	SB-53	E
45.	SB-56	E
46.	SB-35	E
47.	SA-31	E
48.	SA-100	D
49.	SG-21	D
50.	SG-23	D
51.	SB-26	E
52.	SA-70	C
53.	SA-71	C
54.	SG-25	E
55.	SB-41	E
56.	SB-39	D
57.	SA-102	E
58.	SA-103	E
59.	SA-120	E
60.	SA-121	E
61.	SB-60	E
62.	SB-37	E
63.	SB-38	E
64.	SA-53	B
65.	SA-87	D
66.	SA-88	D
67.	SB-40	D
68.	SA-126	D
69.	SA-127	D
70.	SA-128	C
71.	SA-107	E
72.	SA-108	E
73.	SA-105	B
74.	SA-106	D

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

Tabla 2. Evaluación bioquímica de los compuestos ejemplares sobre GABA alfa-1.

Entrada	Compuesto	CE_{50} de GABAa alfa1 (α1β2γ2) (nM)	Emáx de GABAa alfa1 (α1β2γ2) (%)
1.	SA-1	C	b
2.	SA-2	C	a
3.	SA-4	D	b
4.	SA-3	D	b
5.	SA-8	D	a
6.	SA-6	E	b
7.	SA-5	D	b
8.	SA-18	E	b
9.	SA-19	E	b

La evaluación bioquímica de los compuestos ejemplares sobre GABA alfa-1 se muestra en la tabla 2. Para la tabla 2, la columna "CE50 de GABAa alfa1 (α1β2γ2) (nM)": "A" indica una CE50 <100 nM, "B" indica una CE50 de 100 nM a menos de o igual a 500 nM, "C" indica una CE50 de >500 nM a menos de o igual a 1000 nM, "D" indica una CE50 de >1000 nM a menos de o igual a 2000 nM y "E" indica CE50 >2000 nM. La columna "Emáx de GABAa alfa1 (α1β2γ2) (%)": "a" indica Emáx de 0-500 %; "b" indica Emáx de 500-1000 %; "c" indica Emáx de >1000 %.

Tabla 3. Evaluación bioquímica de los compuestos ejemplares sobre GABA alfa-1.

Entrada		α1β2γ2 GABA Qpatch en Ltk (eficacia a 10 µm)	Parche manual de α 4β3δ GABA en CHO (eficacia a 10 µM)
1.	SA-1	C	D
2.	SA-2	B	C
3.	SA-4	C	B
4.	SA-3	C	D
5.	SA-7	B	B
6.	SA-8	B	D
7.	SA-6	C	B
8.	SA-5	C	D
9.	SA-16	C	B
10.	SA-17	B	D
11.	SA-18	C	C
12.	SA-19	B	D
13.	SA-9	B	D
14.	SA-20	C	C
15.	SA-21	B	D
16.	SA-22	C	B
17.	SA-23	C	D
18.	SA-11	C	B
19.	SA-12	B	D
20.	SA-13	C	D
21.	SA-14	C	B
22.	SA-15	C	D
23.	SA-10	C	D
24.	SA-54	C	D
25.	SA-40	B	D
26.	SA-39	B	D
27.	SA-41	C	B
28.	SB-49	B	D
29.	SB-50	A	B
30.	SA-55	B	D
31.	SA-83	B	B
32.	SA-84	B	D
33.	SA-56	B	D
34.	SA-57	C	B
35.	SA-58	C	D
36.	SB-1	B	D

(continuación)

Entrada		α1β2γ2 GABA Qpatch en Ltk (eficacia a 10 µm)	Parche manual de α 4β3δ GABA en CHO (eficacia a 10 µM)
37.	SB-2	C	D
38.	SB-12	B	D
39.	SB-13	B	D
40.	SB-14	A	D
41.	SB-15	B	B
42.	SB-4	C	C
43.	SB-5	B	D
44.	SA-42	B	D
45.	SA-43	B	D
46.	SA-44	B	B
47.	SA-45	C	D
48.	SA-46	C	D
49.	SA-79	C	D
50.	SA-80	C	C
51.	SA-90	A	D
52.	SA-92	B	D
53.	SB-16	B	D
54.	SB-17	A	D
55.	SB-43	B	D
56.	SB-44	C	D
57.	SA-82	C	B
58.	SA-81	C	D
59.	SA-115	C	D
60.	SA-116	C	D
61.	SA-117	C	D
62.	SB-7	B	D
63.	SB-8	C	B
64.	SA-47	C	D
65.	SA-48	C	D
66.	SA-49	C	C
67.	SA-93	C	D
68.	SA-94	B	D
69.	SA-37	C	D
70.	SA-38	C	D
71.	SB-9	C	B
72.	SB-10	B	D
73.	SB-45	B	B
74.	SB-46	B	D
75.	SB-52	B	D
76.	SB-53	A	D
77.	SB-47	C	D
78.	SB-48	C	D
79.	SB-29	B	D
80.	SB-30	B	D
81.	SA-110	C	D
82.	SA-111	C	D
83.	SB-32	B	D
84.	SB-34	C	D
85.	SB-36	B	D
86.	SB-54	B	D
87.	SB-56	A	D
88.	SB-55	A	D
89.	SB-35	A	D
90.	SB-18	C	D
91.	SB-19	B	D

(continuación)

Entrada		α1β2γ2 GABA Qpatch en Ltk (eficacia a 10 µm)	Parche manual de α 4β3δ GABA en CHO (eficacia a 10 µM)
92.	SA-118	C	D
93.	SA-119	C	D
94.	SA-112	B	D
95.	SA-113	B	D
96.	SA-114	C	D
97.	SA-58	B	D
98.	SA-96	B	D
99.	SA-97	C	D
100.	SA-123	B	D
101.	SA-124	B	D
102.	SA-125	C	B
103.	SA-24	B	B
104.	SA-25	C	D
105.	SA-26	C	B
106.	SA-27	C	D
107.	SB-57	B	D
108.	SA-28	B	B
109.	SA-29	B	D
110.	SA-30	C	C
111.	SA-99	C	D
112.	SA-85	C	D
113.	SA-86	B	D
114.	SA-62	B	D
115.	SA-61	B	D
116.	SA-63	B	B
117.	SA-32	C	C
118.	SA-33	B	D
119.	SG-21	A	D
120.	SB-59	B	D
121.	SG-20	B	B
122.	SA-35	B	C
123.	SA-36	C	D
124.	SA-73	B	D
125.	SA-74	B	D
126.	SA-75	B	D
127.	SG-22	B	D
128.	SG-23	A	D
129.	SB-26	A	D
130.	SA-76	C	D
131.	SA-77	C	D
132.	SA-78	B	B
133.	SA-64	B	D
134.	SA-65	C	D
135.	SA-66	C	C
136.	SA-67	C	D
137.	SA-69	B	B
138.	SB-11	B	D
139.	SG-24	B	D
140.	SA-72	C	D
141.	SB-41	A	D
142.	SB-39	A	D
143.	SA-51	C	D
144.	SA-104	B	D
145.	SA-122	B	D
146.	SB-60	A	D

(continuación)

Entrada		α1β2γ2 GABA Qpatch en Ltk (eficacia a 10 µm)	Parche manual de α 4β3δ GABA en CHO (eficacia a 10 µM)
147.	SA-89	B	D
148.	SA-105	C	D

Para la tabla 3: La evaluación bioquímica de los compuestos ejemplares sobre GABA alfa-1 y alfa-4 se muestra en la tabla 3. Para la tabla 3. % de eficacia de receptores de GABAA α β2γ2 y α4β3δ medida a 10 µM de compuesto: "A" indica un valor de eficacia de 10-100 %, "B" indica un valor de eficacia de >100-500 %, "C" indica un valor de eficacia de >500 %; "D" indica datos no determinados o no disponibles.

Otras realizaciones

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

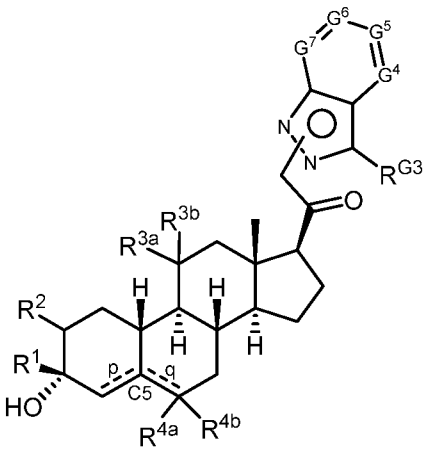
Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en que una o más limitaciones, elementos, apartados y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para que incluya una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación de base. Cuando se presentan elementos como listas, por ejemplo, en formato de grupo de Markush, cada subgrupo de elementos también está divulgado, y cualquier elemento puede retirarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención, o aspectos de la invención, se mencionan comprendiendo elementos y/o rasgos característicos particulares, determinas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, dichos elementos y/o rasgos característicos. Por motivos de simplicidad, esas realizaciones no se han expuesto específicamente *in haec verba* en este documento. También se aprecia que las expresiones "que comprende" y "que contiene" pretenden ser abiertas y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se dan intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, salvo que se indique de otro modo o sea evidente de otro modo del contexto y el entendimiento de un experto en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima de la unidad del límite inferior del intervalo, salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

Esta solicitud hace referencia a diversas patentes expedidas, solicitudes de patente publicadas, artículos de revista y otras publicaciones. Si hay conflicto entre cualquiera de las referencias y la presente memoria descriptiva, prevalecerá la memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IIa), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del compuesto de fórmula (IIa), para su uso en un método de inducción de sedación para facilitar un procedimiento médico o un procedimiento de diagnóstico *in vivo* en un sujeto que lo necesite:

(IIa):

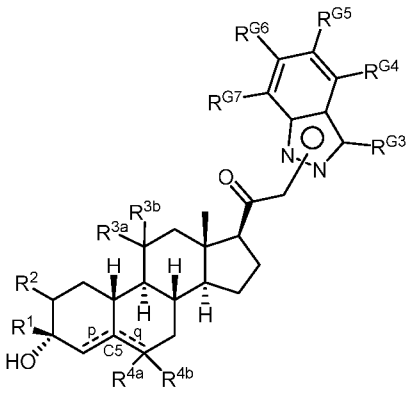


(IIa)

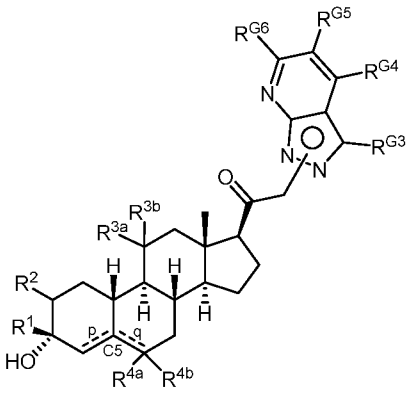
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:
----- representa un enlace simple o doble según lo permita la valencia;
G^4 es N, NR^{N4}, C-R^{G4} o C-$(R^{G4})_2$ según lo permita la valencia;
G^5 es N, NR^{N5}, C-R^{G5} o C-$(R^{G5})_2$ según lo permita la valencia;
G^6 es N, NR^{N6}, C-R^{G6} o C-$(R^{G6})_2$ según lo permita la valencia; y
G^7 es N, NR^{N7}, C-R^{G7} o C-$(R^{G7})_2$ según lo permita la valencia;
cada vez que aparece R^{G3}, R^{G4}, R^{G5}, R^{G6} y R^{G7} es, independientemente, hidrógeno, halógeno, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $--S(=O)OR^{GA}$, $-OS(=O)R^{GA}$, $-S(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)R^{GA}$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir;
cada vez que aparece R^{N4}, R^{N5}, R^{N6} y R^{N7} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o un grupo protector de nitrógeno;
cada vez que aparece R^{GA} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, heterociclilo de 3 a 6 miembros sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, un grupo protector de oxígeno cuando se une a oxígeno, un grupo protector de nitrógeno cuando se une a nitrógeno, o dos grupos R^{GA} se toman junto con los átomos implicados para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido o sin sustituir;
R^1 es alquilo C_{1-6} sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir, alquilo C_{1-6} sustituido con uno o dos átomos de flúor o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más grupos $-OR^{A1}$, en donde R^{A1} es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir;
R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir u $-OR^{A2}$, en donde R^{A2} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sustituido o sin sustituir, o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir;
R^{3a} es hidrógeno u $-OR^{A3}$, en donde R^{A3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sustituido o sin sustituir o carbociclilo C_{3-6} sustituido o sin sustituir y R^{3b} es hidrógeno; o R^{3a} y R^{3b} se unen para formar un grupo oxo (=O);
cada uno de R^{4a} o R^{4b} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir o halógeno; con la condición de que si el enlace p es un doble enlace, entonces el enlace q es un enlace simple, con la condición de que si el enlace q es un doble enlace, entonces el enlace p es un enlace simple y R^{4b} está ausente; y con la condición de que si los dos enlaces p y q son enlaces simples, entonces el hidrógeno de C5 está en la configuración *alfa* o *beta*.

2. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno de las

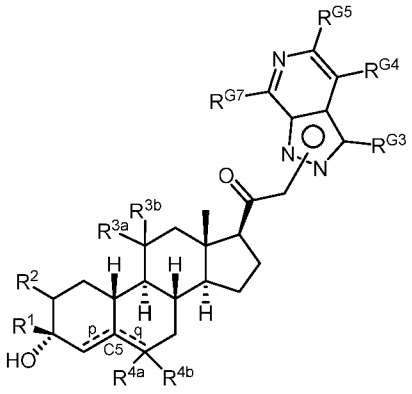
siguientes fórmulas:



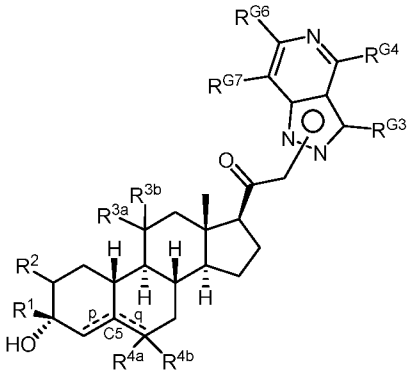
(II-a1),



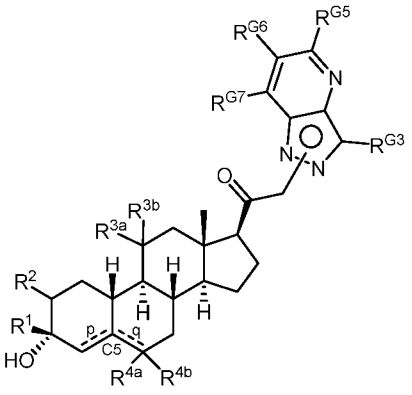
(II-a2),



(II-a3),

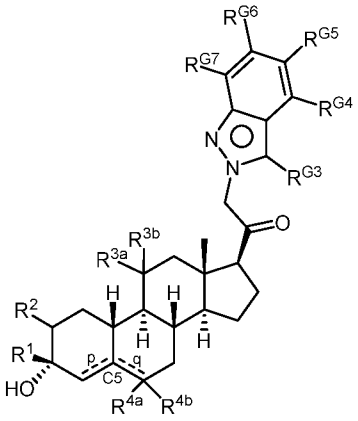


(II-a4),

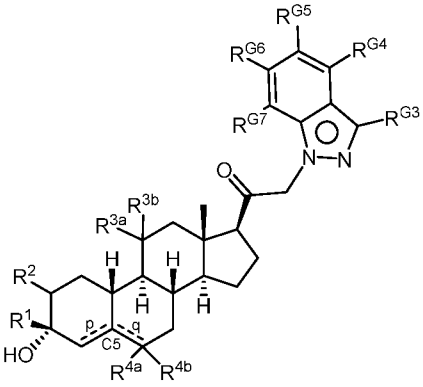


(II-a5).

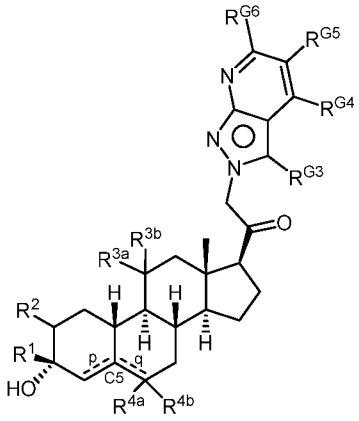
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; por ejemplo, en donde el compuesto es de una de las siguientes fórmulas:



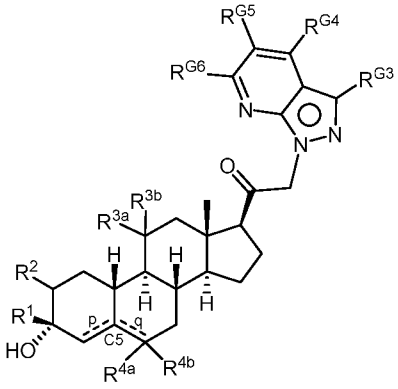
(II-a1-i),



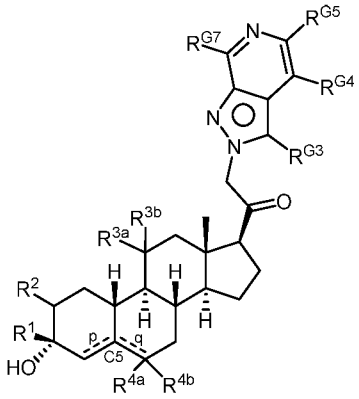
(II-a1-ii),



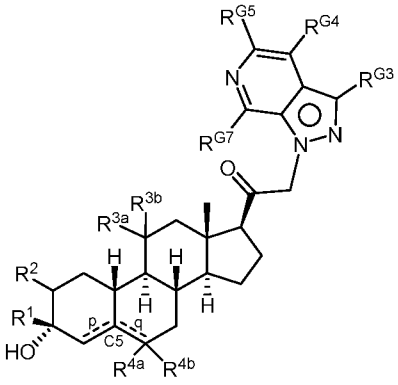
(II-a2-i),



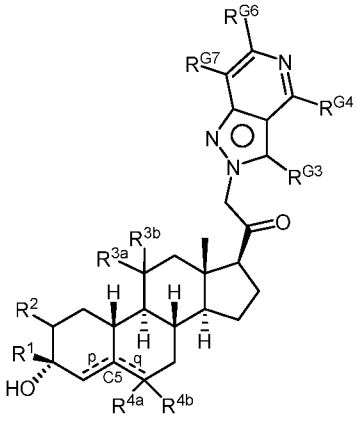
(II-a2-ii),



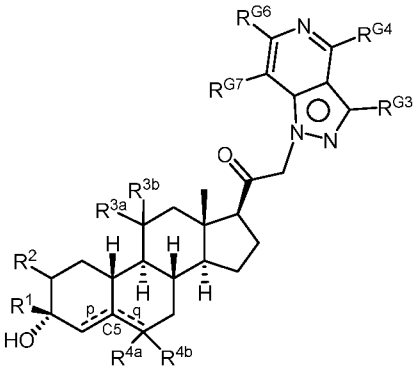
(II-a3-i),



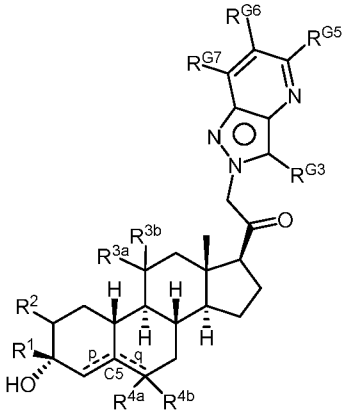
(II-a3-ii),



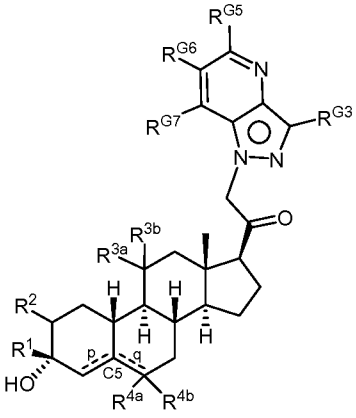
(II-a4-i),



(II-a4-ii),



(II-a5-i),



(II-a5-ii),

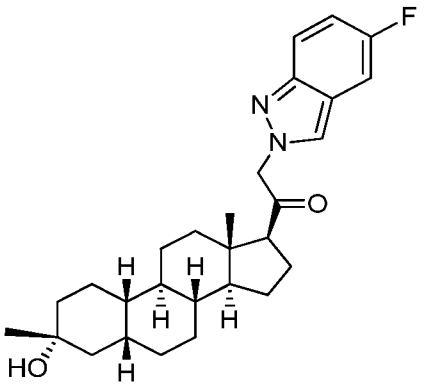
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

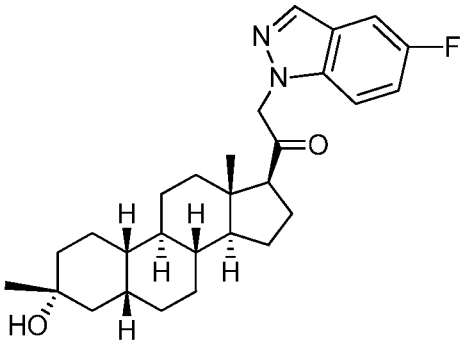
3. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde
a) el enlace p es un doble enlace y el enlace q es un enlace sencillo;
b) el enlace p es un enlace sencillo y el enlace q es un doble enlace; o
c) tanto el enlace p como el en lace q son enlaces sencillos; por ejemplo, el nitrógeno de C5 está en la configuración alfa o en la configuración beta.

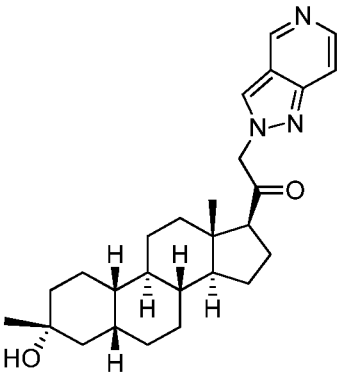
4. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 es alquilo sustituido o sin sustituir; por ejemplo, en donde R^1 es metilo.

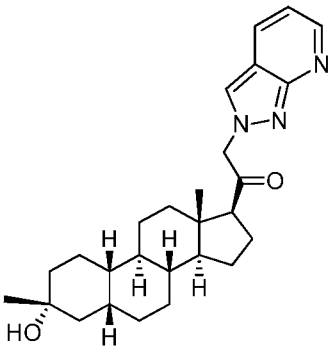
5. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
a) R^{4a} es halógeno y R^{4b} es hidrógeno; por ejemplo, en donde R^{4a} es F y R^{4b} es hidrógeno; o
b) R^{4a} y R^{4b} son los dos independientemente halógeno; por ejemplo, en donde R^{4a} y R^{4b} son los dos F.

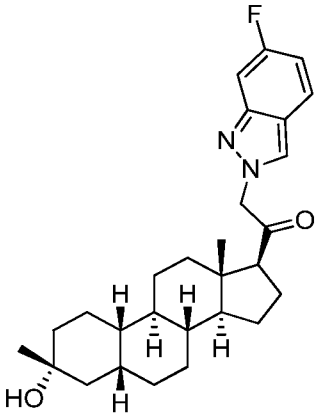
6. El compuesto o composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

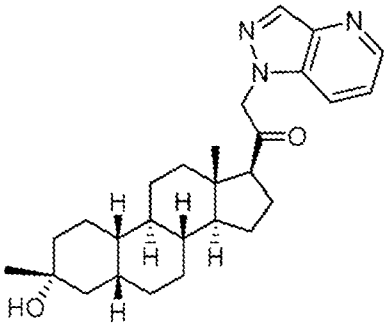


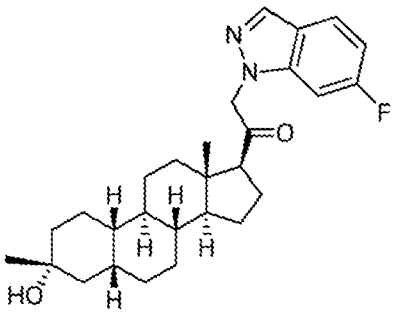


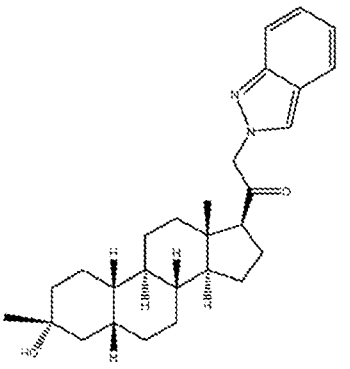


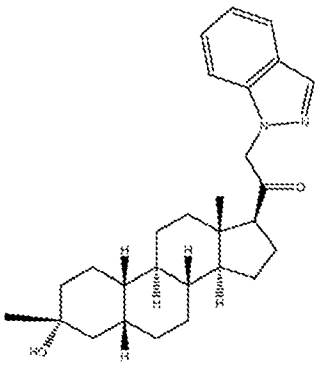


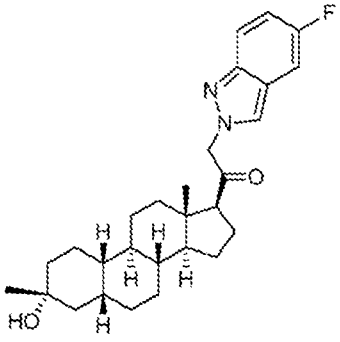


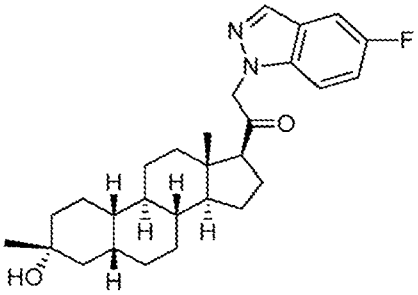
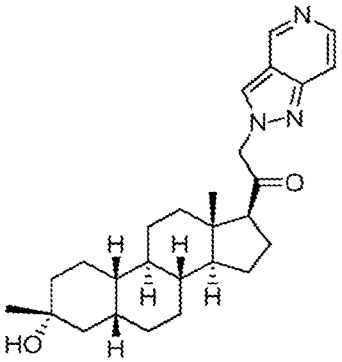
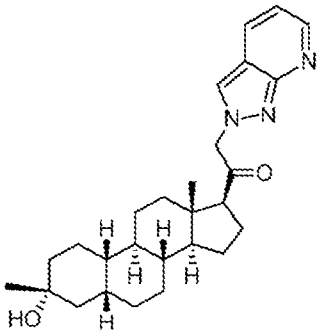
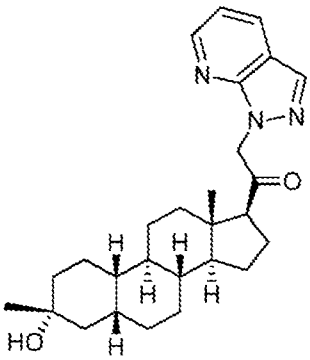




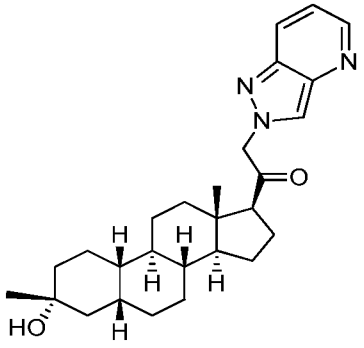






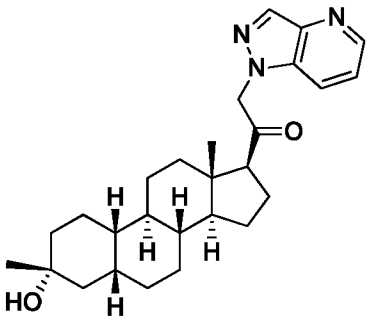
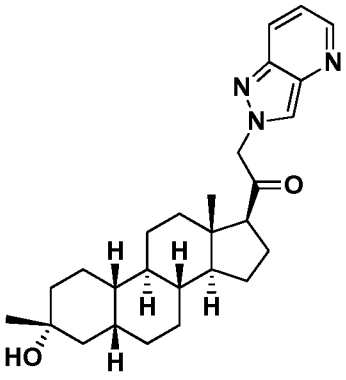
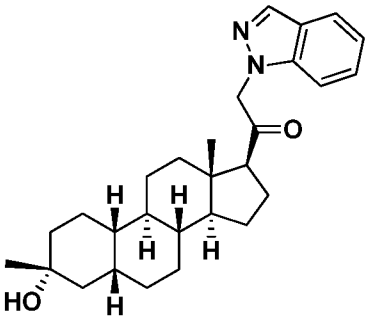





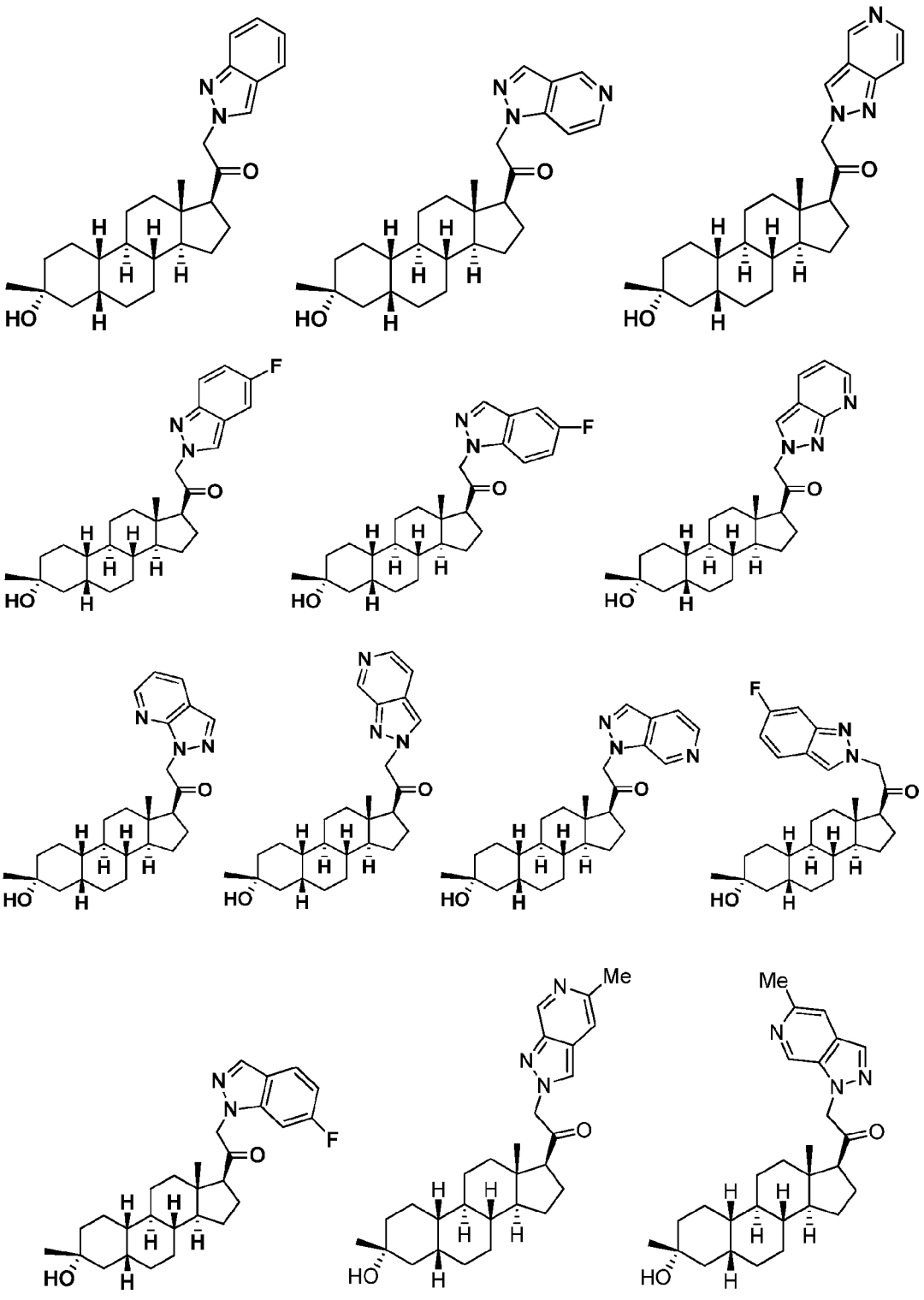
y

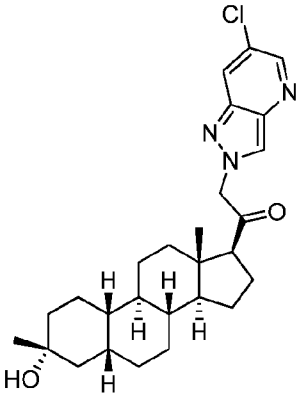
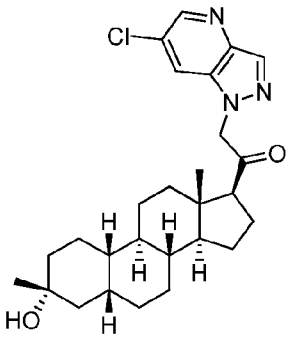
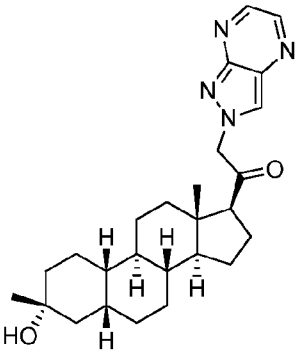
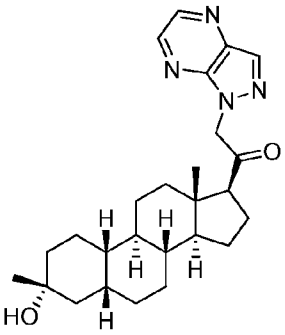
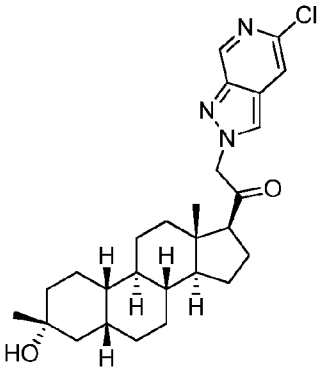
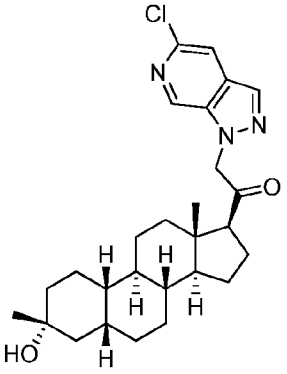
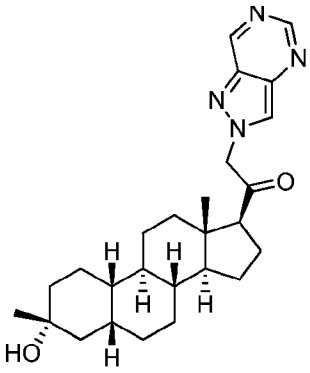
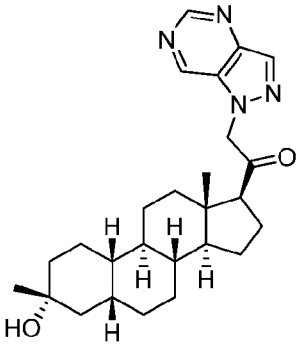
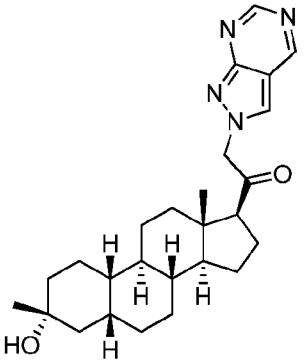
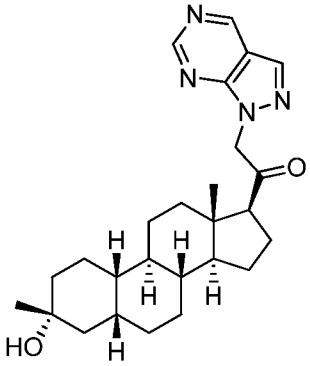
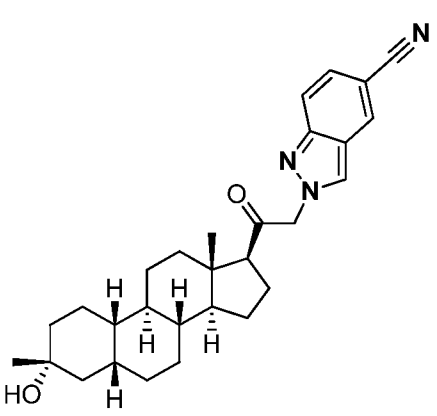
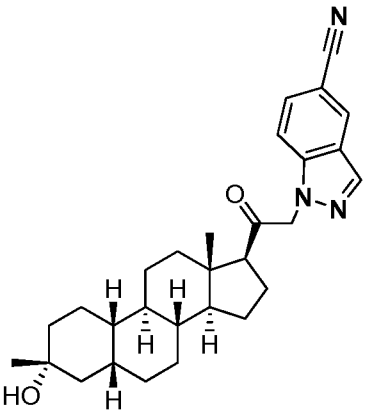


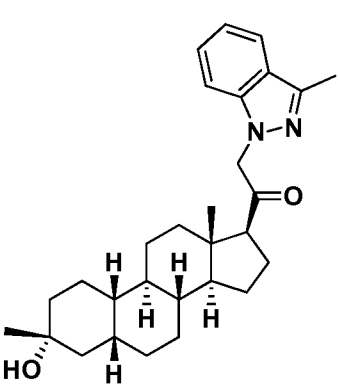
;

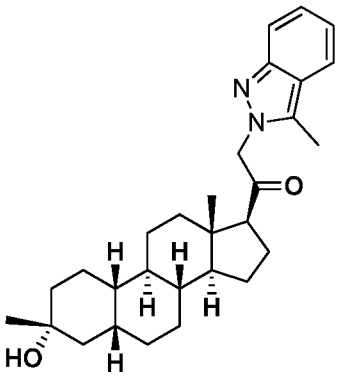
o en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

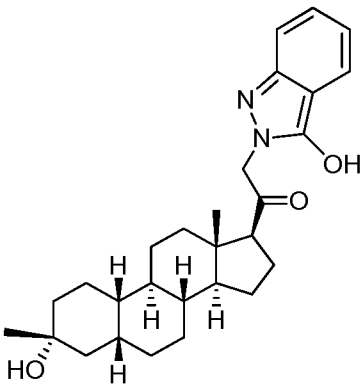




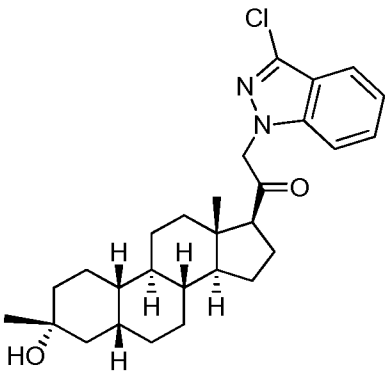


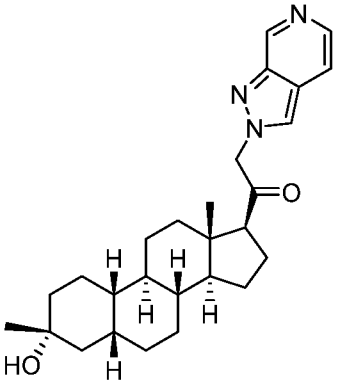













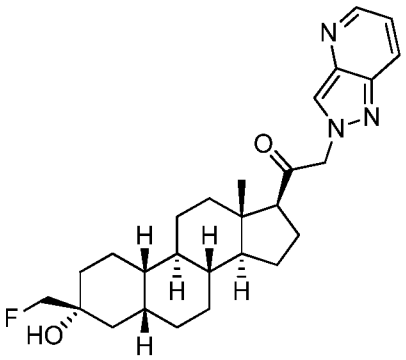


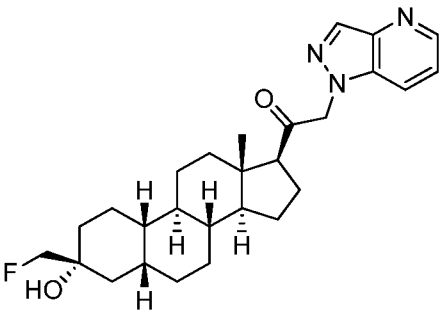


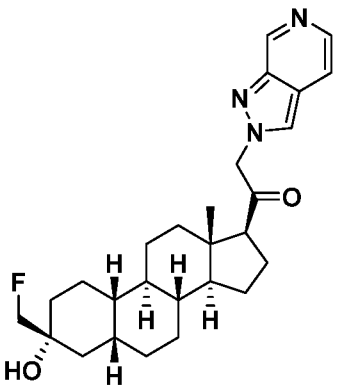


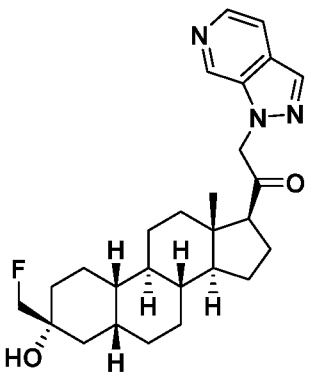


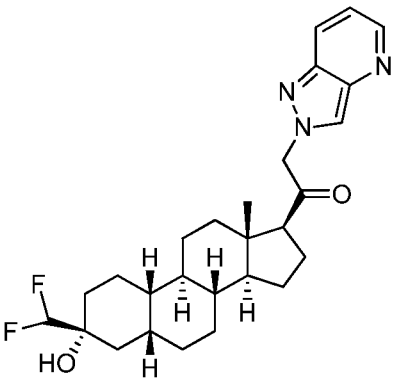


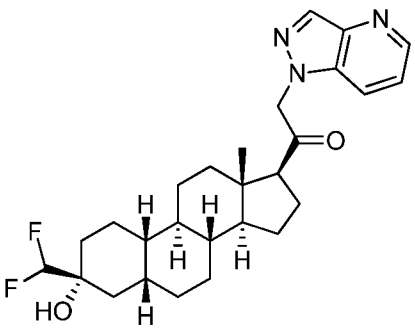


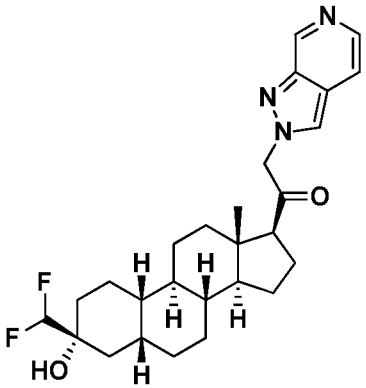


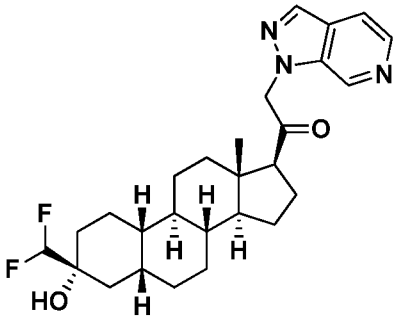


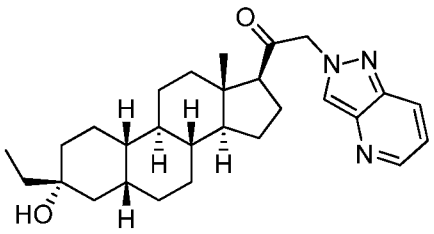


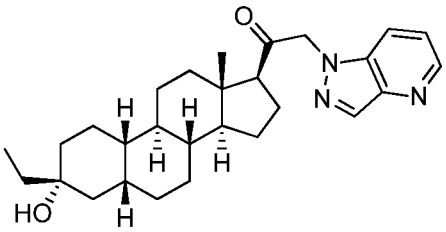


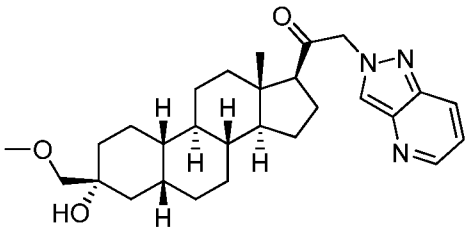


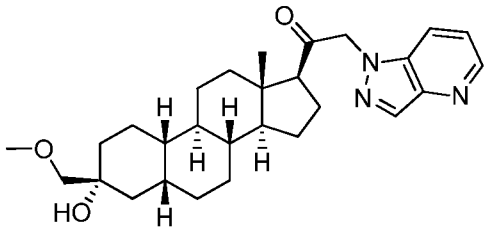


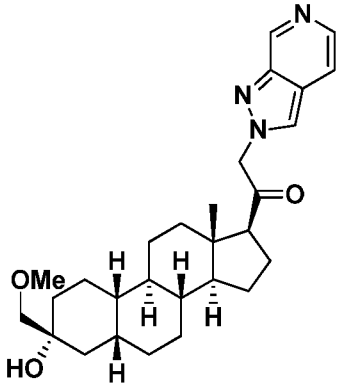


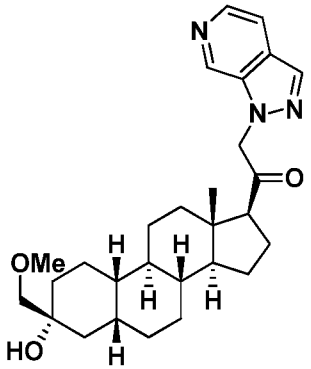


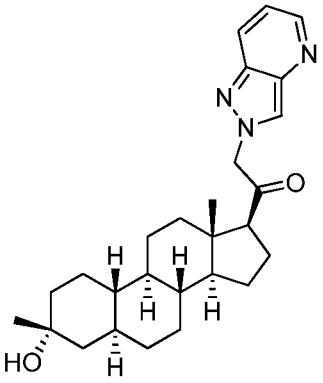


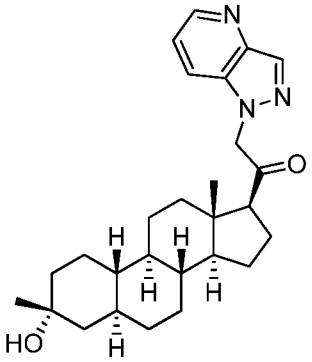


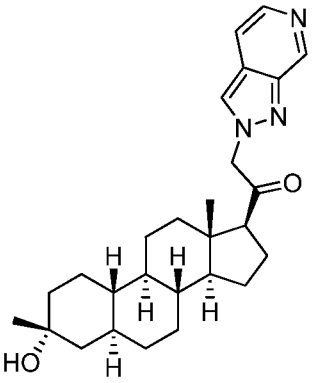


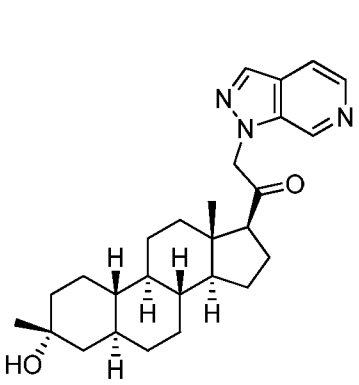


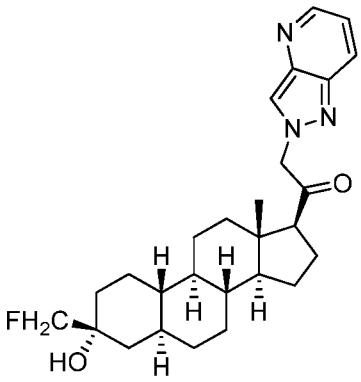


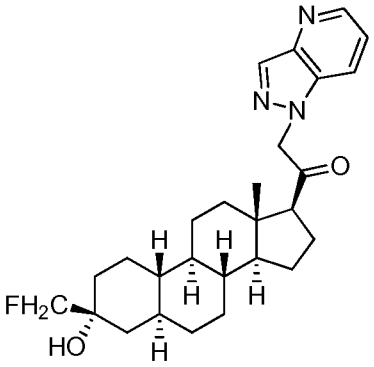


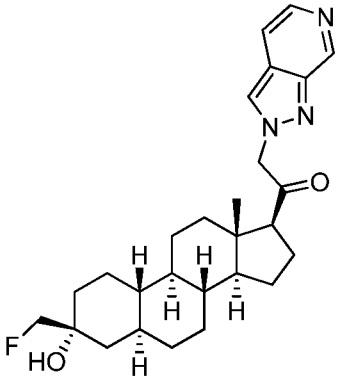


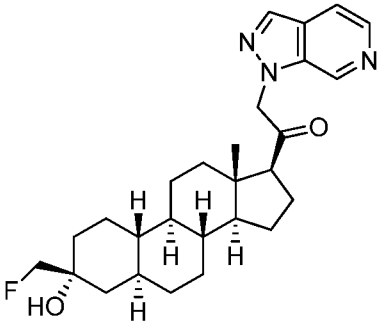


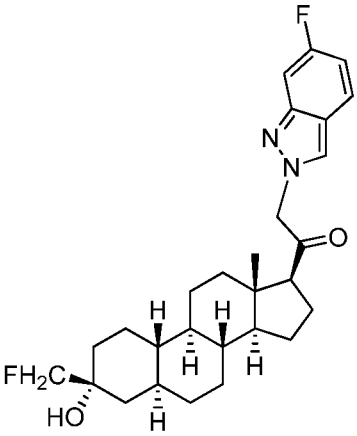


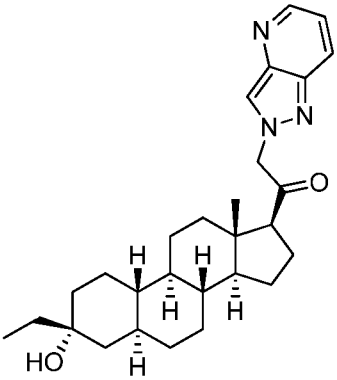


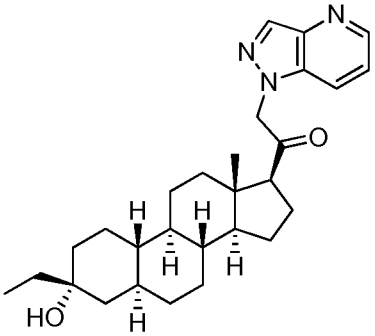


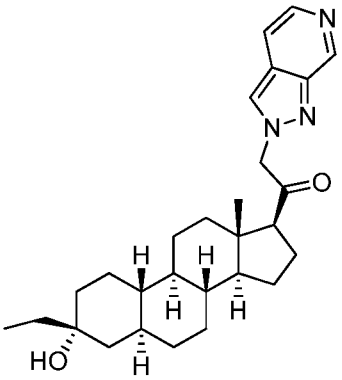




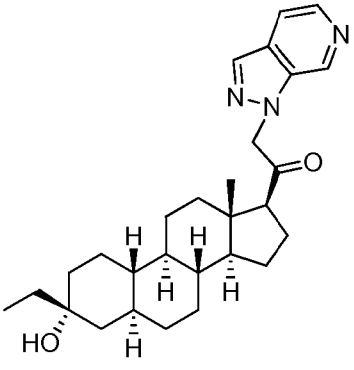


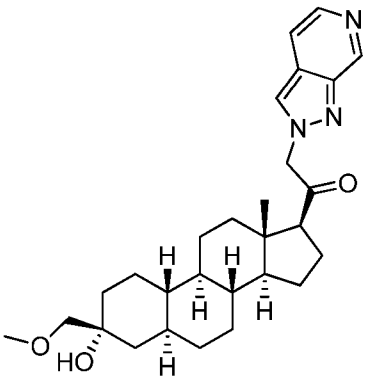


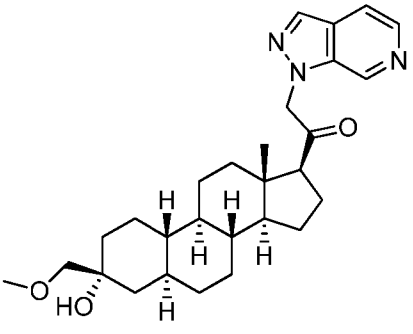


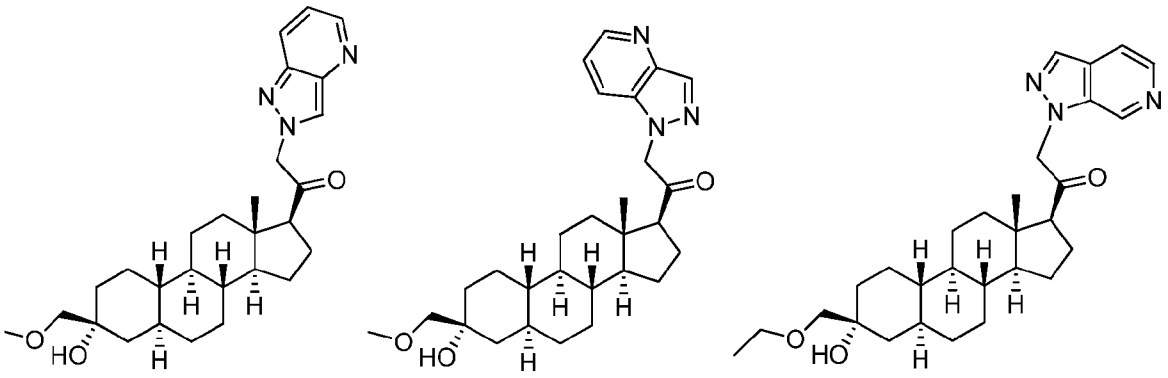


5

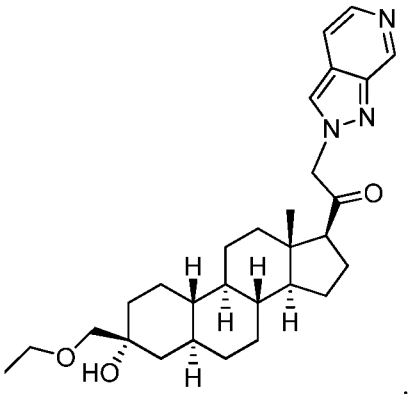




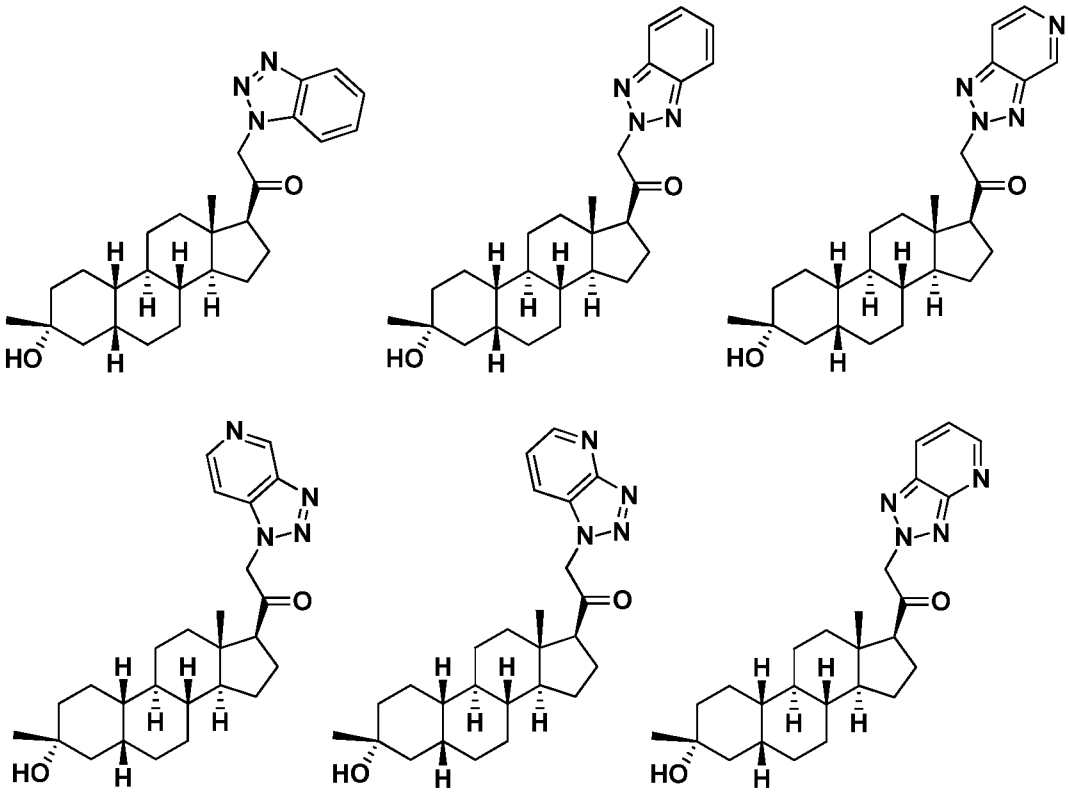


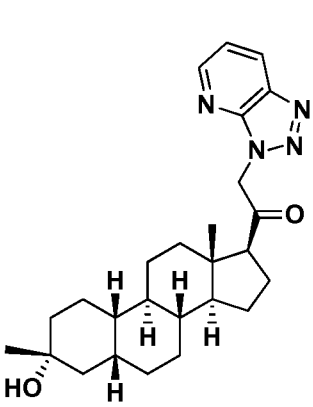


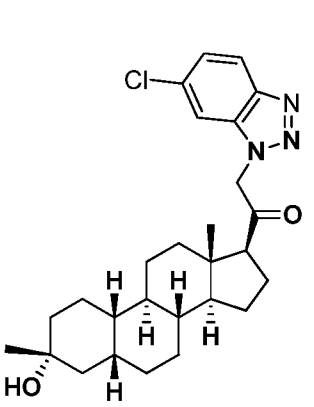
y

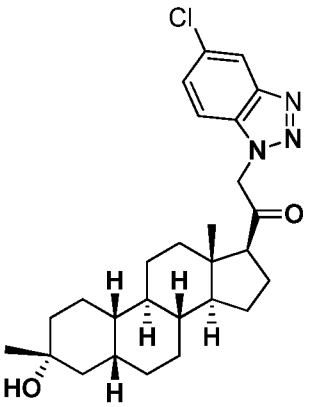


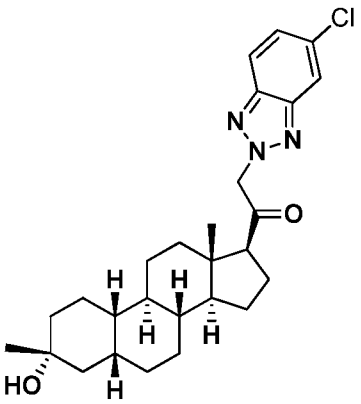
7. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica del compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

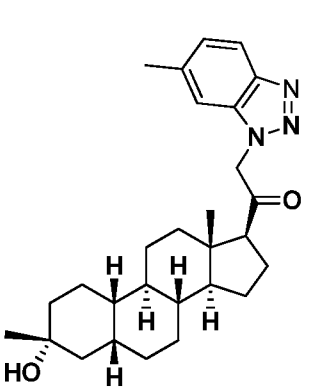


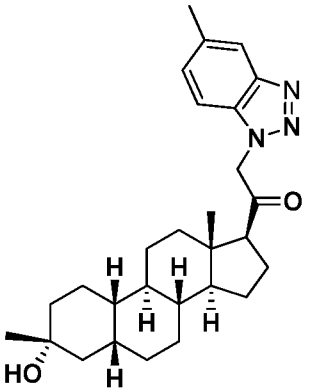




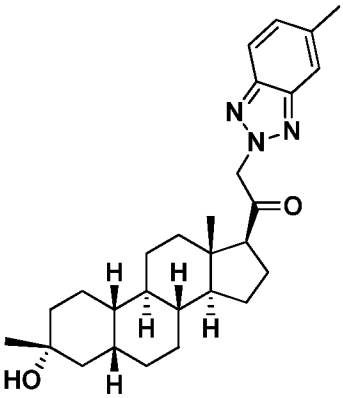


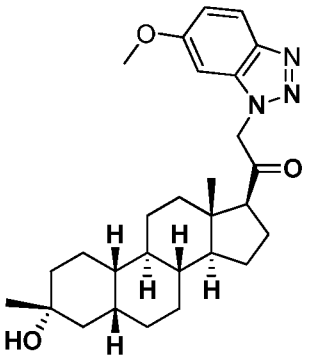


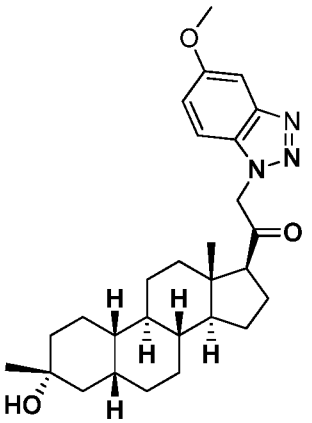


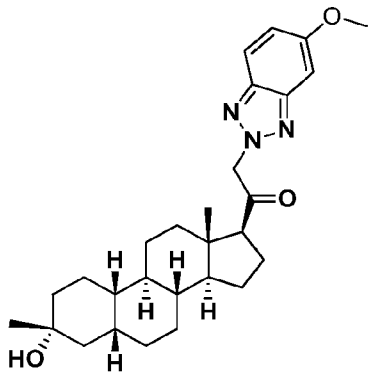


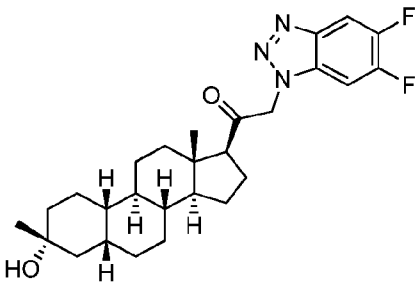
5

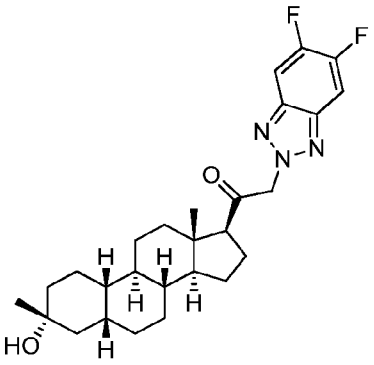


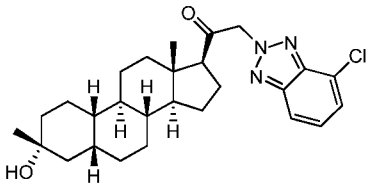


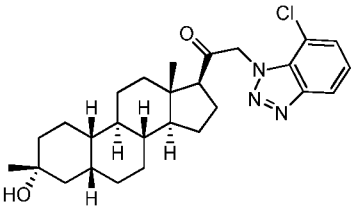


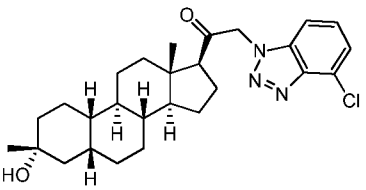


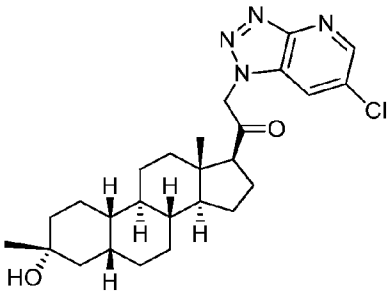


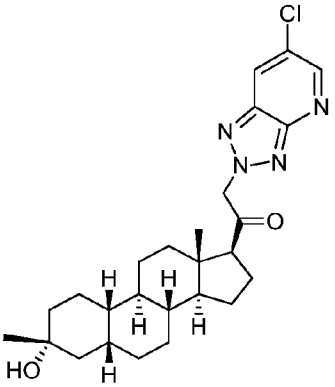




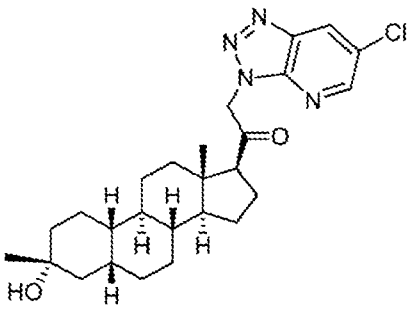


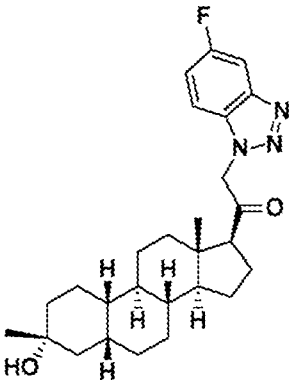


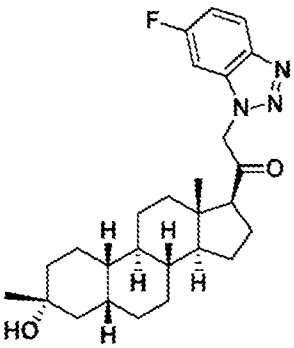


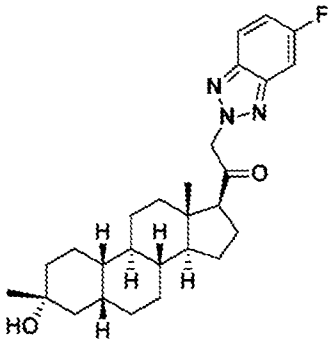
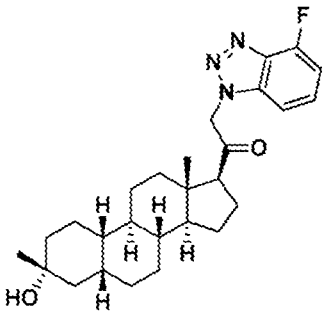
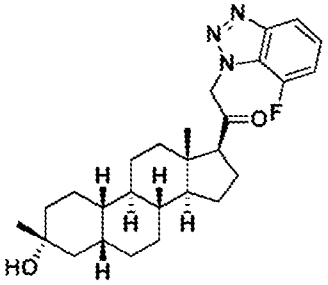
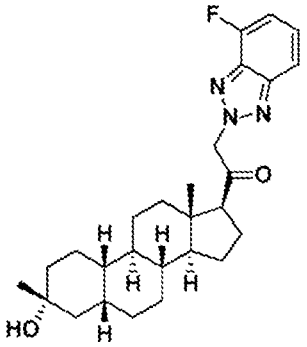
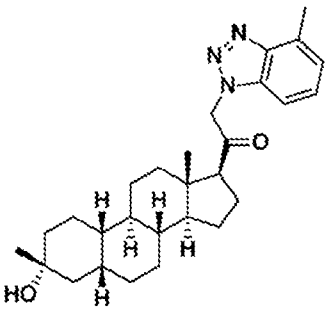
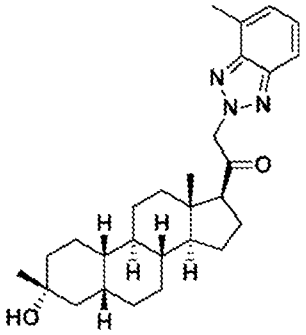
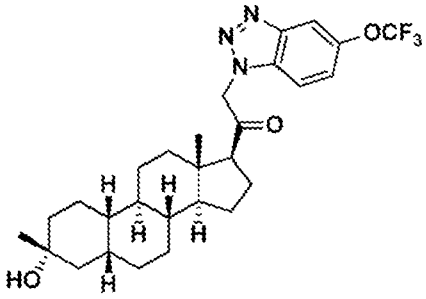
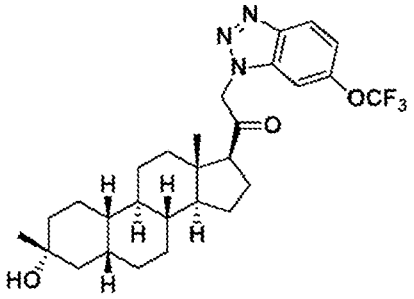
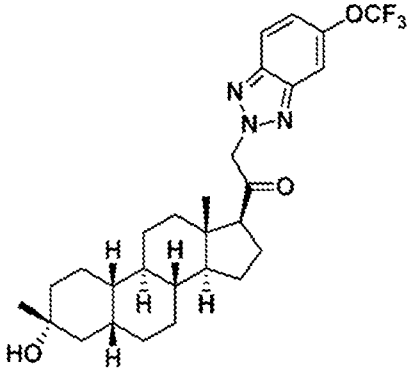
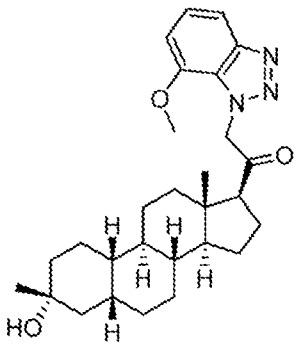
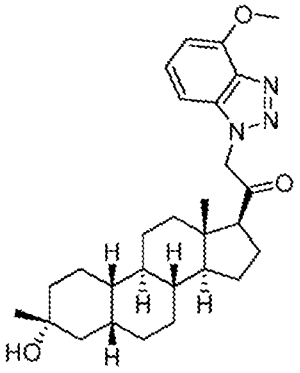
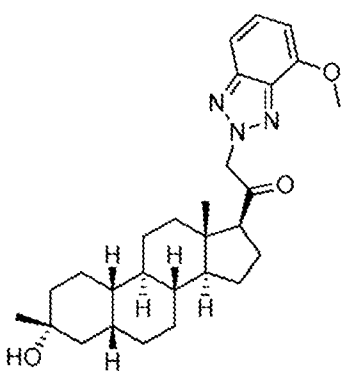
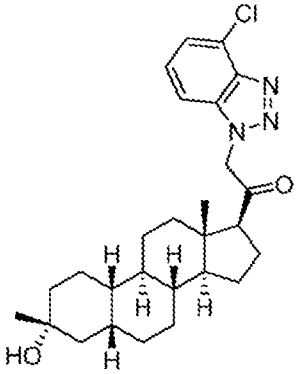
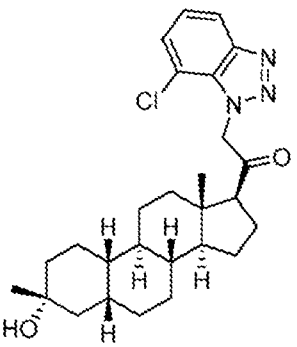


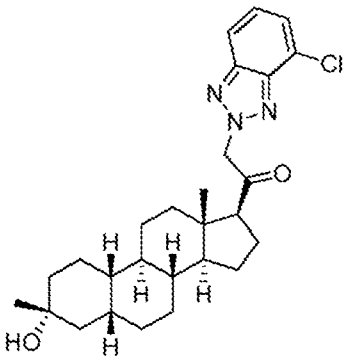
5

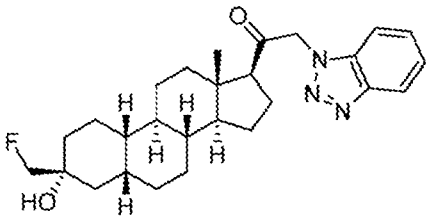


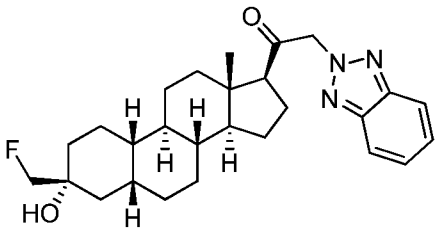


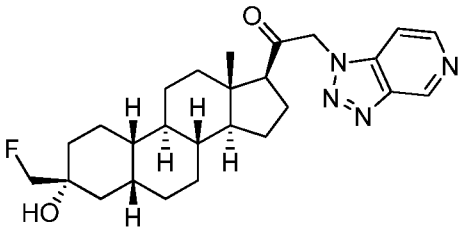


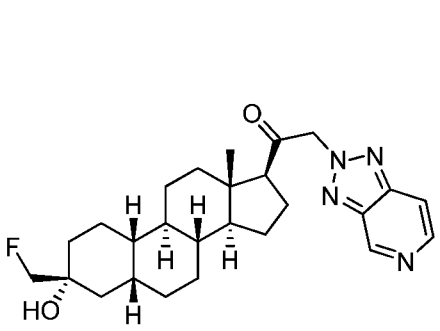


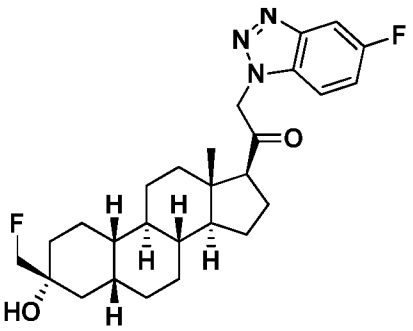


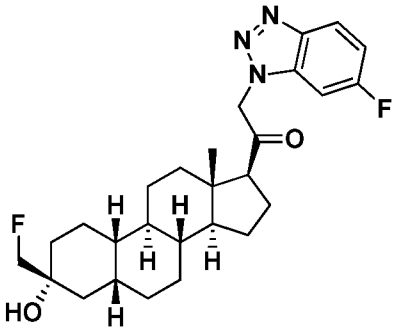


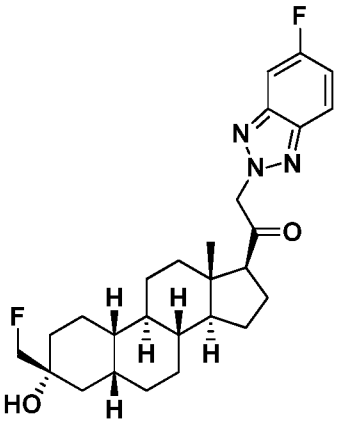


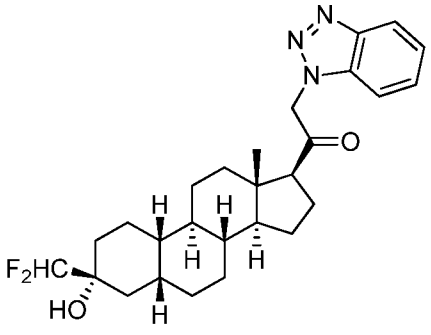
5

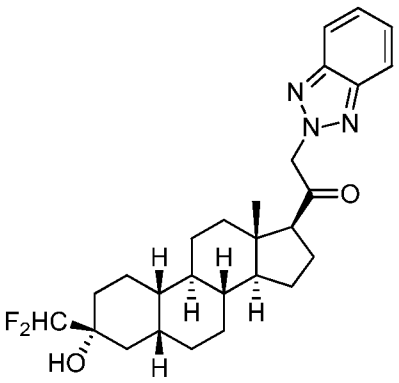


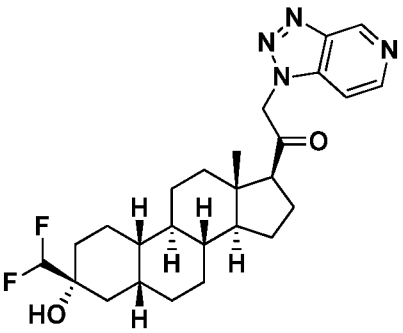


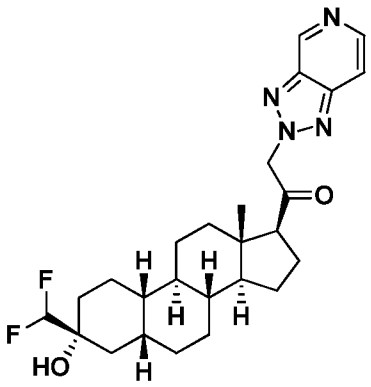


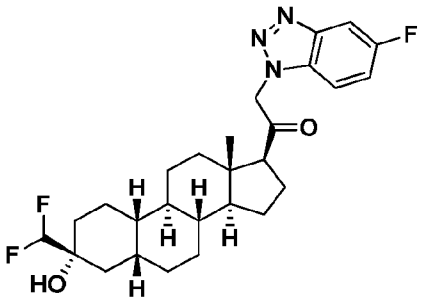


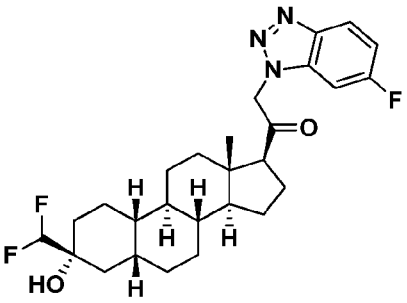


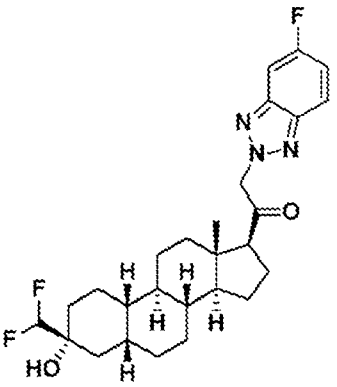


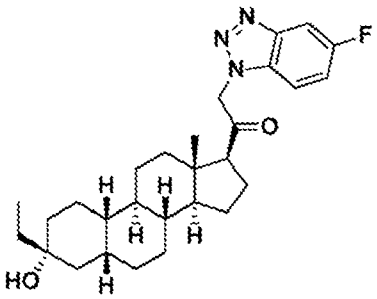


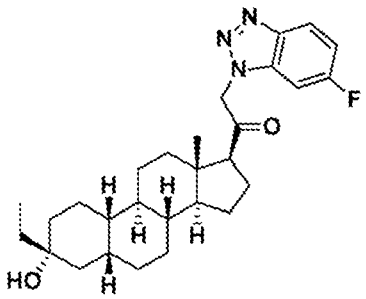


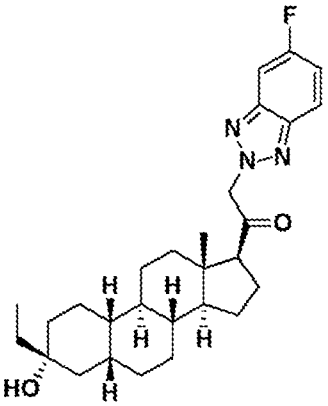


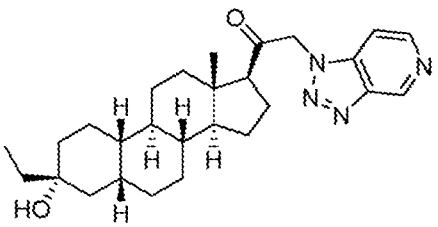


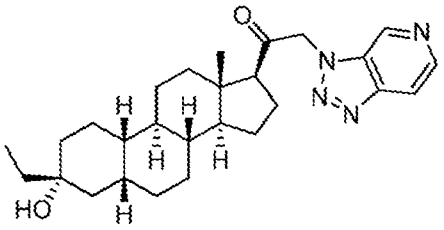


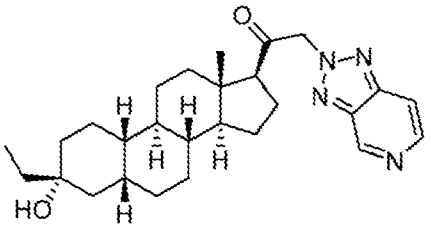


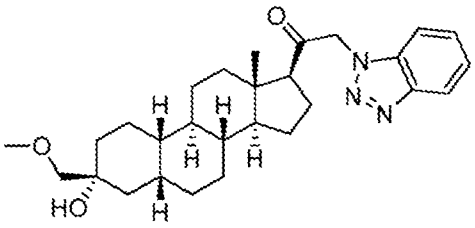


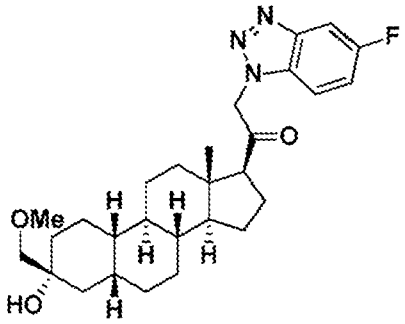


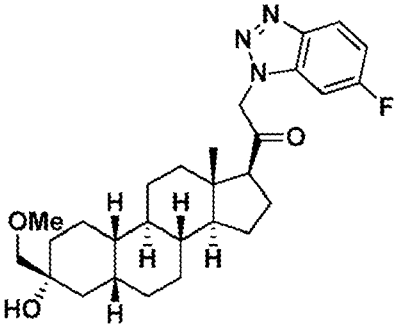


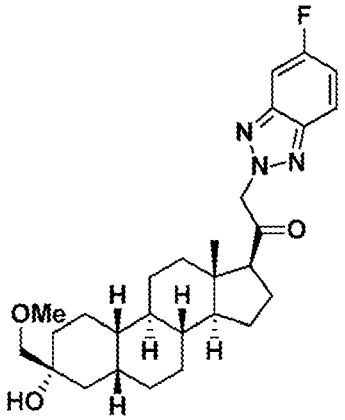


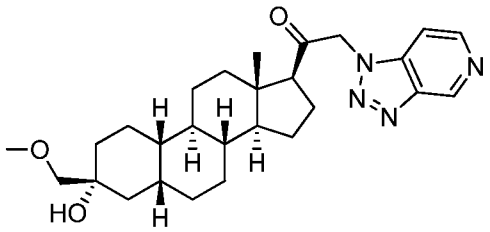


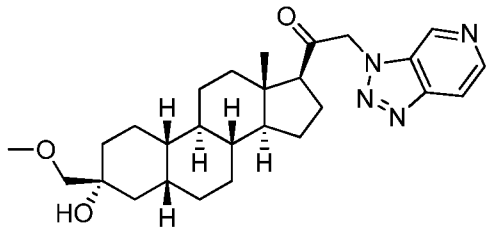


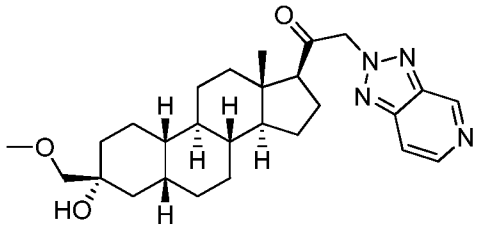


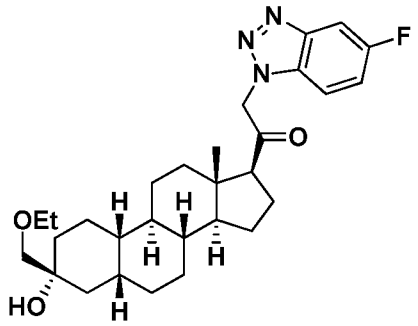


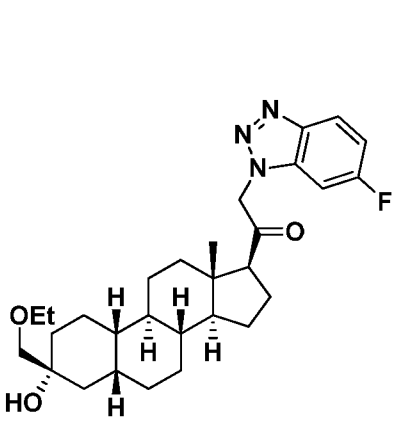
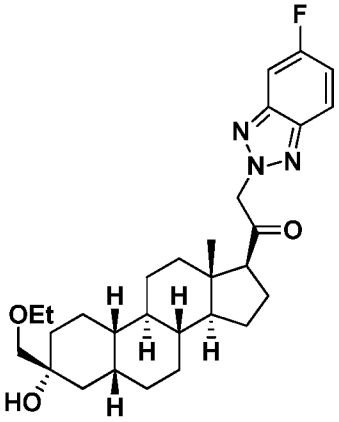
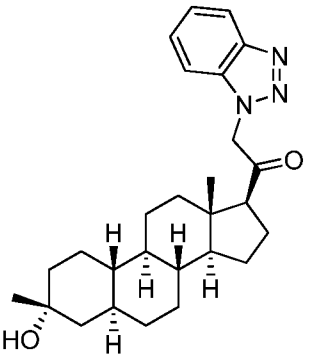
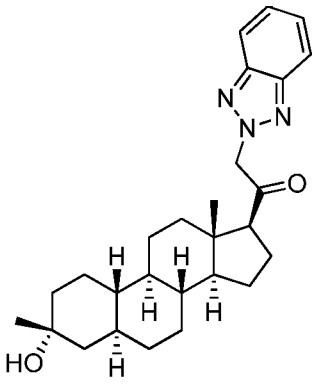
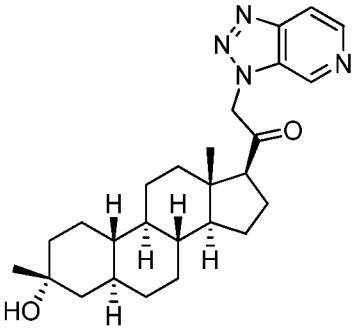
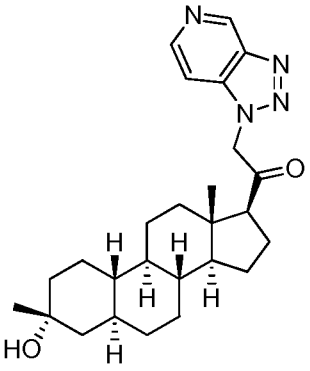
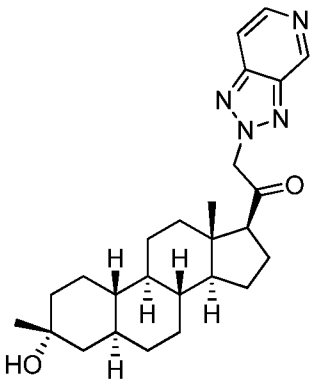
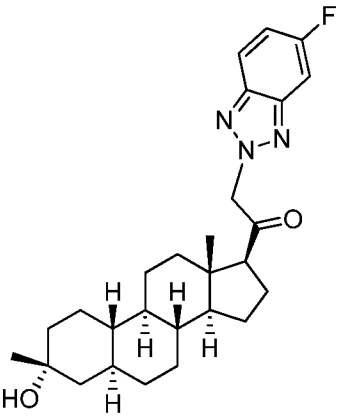
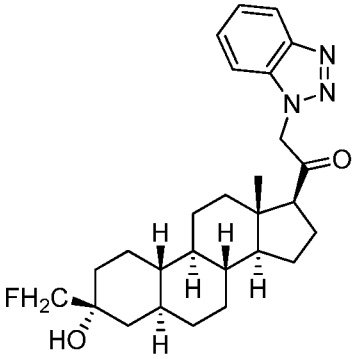
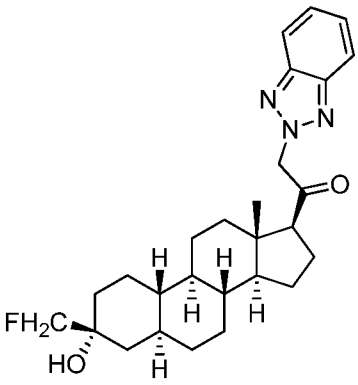
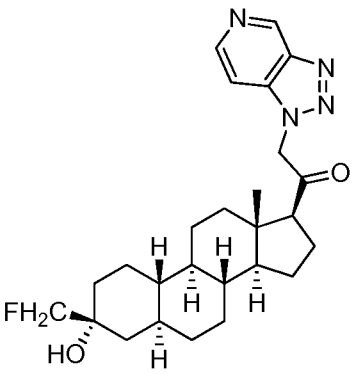
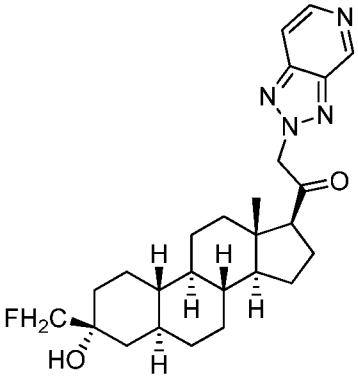


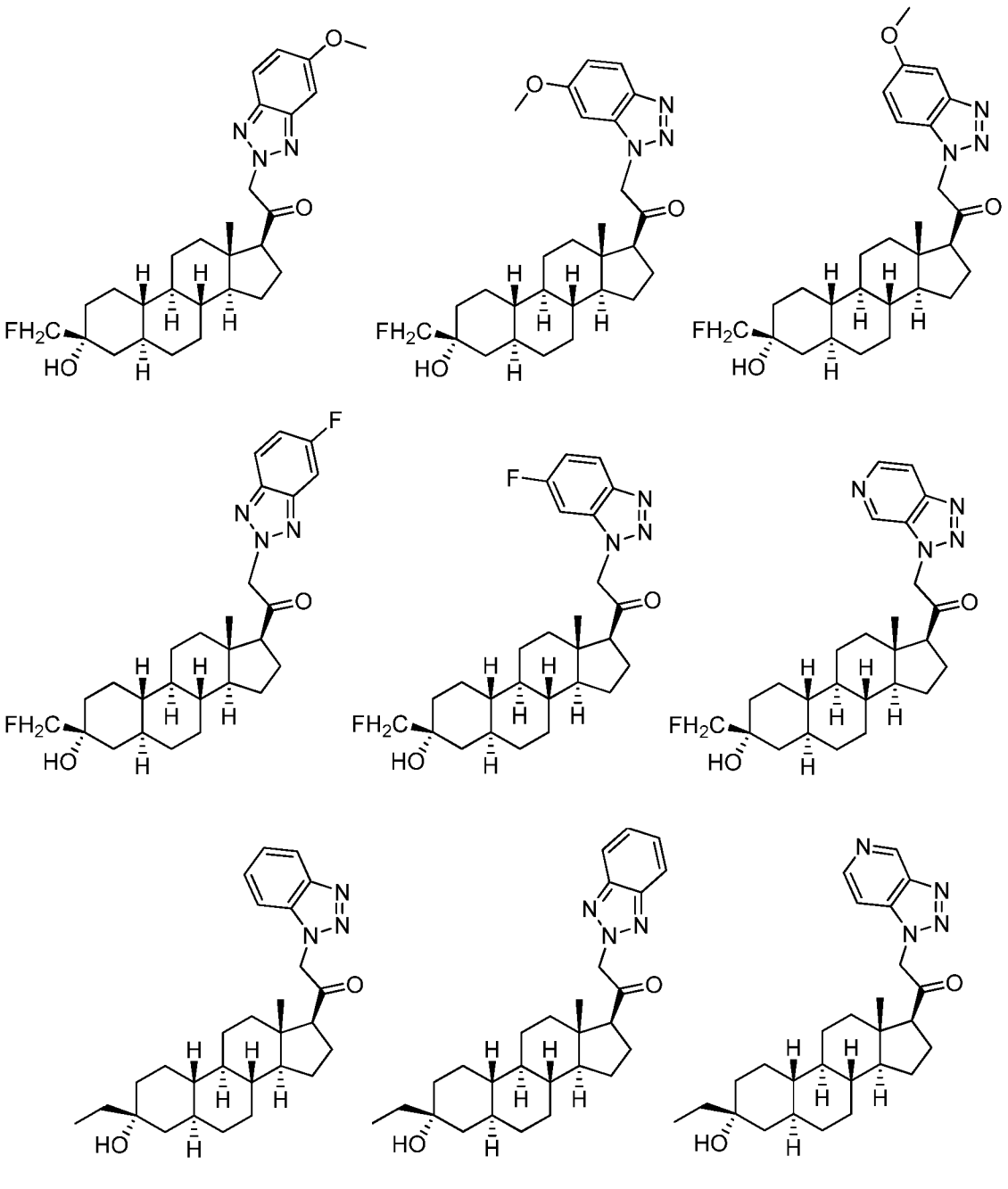


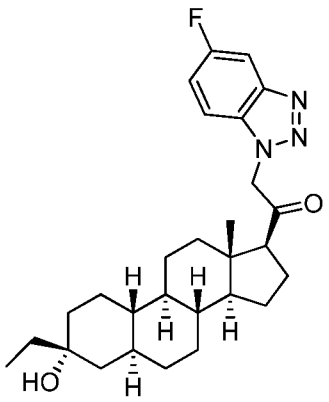


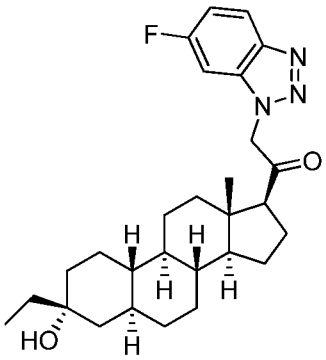


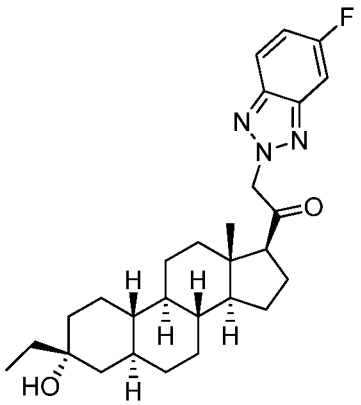


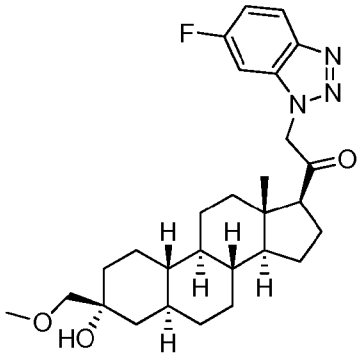













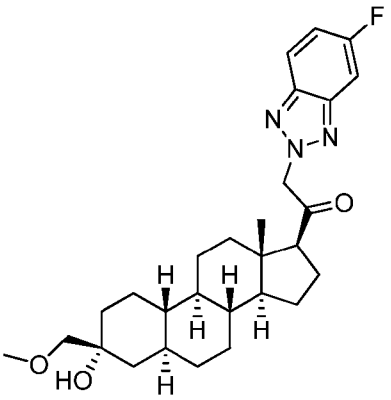


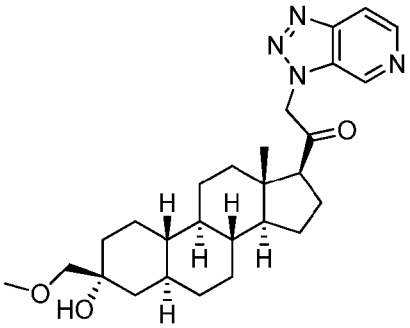


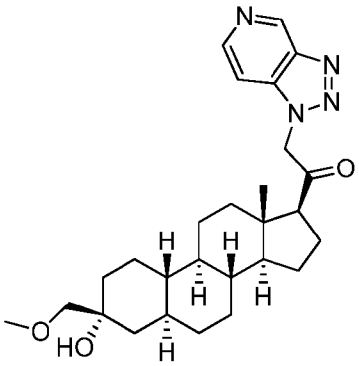


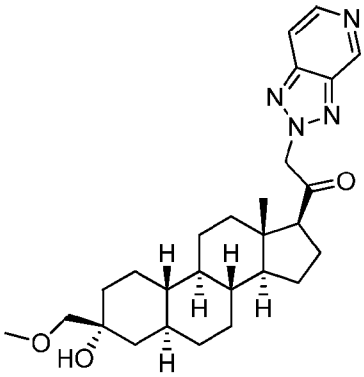


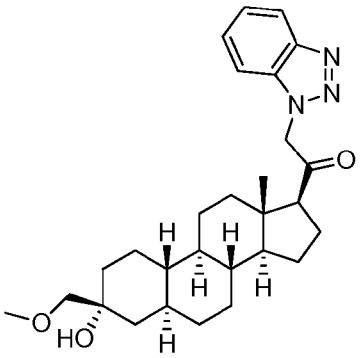




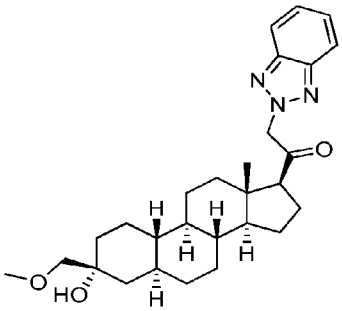


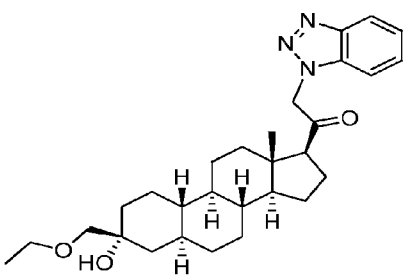


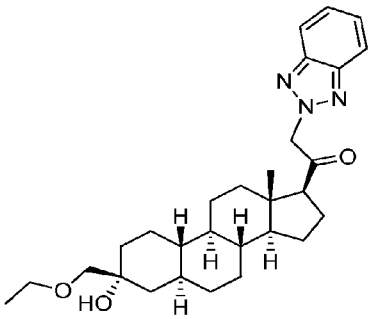


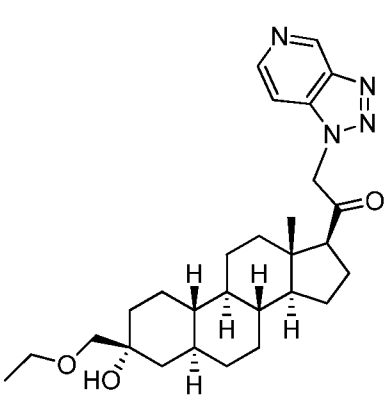


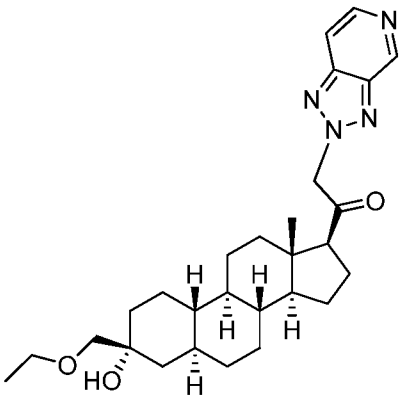
5

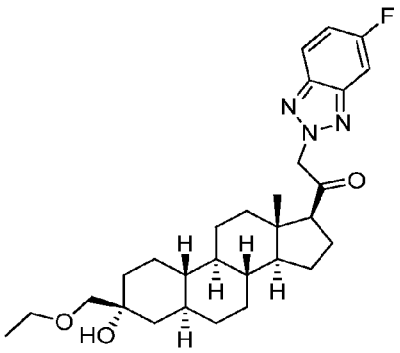


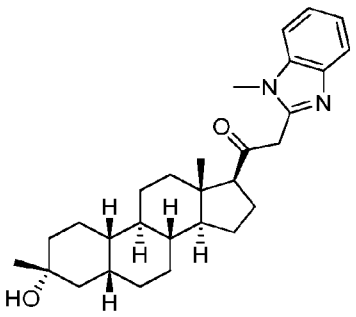


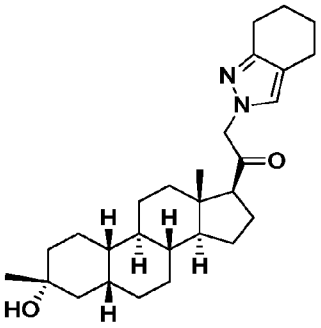


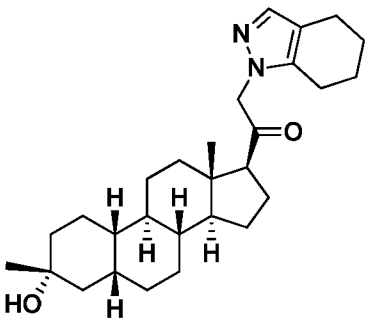




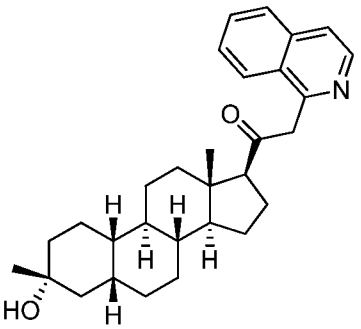








y



.

para su uso en un método de inducción de sedación para facilitar un procedimiento médico o un procedimiento de diagnóstico *in vivo* en un sujeto que lo necesite.

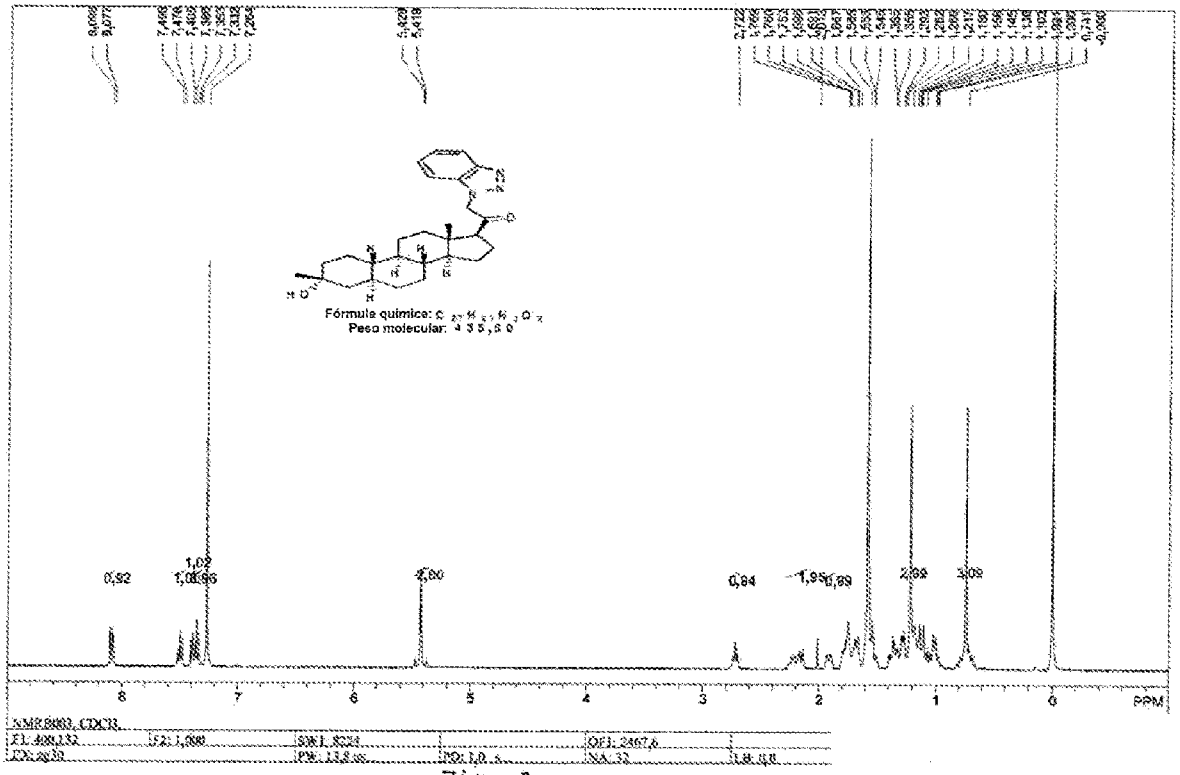

Fórmula química: C 29 H 41 N 3 O 2
Peso molecular: 463,66
0,92
1,00
1,00
3,00
0,84
1,95
1,89
2,09
3,09
8
7
6
5
4
3
2
1
0
PPM

Fig. 1

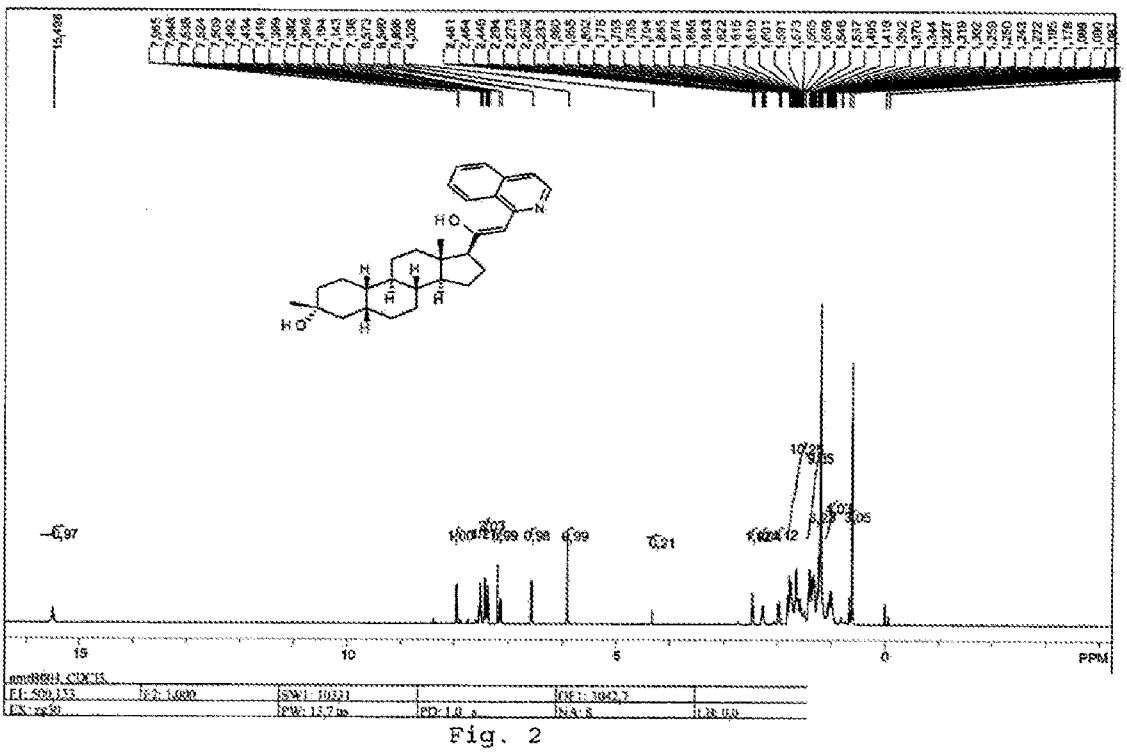

0,97
1,00
0,99
0,98
0,99
0,21
1,82
12
10,23
9,55
3,05
15
10
5
0
PPM

Fig. 2

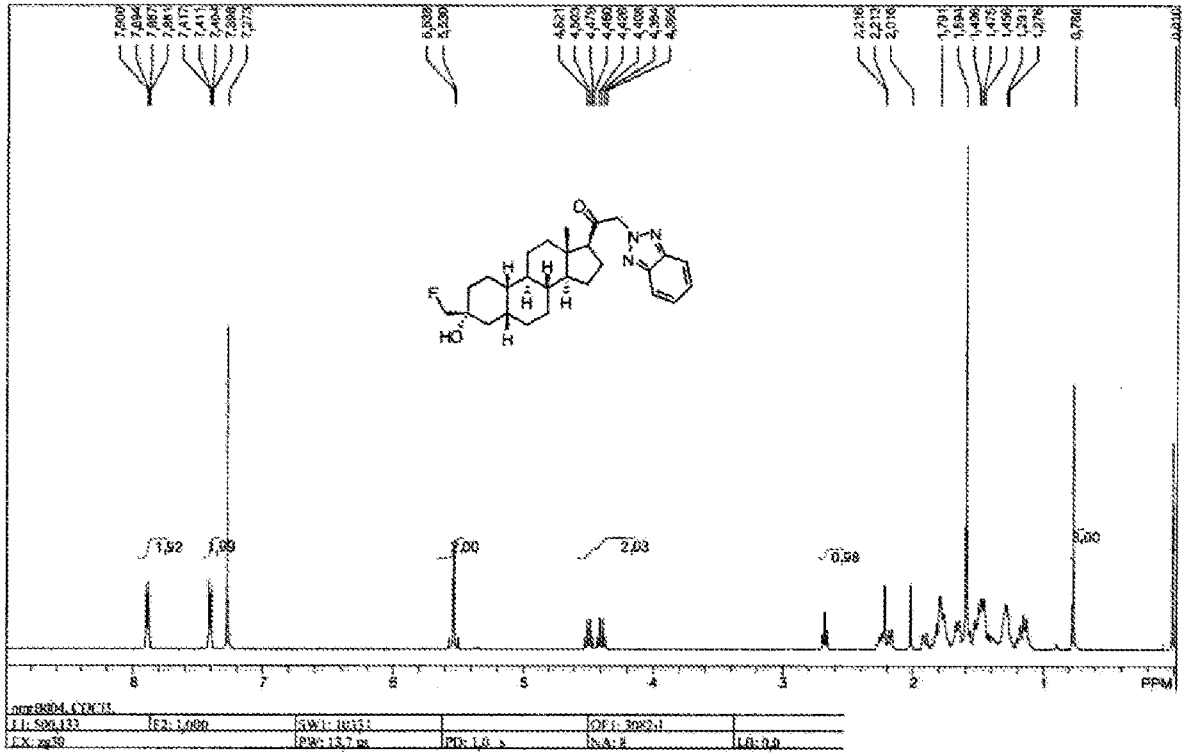


Fig. 3

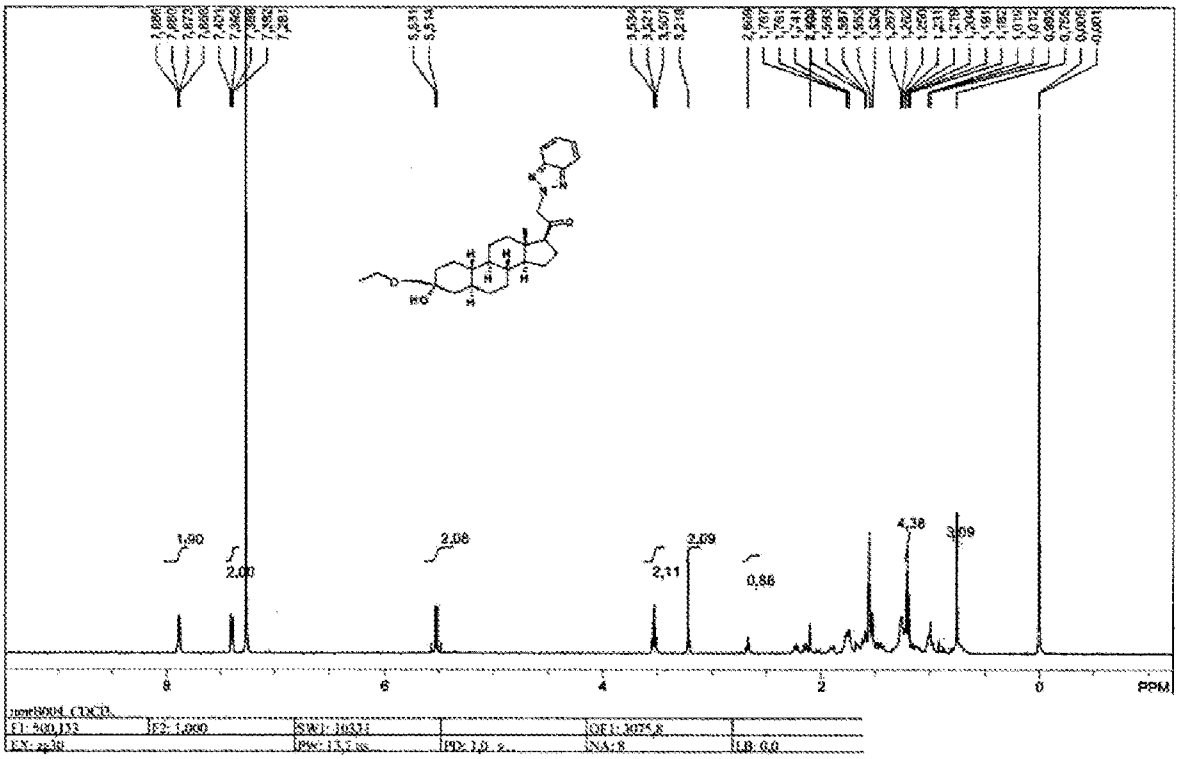


Fig. 4

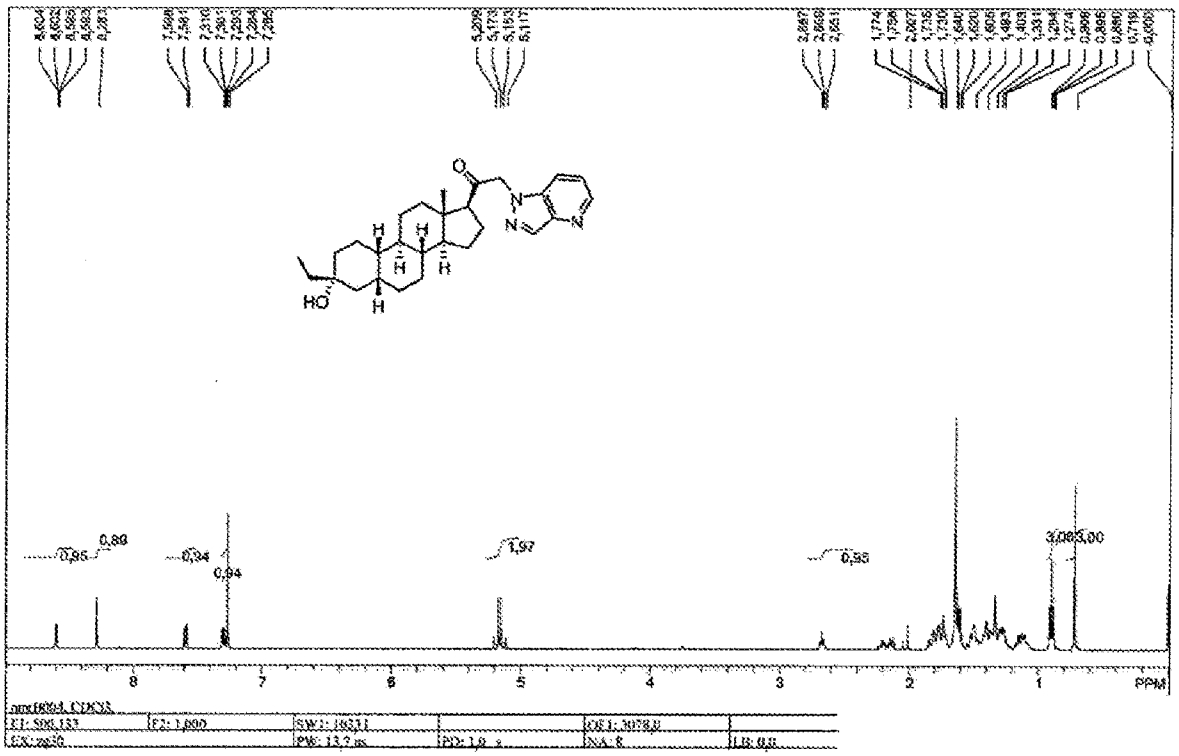


Fig. 5

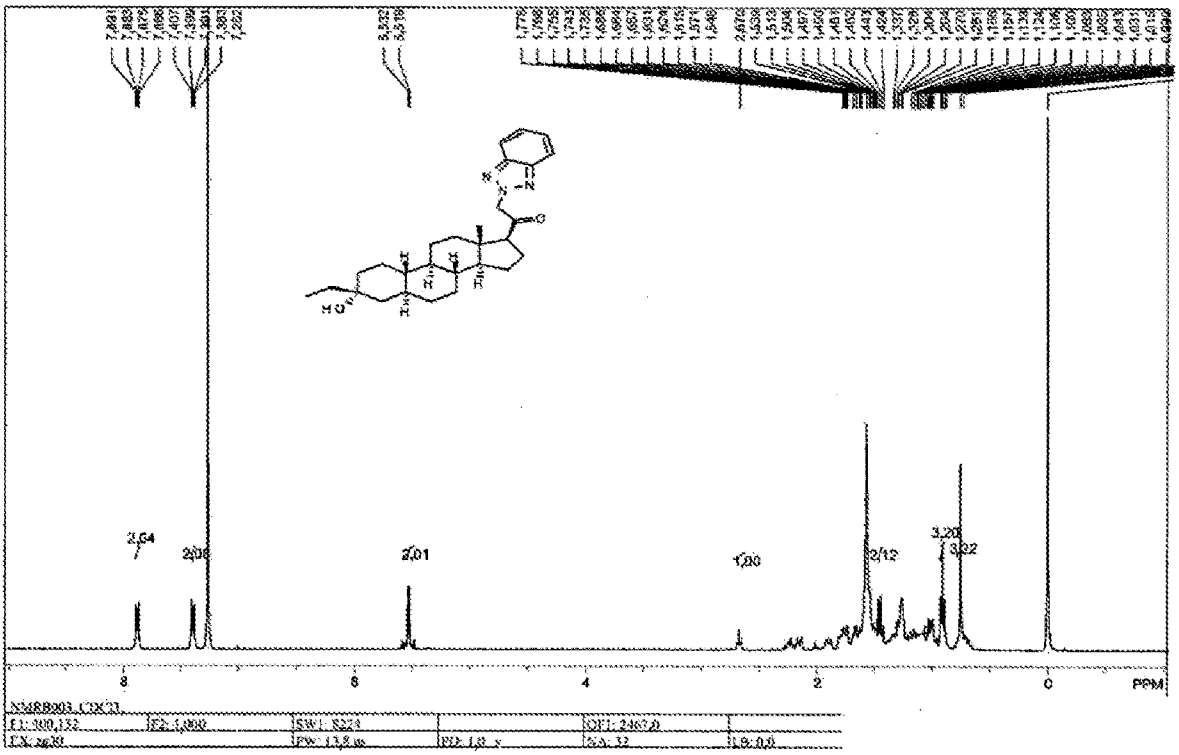


Fig. 6

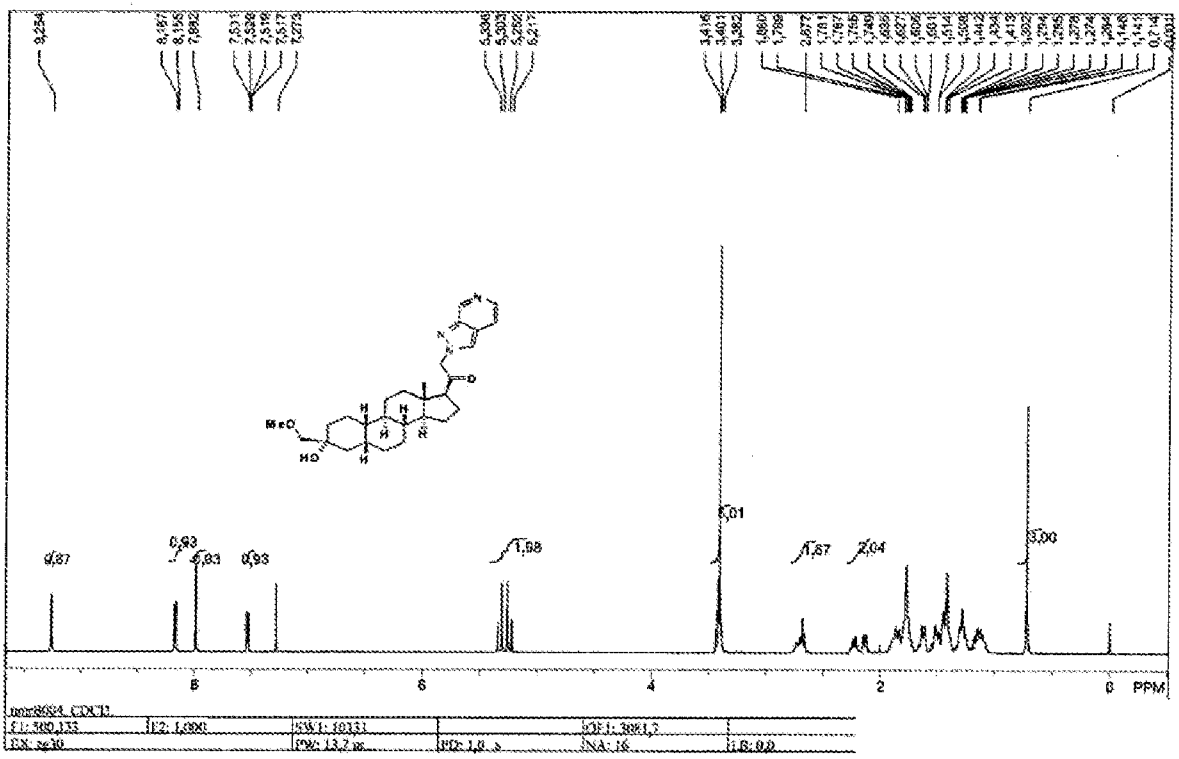

0,87
0,93
0,93
0,93
1,98
3,01
1,87
2,04
3,00
8
6
4
2
0 PPM

Fig. 7

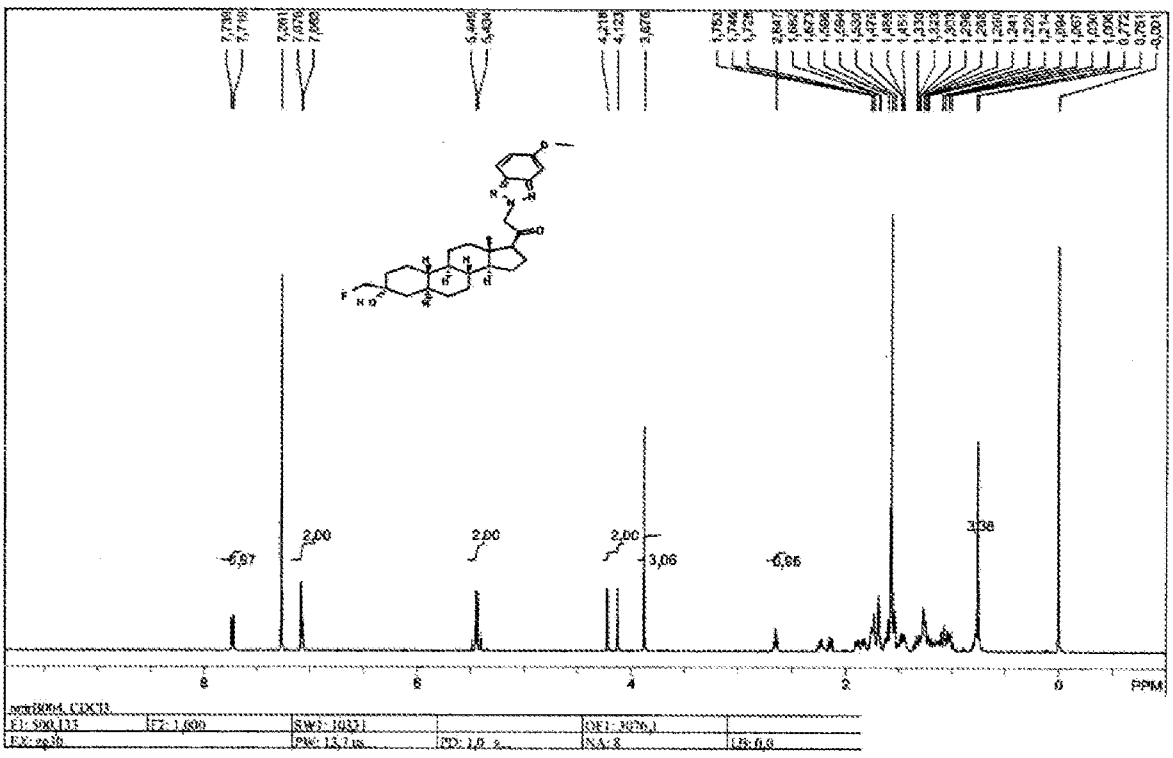

0,97
2,00
2,00
2,00
3,06
0,86
3,38
8
6
4
2
0 PPM

Fig. 8

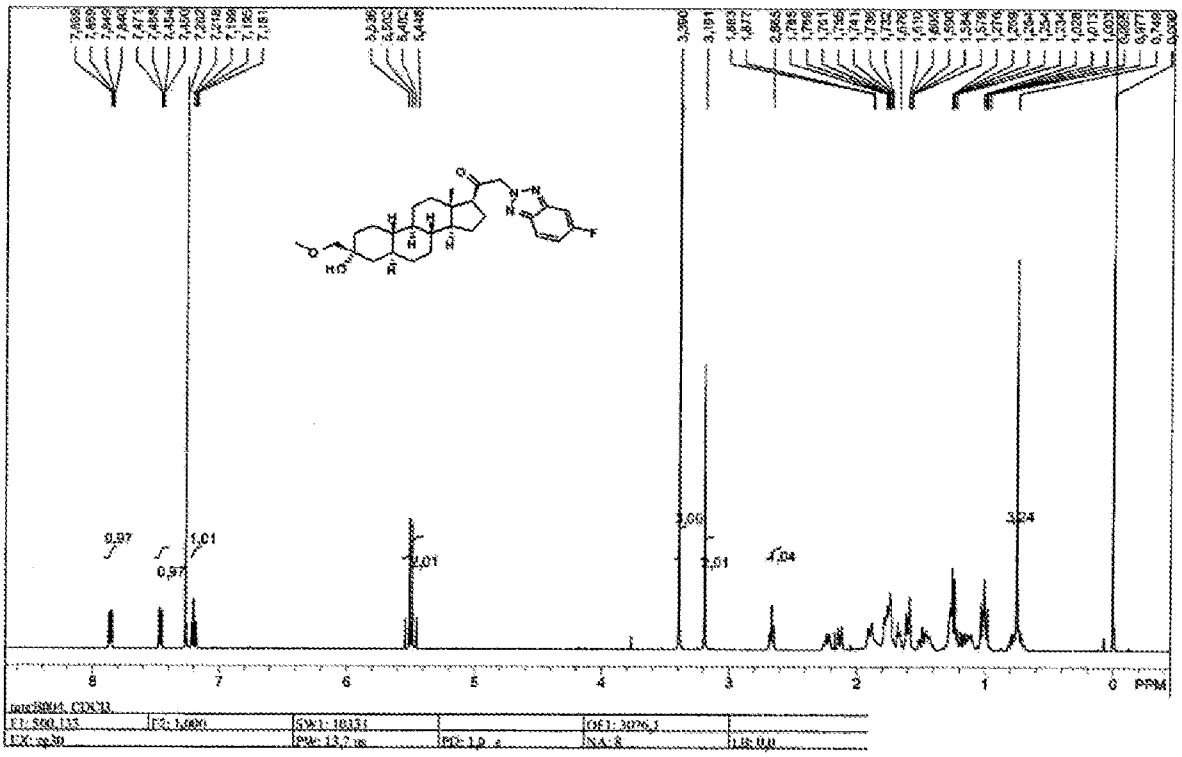


Fig. 9

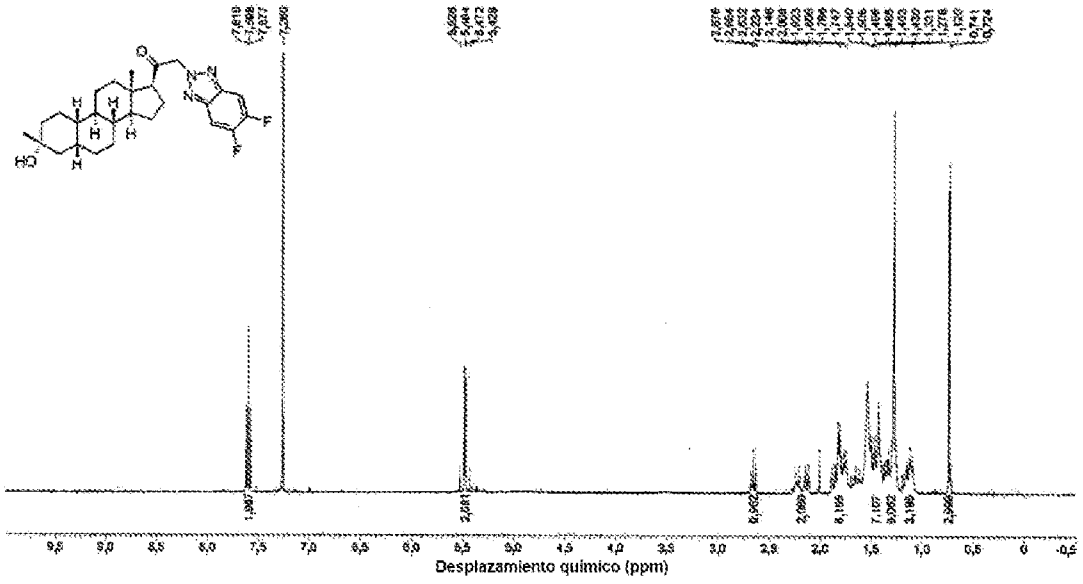


Fig. 10

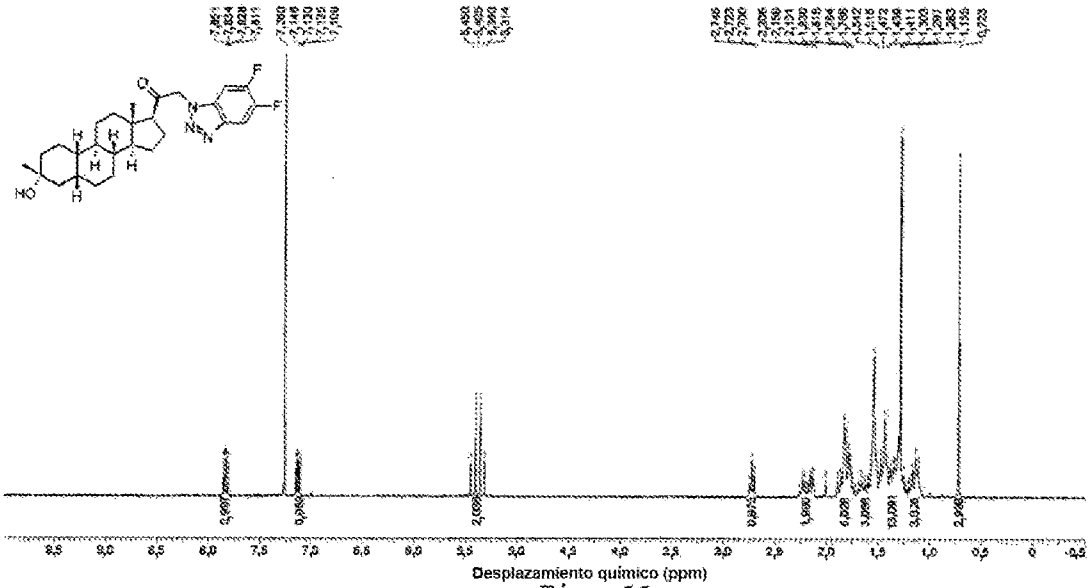


Fig. 11

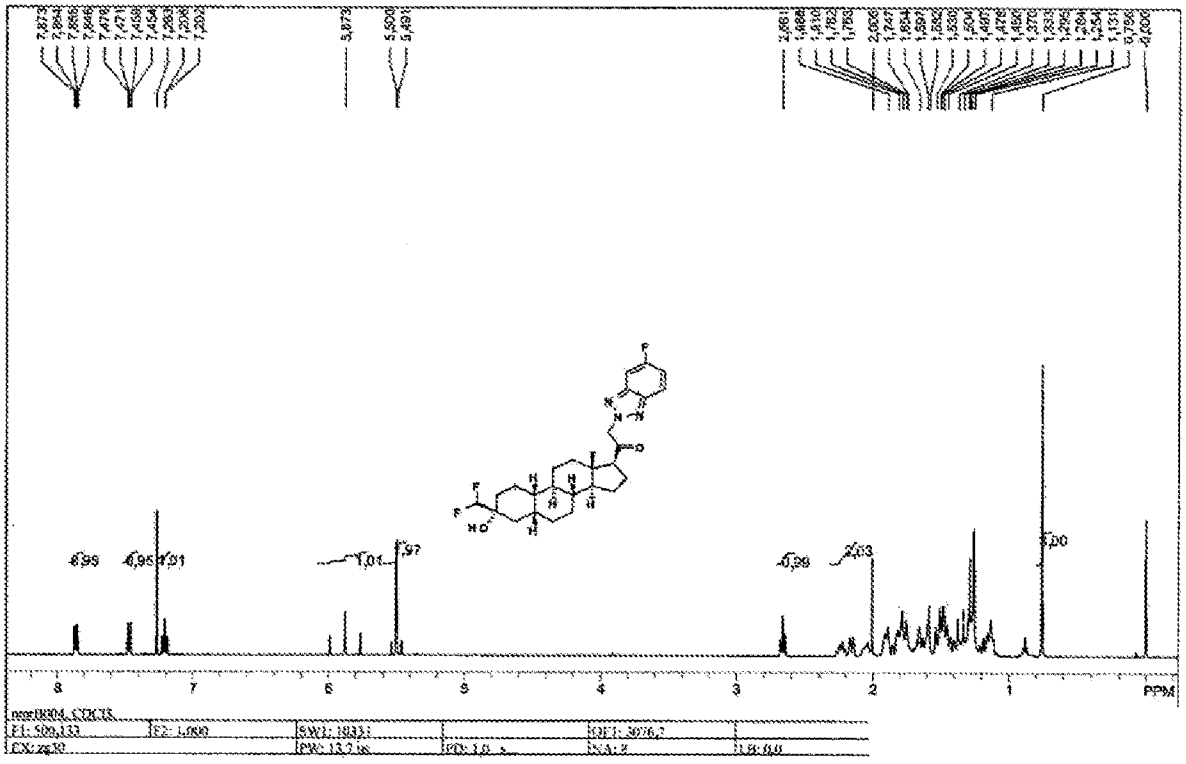


Fig. 12

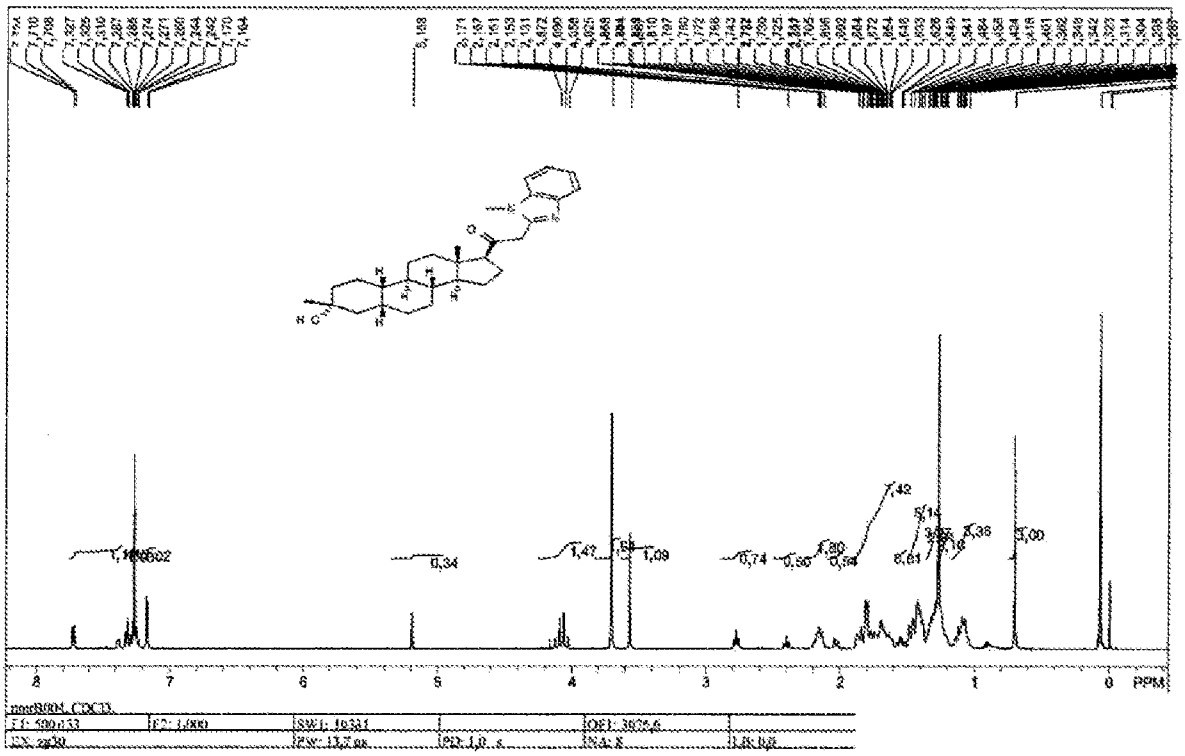


Fig. 13