

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 214**

51 Int. Cl.:

C07J 7/00	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
C07J 17/00	(2006.01) A61P 25/20	(2006.01)
C07J 9/00	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07J 1/00	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07J 43/00	(2006.01) A61K 31/58	(2006.01)
C07J 41/00	(2006.01) A61K 31/575	(2006.01)
A61K 31/565	(2006.01) A61K 31/573	(2006.01)
A61K 31/57	(2006.01)	
A61P 5/00	(2006.01)	
A61P 25/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2017 PCT/US2017/041600**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2018 WO18013613**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2017 E 17743136 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2023 EP 3481845**

54 Título: **Esteroides neuroactivos sustituidos en C17, C20 y C21 y sus procedimientos de utilización**

30 Prioridad:

11.07.2016 US 201662360813 P
11.07.2016 US 201662360847 P
18.11.2016 US 201662424083 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROBICHAUD, ALBERT, J.;
MARTINEZ BOTELLA, GABRIEL;
HARRISON, BOYD, L.;
SALITURO, FRANCESCO, G.;
GRIFFIN, ANDREW y
BLANCO-PILLADO, MARIA, JESUS

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 965 214 T3

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

DESCRIPCIÓN

Esteroides neuroactivos sustituidos en C17, C20 y C21 y sus procedimientos de utilización

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de U.S.S.N. 62/360 813, presentado el 11 de julio de 2016, U.S.S.N. 62/360 847, presentado el 11 de julio de 2016 y U.S.S.N. 62/424 803, presentado el 18 de noviembre de 2016.

Antecedentes

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

20 En el caso del complejo receptor de GABA (GRC), el efecto sobre la excitabilidad cerebral está mediado por el GABA, un neurotransmisor. El GABA influye profundamente en la excitabilidad cerebral general, ya que hasta el 40 % de las neuronas del cerebro utilizan el GABA como neurotransmisor. El GABA regula la excitabilidad de las neuronas regulando la conductancia de los iones cloruro a través de la membrana neuronal. El GABA interactúa con su sitio de reconocimiento en el GRC para facilitar el flujo de iones cloruro a través de un gradiente electroquímico descendiente del GRC hacia el interior de la célula. Un aumento intracelular de los niveles de este anión provoca la hiperpolarización del potencial transmembrana, haciendo que la neurona sea menos susceptible a las entradas excitatorias, es decir, reduciendo la excitabilidad neuronal. En otras palabras, cuanto mayor es la concentración de iones cloruro en la neurona, menor es la excitabilidad cerebral y el nivel de excitación.

30 Está bien documentado que el GRC es responsable de la mediación en la ansiedad, la actividad convulsiva y la sedación. Así, el GABA y los fármacos que actúan como el GABA o que facilitan los efectos del GABA (por ejemplo, los barbitúricos y las benzodiazepinas (BZ) terapéuticamente útiles, tales como Valium®) producen sus efectos terapéuticamente útiles interactuando con sitios reguladores específicos en el GRC. Las pruebas acumuladas indican ahora que, además del sitio de unión a benzodiazepinas y barbitúricos, el GRC contiene al menos un sitio distinto de interacción con esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, Lan, N. C. *et al.*, *Neurochem. Res.* (1991), 16:347-356.

35 Los esteroides neuroactivos pueden aparecer de forma endógena. Los esteroides neuroactivos endógenos más potentes son la pregnan-20-ona 3 α -hidroxi-5-reducida y la pregnan-20-ona 3 α -21-dihidroxi-5-reducida, metabolitos de los esteroides hormonales progesterona y desoxicorticosterona, respectivamente. La capacidad de estos metabolitos esteroideos para alterar la excitabilidad cerebral 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)).

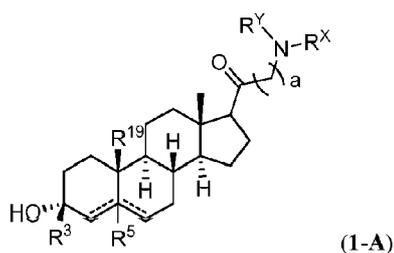
40 Se necesitan esteroides neuroactivos nuevos y mejorados que actúen como agentes moduladores de la excitabilidad cerebral, así como agentes para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el SNC. Los compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento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

45 El documento WO-A-2016/082789 divulga derivados de 3.alfa.-hidroxi-androstano y -norandrostano 3.beta.-sustituidos que tienen un sustituyente 17.beta.-C(O)-heterocíclico que modulan el receptor de GABA. El grupo heterocíclico no está unido al grupo C(O) a través de un átomo N del anillo, por lo que no forma un grupo 17.beta.-amida.

Resumen de la invención

50 Los compuestos descritos en el presente documento actúan, en determinadas realizaciones, como moduladores de GABA, por ejemplo, afectando al receptor GABA_A de forma positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), gracias a su capacidad para modular el receptor GABA_A, se prevé que estos compuestos tengan actividad en el SNC.

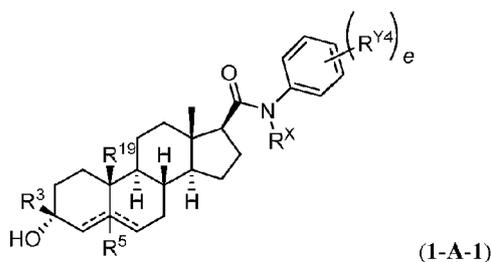
En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R³ es alquilo, alquenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; cada uno de R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, arilo o alquilo, o R^X y R^Y están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros; R¹⁹ es hidrógeno o alquilo (por ejemplo, alquilo no sustituido o alquilo sustituido (por ejemplo, -C(R^C)₂OR^{A1}, en el que R^C es hidrógeno o alquilo)); R⁵ está ausente o es hidrógeno; - - - - representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando un - - - - es un enlace doble, el otro - - - - es un enlace sencillo y R⁵ está ausente; y a es 0.

En algunas realizaciones, R^X y R^Y no son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, R³ es alquilo. En algunas realizaciones, R¹⁹ es hidrógeno.

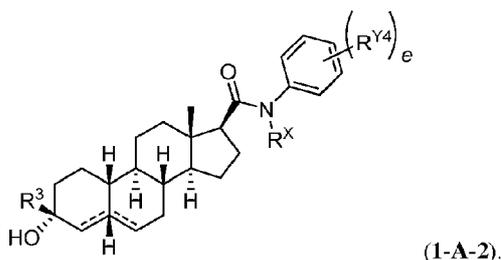
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-1):



en la que cada caso de R^{Y4} es independientemente alquilo, ciano, o halo; y e es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

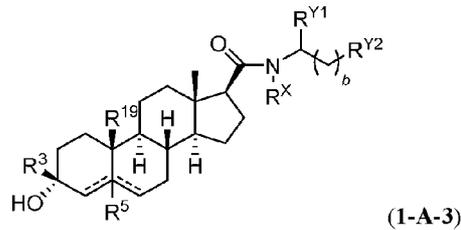
- 15 En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, -CH₃, -CN o -F. En algunas realizaciones, e es 3. En algunas realizaciones, R^X es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, -CH₃, -CN o -F, R^X es hidrógeno, y e es 3. En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, -CH₃, -CN o -F, R^X es hidrógeno y e es 2. En algunas realizaciones, e es 1. En algunas realizaciones, R^{Y4} es -F. En algunas realizaciones, R^{Y4} es -F y e es 1.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-2):



- 20 En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, -CH₃, -CN o -F. En algunas realizaciones, e es 3. En algunas realizaciones, R^X es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, -CH₃, -CN o -F, R^X es hidrógeno, y e es 3. En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, -CH₃, -CN o -F, R^X es hidrógeno, y e es 2. En algunas realizaciones, e es 1. En algunas realizaciones, R^{Y4} es -F.

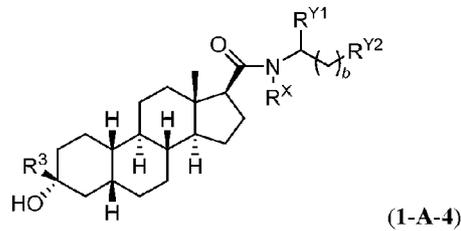
- 25 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-3):



en la que cada uno de R^{Y1} y R^{Y2} es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; y $b = 0, 1, 2, 3$.

En algunas realizaciones, R^{Y1} y R^{Y2} no son ambos $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

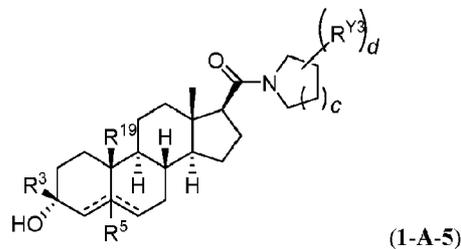
5 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-4):



10 En algunas realizaciones, R^{Y1} es hidrógeno, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^3 es $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^{Y2} es heteociclilo, arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$ o combinaciones de los mismos o heteroarilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$.

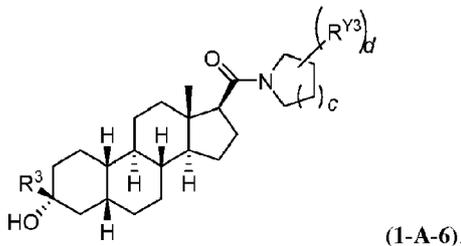
En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, o R^X es hidrógeno, $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-5):

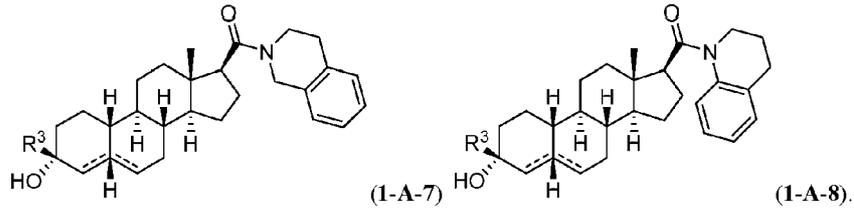


15 en el que cada aparición de R^{Y3} es arilo o heteroarilo, o dos grupos R^{Y3} se unen para formar un anillo de 6 a 10 miembros; c es 0, 1, 2 o 3; y d es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-6):



20 En algunas realizaciones, si d es 2, entonces dos grupos R^{Y3} se unen para formar arilo. En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-7) o fórmula (1-A-8):



En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de -CH₃, -CN, -F, -CF₃, o R³ es -CH₃, -CF₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃.

5 En un aspecto, en el presente documento se proporcionan también compuestos descritos en la tabla 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1-A) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento de inducción de sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento de administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (1-A), a un sujeto que lo necesite, en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia en las dos horas siguientes a la administración. En algunas realizaciones, el sujeto experimenta sedación y/o anestesia en la hora siguiente a la administración. En algunas realizaciones, el sujeto experimenta sedación y/o anestesia instantáneamente. En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el compuesto se administra de forma crónica.

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

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

20 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento para tratar las convulsiones en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1-A).

25 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento para tratar la epilepsia o el estado epiléptico en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1-A).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno o una disfunción neuroendocrina en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1-A).

30 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno neurodegenerativo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1-A).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno del movimiento o temblor en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1-A).

35 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno del estado de ánimo o un trastorno de ansiedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1-A).

40 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en un procedimiento para tratar trastornos relacionados con la función GABA en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (1-A).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto de fórmula (1-A) y un diluyente estéril.

45 Así, en otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (1-A) para su uso en procedimientos de tratamiento de un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1-A). En determinadas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC se

selecciona del grupo que consiste en un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, y acúfenos. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, subcutánea, intravenosa o intramuscular. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra de forma crónica. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra de forma continua, por ejemplo, mediante infusión intravenosa continua.

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto con síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil o síndrome de Angelman.

10 Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen de modo general como se describe en la misma. Además, los principios generales de la química orgánica, así como las moléculas funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª 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 isómeros pueden aislarse de las mezclas por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, incluida la cromatografía líquida de alta presión ("high pressure liquid chromatography", HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, Tetrahedron, 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención abarca además los compuestos descritos en el presente documento en forma de isómeros individuales sustancialmente exentos de otros isómeros y, como alternativa, en forma de mezclas de diversos isómeros.

La configuración absoluta de un centro asimétrico puede determinarse utilizando procedimientos conocidos por un experto en la materia. En algunas realizaciones, la configuración absoluta de un centro asimétrico en un compuesto puede dilucidarse a partir de la estructura monocristalina de rayos X del compuesto. En algunas realizaciones, la configuración absoluta de un centro asimétrico dilucidada por la estructura cristalina de rayos X de un compuesto puede utilizarse para inferir la configuración absoluta de un centro asimétrico correspondiente en otro compuesto obtenido a partir de las mismas metodologías sintéticas o de otras similares. En algunas realizaciones, la configuración absoluta de un centro asimétrico puede determinarse utilizando experimentos de efecto nuclear Overhauser ("nuclear Overhauser effect", NOE) mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).

En algunas realizaciones, puede introducirse un centro asimétrico de configuración absoluta conocida en un compuesto con un reactivo quiral, por ejemplo, una amina quiral. En algunas realizaciones, se puede introducir un centro asimétrico de configuración absoluta conocida en un compuesto con una metodología de reacción, por ejemplo, mediante una aminación reductora.

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

En las composiciones proporcionadas en el presente documento, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros principios activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente un 90 % de excipiente y aproximadamente un 10 % de compuesto R enantioméricamente puro. En determinadas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, como mínimo aproximadamente un 95 % en peso de compuesto R y, como máximo, aproximadamente un 5 % en peso de compuesto S, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente un 90 % de excipiente y aproximadamente un 10 % de compuesto

S enantioméricamente puro. En determinadas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente un 95 % en peso de compuesto S y, como máximo, aproximadamente un 5 % en peso de compuesto R, en peso total del compuesto. En determinadas realizaciones, el principio activo puede formularse con poco o ningún excipiente o vehículo.

- 5 Los artículos "un" y "una" pueden utilizarse 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 un análogo o más de un análogo.

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

Los siguientes términos y expresiones tienen los significados que se presentan a continuación, y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

15 "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 C₁₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆", también denominado en el presente documento "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Algunos ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ son metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), isobutilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Otros ejemplos de grupos alquilo son n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares.

20 A menos que se especifique lo contrario, cada caso independiente de un grupo alquilo está opcionalmente sustituido, es decir, no está sustituido (un "alquilo no sustituido") o está sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ no sustituido (por ejemplo, -CH₃). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ sustituido. Las abreviaturas habituales de alquilo incluyen Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃) o i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

30 "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 y ningún triple enlace ("alquenilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). Dichos uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Algunos ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ son etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Algunos ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ antes mencionados, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Otros ejemplos de alquenilo son heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso independiente de un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido, es decir, no está sustituido (un "alquenilo no sustituido") o está sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ sustituido.

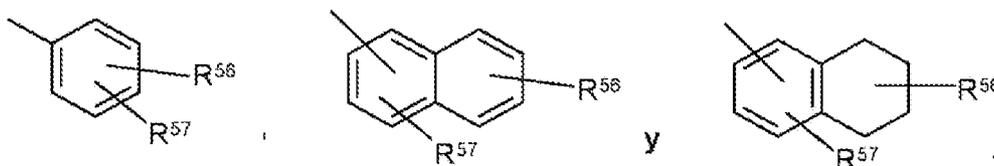
35 "Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces triples carbono-carbono y, opcionalmente, uno o más enlaces dobles ("alquinilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). Dichos uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butilo) o terminales (tal como en 1-butilo). Algunos ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, entre otros, etileno (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butileno (C₄), 2-butileno (C₄) y similares. Entre los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ se incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ antes mencionados, así como pentilo (C₅), hexinilo (C₆) y similares. Otros ejemplos de alquinilo son heptinilo (C₇), octinilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso independiente de un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido, es decir, no está sustituido (un "alquinilo no sustituido") o está sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más

sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

- 5 "Ariilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un conjunto cíclico) con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C₆"; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₀"; por ejemplo, naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₄"; por ejemplo, antracilo). "Ariilo" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo arilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el radical o punto de unión está en el anillo arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono sigue indicando el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. Los grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso independiente de un grupo arilo está opcionalmente sustituido, es decir, no está sustituido (un "arilo no sustituido") o está sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sustituido.

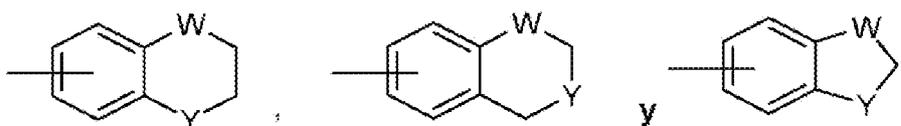
En determinadas realizaciones, un grupo arilo está sustituido con uno o más de los grupos seleccionados entre halo, alquilo C_{1-C₈}, haloalquilo C_{1-C₈}, ciano, hidroxilo, alcoxi C_{1-C₈} y amino.

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



- 25 en los que uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y al menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ se selecciona cada uno independientemente entre alquilo C_{1-C₈}, haloalquilo C_{1-C₈}, heterocíclico de 4 a 10 miembros, alcanoilo, alcoxi C_{1-C₈}, heteroarilo, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalquilo, COOarilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquilo, SOalquilo, SO₂alquilo, Sarilo, SOarilo, SO₂arilo; o R⁵⁶ y R⁵⁷ pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R⁶⁰ y R⁶¹ son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-C₈}, haloalquilo C_{1-C₄}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, heterocíclico de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-C₁₀}, arilo C_{6-C₁₀} sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido.

- 30 Otros grupos arilo representativos que tienen un grupo heterociclo fusionado incluyen los siguientes:



en los que W se selecciona entre C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O y S; y cada Y se selecciona entre carbonilo, NR⁶⁶, O y S; y R⁶⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-C₈}, cicloalquilo C_{3-C₁₀}, heterocíclico de 4 a 10 miembros, arilo C_{6-C₁₀} y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

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

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

"Hidroxilo" o "hidroxilo", independientemente o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un grupo -OH.

"Hidroalquilo" puede incluir estructuras de alquilo que están sustituidas con uno o más grupos hidroxilo.

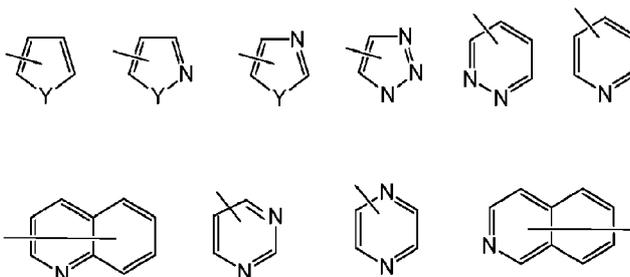
- 45 "Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros (por ejemplo, con 6 o □ □ □ □ electrones compartidos en un conjunto cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo

5 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 de nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillo bicíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo sigue indicando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo indica el número de miembros del anillo en el sistema de anillo fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, es decir, en el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o en el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

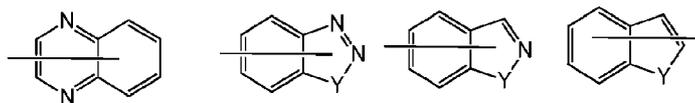
15 En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 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 de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 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 de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados 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 entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada caso independiente de un grupo heteroarilo está sustituido opcionalmente, es decir, no está sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o está sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido.

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

Algunos ejemplos de heteroarilos representativos incluyen las siguientes fórmulas:



50



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

5 "Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Algunos ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₆ incluyen, entre otros, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Algunos ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₈ incluyen, entre otros, los grupos carbociclilo C₃₋₆ antes mencionados, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈) y similares. Algunos ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₁₀ incluyen, entre otros, los grupos carbociclilo C₃₋₈ antes mencionados, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro, tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o parcialmente insaturado. "Carbocíclico" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo carbociclilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión se encuentra en el anillo carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos sigue indicando el número de carbonos del sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada caso independiente de un grupo carbociclilo está opcionalmente sustituido, es decir, no está sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o está sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

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

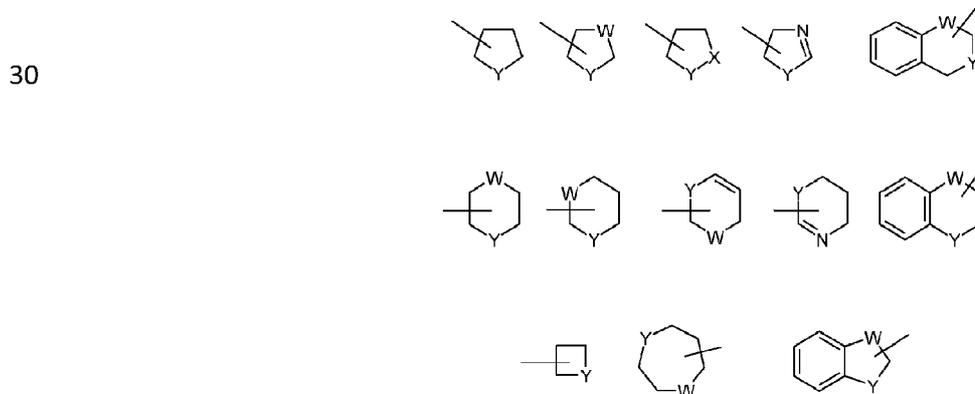
40 "Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo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

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 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

5 algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 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 anillo no aromático de 5 a 6 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 y azufre ("heterociclilo de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5 a 6 miembros tiene de 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5 a 6 miembros tiene un heteroátomo anular seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 3 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azetidínilo, oxetanilo y tietanilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrol-2,5-diona. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, entre otros, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos incluyen, entre otros, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo y tianilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, entre otros, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos incluyen, entre otros, triazinanilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 8 miembros que contienen un heteroátomo incluyen, entre otros, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 5 miembros fusionados a un anillo arilo C₆ (también denominados en el presente documento anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, entre otros, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Algunos ejemplos de grupos heterociclilo de 6 miembros fusionados a un anillo arilo (también denominados en el presente documento anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, entre otros, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

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



35 en los que cada W se selecciona entre CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O y S; y cada Y se selecciona entre NR⁶⁷, O y S; y R⁶⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros. Estos anillos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo formado por acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcocarbonilo, alcocarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (por ejemplo, amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)₂-alquilo y -S(O)₂-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y urea.

"Acilo" se refiere a un radical -C(O)R²⁰, en el que R²⁰ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se definen en el presente documento. "Alcanoilo" es un grupo acilo en el que R²⁰ es un grupo distinto de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, entre otros, formilo (-CHO), acetilo (-C(=O)CH₃), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzóilo (-C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-C(=O)CH₂Ph), -C(O)-alquilo C₁-C₈, -C(O)-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -C(O)-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 miembros), siendo t un número entero de 0 a 4. En determinadas realizaciones, R²¹ es alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi

C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo.

"Acilamino" se refiere a un radical -NR²²C(O)R²³, en el que cada caso de R²² y R²³ es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como se definen en el presente documento, o R²² es un grupo protector de amino. Los grupos "acilamino" ejemplares incluyen, entre otros, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Algunos ejemplos de grupos "acilamino" concretos son -NR²⁴C(O)-alquilo C₁-C₈, -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -NR²⁴C(O)-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 miembros), siendo t un número entero de 0 a 4, y cada R²⁴ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈. En determinadas realizaciones, R²⁵ es H, alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo; y R²⁶ es H, alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo; siempre que al menos uno de R²⁵ y R²⁶ sea distinto de H.

"Aciloxi" se refiere a un radical -OC(O)R²⁷, en el que R²⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos representativos incluyen, entre otros, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. En determinadas realizaciones, R²⁸ es alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo.

"Alcoxi" se refiere al grupo -OR²⁹, en el que R²⁹ es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Algunos grupos alcoxi concretos son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Algunos grupos alcoxi concretos son alcoxi inferior, es decir, de entre 1 y 6 átomos de carbono. Otros grupos alcoxi específicos tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

En determinadas realizaciones, R²⁹ es un grupo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, y concretamente de 1 a 3 sustituyentes, en concreto 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C₆-C₁₀, ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquilo-S(O)-, arilo-S(O)-, alquilo-S(O)₂- y arilo-S(O)₂-. Algunos ejemplos de grupos "alcoxi sustituidos" incluyen, entre otros, -O-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -O-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -O-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10 miembros), siendo t un número entero de 0 a 4 y cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente puede estar sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo. Algunos ejemplos de grupos "alcoxi sustituidos" son -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂Ph, -OCH₂-ciclopropilo, -OCH₂CH₂OH y -OCH₂CH₂NMe₂.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Oxo" se refiere a =O.

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

Algunos ejemplos de grupos "amino sustituidos" incluyen, entre otros, -NR³⁹-alquilo C₁-C₈, -NR³⁹-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -NR³⁹-(CH₂)_t(heteroarilo de 5 a 10 miembros), -NR³⁹-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -NR³⁹-(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 10

miembros), siendo t un número entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R³⁹ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₈; y todos los grupos alquilo presentes pueden estar sustituidos con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo; y todos los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes pueden estar sustituidos con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo. Para evitar dudas, la expresión "amino sustituido" incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido, tal como se definen a continuación. El amino sustituido engloba los grupos amino monosustituidos y amino disustituidos.

"Azido" se refiere al radical -N₃.

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

"Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical -C(O)N(R⁶²)₂, en el que cada R⁶² es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenoilo sustituido o no sustituido, alquinoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de amino, en los que al menos uno de R⁶² no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁶² se selecciona entre H, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros; o alquilo C₁-C₈ sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4 a 10 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo; siempre que al menos un R⁶² sea distinto de H.

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

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

25 "Etenilo" se refiere a -(C=C)- sustituido o no sustituido. "Etileno" se refiere al -(C-C)- sustituido o no sustituido. "Etilino" se refiere a -(C≡C)-.

Un 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, entre otros, morfolina, piperidina (por ejemplo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolona, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina y N-alquilpiperazinas, tales como N-metilpiperazina. Algunos ejemplos concretos son azetidina, piperidona y piperazona.

Los grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, tal como se definen en el presente documento, están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, un grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenoilo "sustituido" o "no sustituido", alquinoilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido").

35 En general, el término "sustituido", precedido o no del término "opcionalmente", significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o de nitrógeno) se sustituye por un sustituyente permitido, por ejemplo, un sustituyente que, tras la sustitución, da lugar a un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre espontáneamente una transformación, tal como por reordenación, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura determinada, el sustituyente es el mismo o es diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluya la sustitución con todos los sustituyentes admisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que da lugar a la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de estas combinaciones para dar lugar a un compuesto estable. Para los fines de esta invención, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé lugar a la formación de una fracción estable.

Algunos ejemplos de sustituyentes de átomo de carbono incluyen, entre otros, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^b)₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}BP(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}BP(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenoilo C₂₋₁₀, alquinoilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y

heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

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

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

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

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

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

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

35 cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquil C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆ alquilo)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂Oalquilo C₁₋₆, -OSO₂alquilo C₁₋₆, -SOalquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)Salquilo C₁₋₆, -SC(=S)Salquilo C₁₋₆, -P(=O)₂(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros; en los que X⁻ es un contraión.

40 Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado a un grupo amino cuaternario catiónico para mantener la neutralidad electrónica. Algunos ejemplos de contraiones incluyen iones haluro (por ejemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-canforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfónico-5-sulfonato, etano-1-ácido sulfónico-2-sulfonato 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 no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primario, secundario, terciario y cuaternario. Algunos ejemplos de sustituyentes de átomo de nitrógeno incluyen, entre otros, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los 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 los que R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se han definido anteriormente.

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

Algunos ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, entre otros, grupos amida (por ejemplo, -C(=O)R^{aa}), que incluyen, entre otros, formamida y acetamida; grupos carbamato (por ejemplo, -C(=O)OR^{aa}), que incluyen, entre otros, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (BOC) y carbamato de bencilo (Cbz); grupos sulfonamida (por ejemplo, -S(=O)₂R^{aa}), que incluyen, entre otros, *p*-toluenosulfonamida (Ts), metanosulfonamida (Ms) y *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, entre otros, R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂ y -P(=O)(NR^{bb})₂, en los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

Algunos ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen, entre otros, metilo, metoxilmetilo (MOM), 2-metoxietilo (MEM), bencilo (Bn), triisopropilsililo (TIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPs), metanosulfonato (mesilato) y tosilato (Ts).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado grupo protector de tiol). Los grupos protectores de azufre incluyen, entre otros, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂ y -P(=O)(NR^{bb})₂, en los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

Estos sustituyentes y otros ejemplos de sustituyentes se describen con más detalle en la descripción detallada, los ejemplos y las reivindicaciones. La invención no pretende estar limitada en modo alguno por la anterior enumeración de ejemplos de sustituyentes.

45 *Otras definiciones*

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

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o que puede ser aprobado por un organismo de control del gobierno federal o de un gobierno estatal de Estados Unidos o el organismo correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que figura en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más concretamente, en seres humanos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En concreto, dichas sales no son tóxicas y pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o formadas con

ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carbónico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es sustituido por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. La expresión "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes son, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, cationes tetraalquilamonio y similares. Véase, por ejemplo, Berge, *et al.*, J. Pharm. Sci. (1977), 66(1): 1-79.

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

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

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

Un "sujeto" para el que se prevé la administración incluye, entre otros, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, un lactante, un niño, un adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, una adulta de mediana edad o un adulto mayor)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero, tal como un primate s (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus), ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente en el presente documento.

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

Tal como se utilizan en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que sucede mientras un sujeto padece la enfermedad, el trastorno o la afección especificados, que reduce la gravedad de la enfermedad, el trastorno o la afección, o que retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad, el trastorno o la afección ("tratamiento terapéutico"), y también contempla una acción que sucede antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, el trastorno o la afección especificados ("tratamiento profiláctico").

En general, la "cantidad eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, por ejemplo, para tratar un trastorno relacionado con el SNC, y es suficiente para inducir anestesia o sedación. Como apreciarán los expertos en la materia, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede variar en función de factores como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la

enfermedad tratada, el modo de administración y la edad, el peso, la salud y el estado del sujeto. Una cantidad eficaz abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico.

5 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una 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 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 englobar una cantidad que mejore la terapia general, que reduzca o evite los síntomas o las causas de una enfermedad o una afección, o que potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

10 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, un trastorno o una afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, el trastorno o la afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, el trastorno o la afección. La expresión término "cantidad profilácticamente eficaz" puede englobar una cantidad que mejore la profilaxis general o que potencie la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

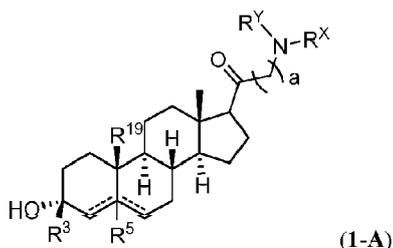
Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

20 En el presente documento se proporcionan compuestos (por ejemplo, compuesto de fórmula (I)), composiciones farmacéuticas y sus procedimientos de uso para tratar una enfermedad o un trastorno como se describe en el presente documento.

Compuestos

25 Los compuestos descritos en el presente documento están generalmente diseñados para modular la función GABA y, por lo tanto, para actuar como esteroides neuroactivos para el tratamiento y la prevención de afecciones relacionadas con el SNC en un sujeto. La modulación, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la inhibición o potenciación de la función del receptor de GABA. Por consiguiente, los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento se utilizan como terapia para prevenir y/o tratar afecciones del SNC en mamíferos, incluidos los seres humanos y los mamíferos no humanos. Así, y como se ha indicado anteriormente, la presente invención incluye dentro de su ámbito a los compuestos de fórmula (1-A) y se extiende a éstos para tales procedimientos, y al uso de tales compuestos para la preparación de medicamentos útiles para tales procedimientos.

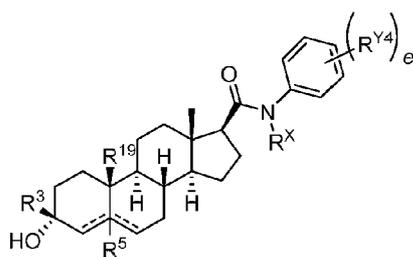
30 En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (1-A):



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R^3 es alquilo, alquenilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; cada uno de R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, arilo o alquilo, o R^X y R^Y están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros; R^{19} es hidrógeno o alquilo (por ejemplo, alquilo no sustituido o alquilo sustituido (por ejemplo, $-C(R^C)_2OR^{A1}$, en el que R^C es hidrógeno o alquilo)); R^5 está ausente o es hidrógeno; $---$ representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando un $---$ es un enlace doble, el otro $---$ es un enlace sencillo y R^5 está ausente; y α es 0.

40 En algunas realizaciones, R^X y R^Y no son ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, R^3 es alquilo. En algunas realizaciones, R^{19} es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-1):

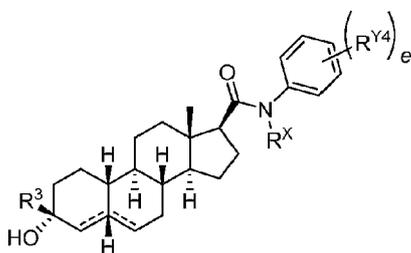


(1-A-1)

en la que cada caso de R^{Y4} es independientemente alquilo, ciano, o halo; y e es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

- 5 En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$. En algunas realizaciones, e es 3. En algunas realizaciones, R^X es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$, R^X es hidrógeno, y e es 3. En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$, R^X es hidrógeno, y e es 2. En algunas realizaciones, e es 1. En algunas realizaciones, R^{Y4} es $-F$. En algunas realizaciones, R^{Y4} es $-F$ y e es 1.

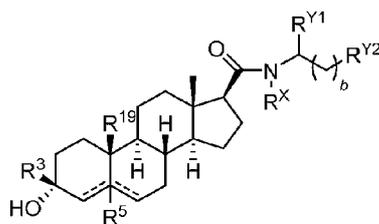
En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-2):



(1-A-2).

- 10 En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$. En algunas realizaciones, e es 3. En algunas realizaciones, R^X es hidrógeno. En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$, R^X es hidrógeno, y e es 3. En algunas realizaciones, cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$, R^X es hidrógeno, y e es 2. En algunas realizaciones, e es 1. En algunas realizaciones, R^{Y4} es $-F$.

- 15 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-3):

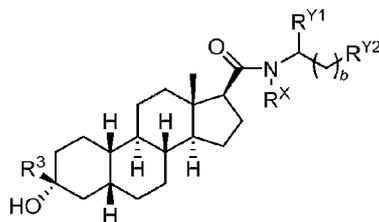


(1-A-3)

en la que cada uno de R^{Y1} y R^{Y2} es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; y b = 0, 1, 2, 3.

En algunas realizaciones, R^{Y1} y R^{Y2} no son ambos $-CH(CH_3)_2$.

- 20 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-4):



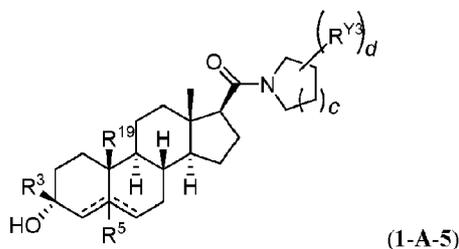
(1-A-4)

En algunas realizaciones, R^{Y1} es hidrógeno, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o cicloalquilo. En algunas realizaciones, R^3 es $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^{Y2} es heteocicilo, arilo o heteroarilo. En

algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$ o combinaciones de los mismos, o heteroarilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$.

En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, o R^X es hidrógeno, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$.

5 En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-5):

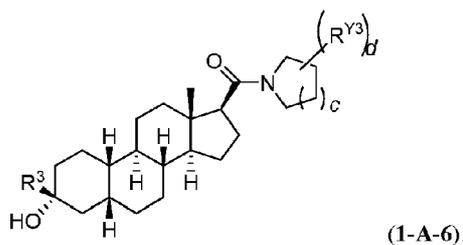


en la que cada aparición de R^{Y3} es arilo o heteroarilo, o dos grupos R^{Y3} se unen para formar un anillo de 6 a 10 miembros;

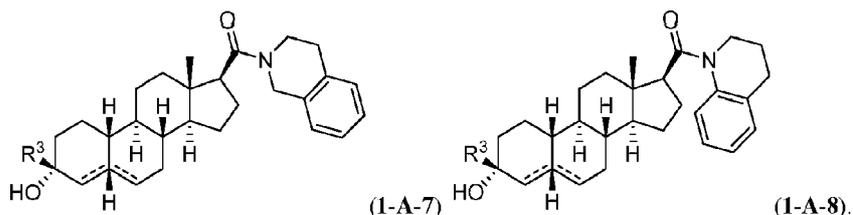
c es 0, 1, 2 o 3; y

10 d es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-6):



15 En algunas realizaciones, si d es 2, entonces dos grupos R^{Y3} se unen para formar arilo. En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$. En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-7) o fórmula (1-A-8):

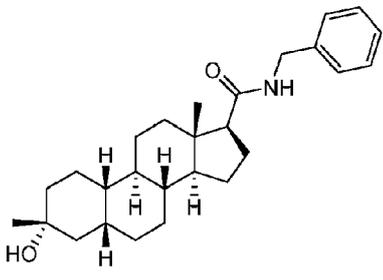
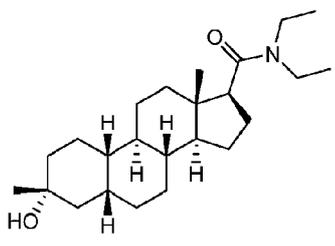
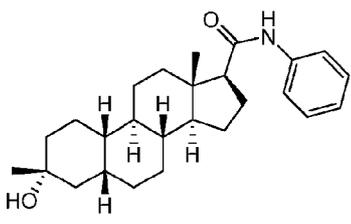
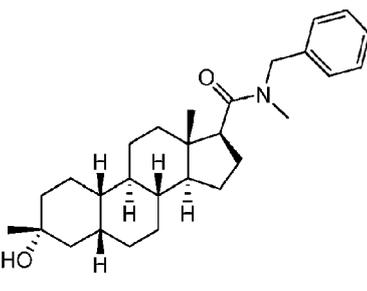
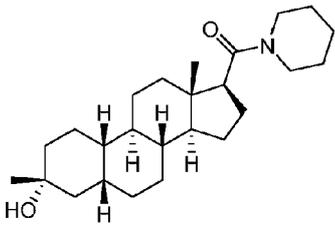


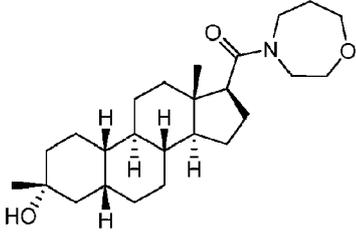
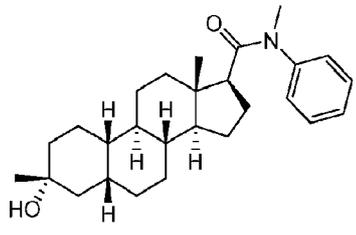
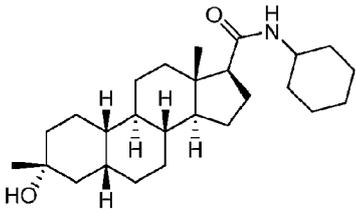
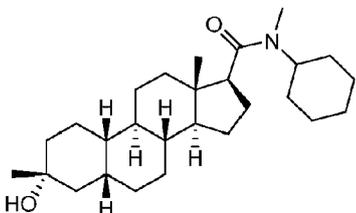
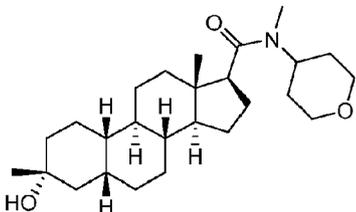
En algunas realizaciones, R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, o R^3 es $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$.

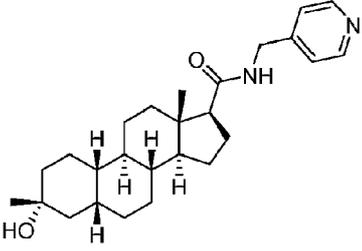
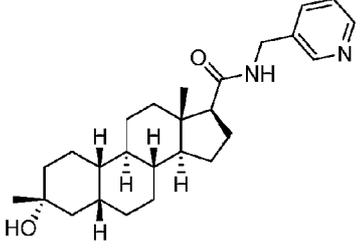
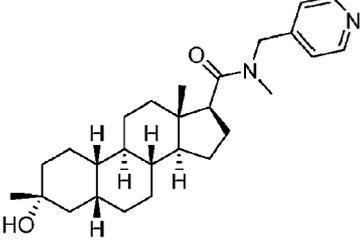
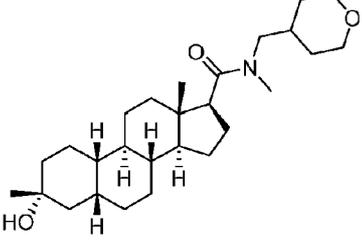
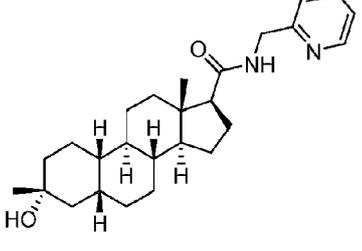
20 Además, en el presente documento se proporcionan los compuestos que se muestran en la tabla 1 A continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

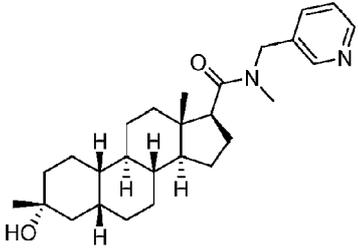
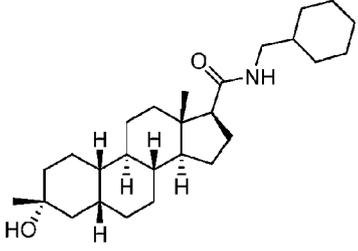
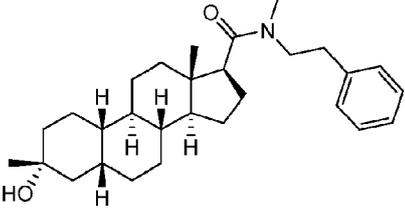
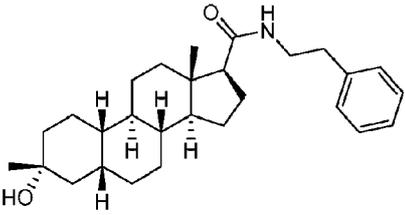
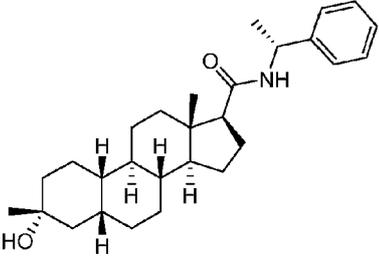
Tabla 1. De los compuestos de la tabla 1, los compuestos 1-37, 44, 48-50, 55-58, 60, 61, 69, 70 y 78-80 son ejemplos de compuestos de la invención. En esta tabla se mencionan otros compuestos a efectos de comparación.

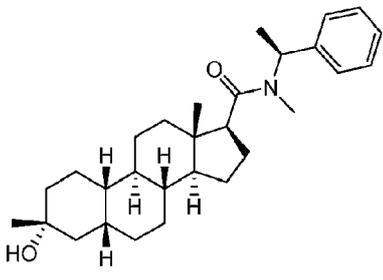
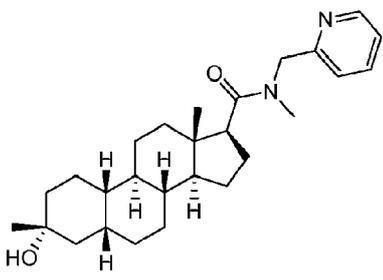
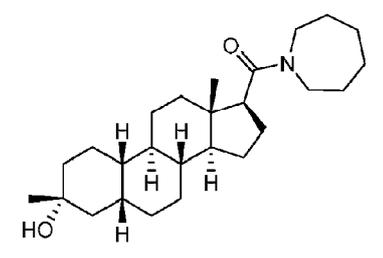
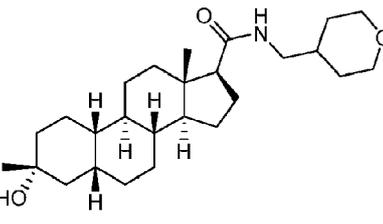
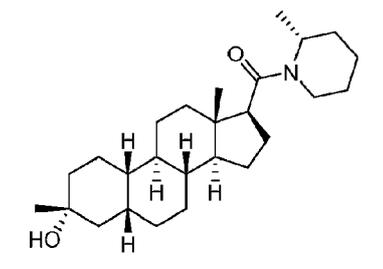
Estructura	Número de compuesto
	1

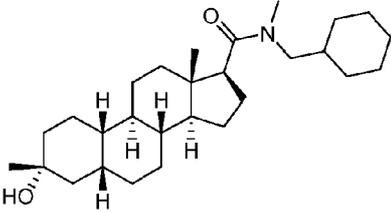
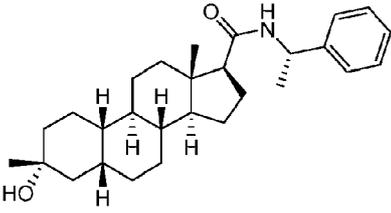
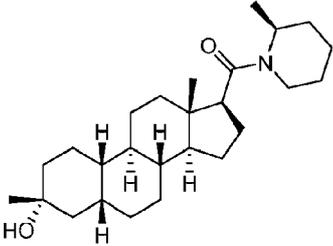
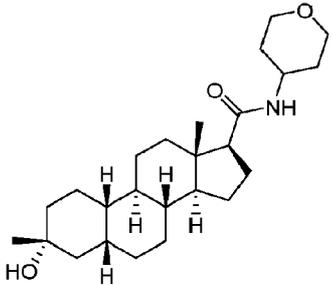
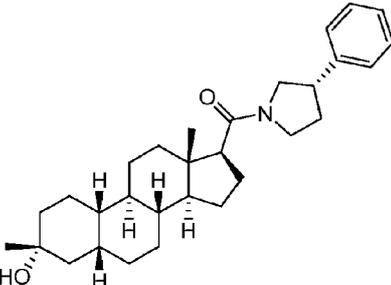
Estructura	Número de compuesto
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at the 3-position and a benzylamide group at the 3-position.</p>	
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at the 3-position and a diethylamide group at the 3-position.</p>	2
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at the 3-position and a benzamide group at the 3-position.</p>	3
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at the 3-position and a benzyl-N-methylamide group at the 3-position.</p>	4
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at the 3-position and a piperidineamide group at the 3-position.</p>	5
	6

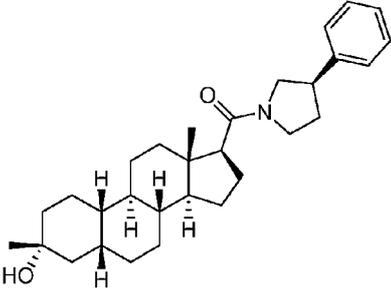
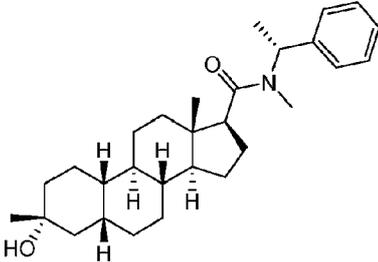
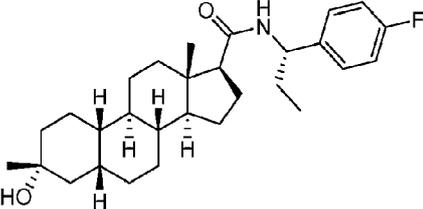
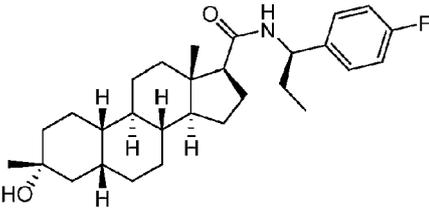
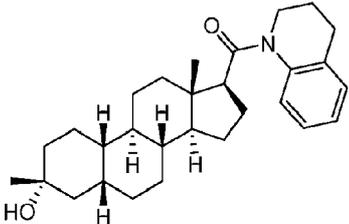
Estructura	Número de compuesto
 <p>Chemical structure of a steroid with a morpholine group attached to the C-3 position.</p>	
 <p>Chemical structure of a steroid with a N-methylphenyl group attached to the C-3 position.</p>	7
 <p>Chemical structure of a steroid with a cyclohexyl group attached to the C-3 position.</p>	8
 <p>Chemical structure of a steroid with a N-methylcyclohexyl group attached to the C-3 position.</p>	9
 <p>Chemical structure of a steroid with a morpholine group attached to the C-3 position.</p>	10
	11

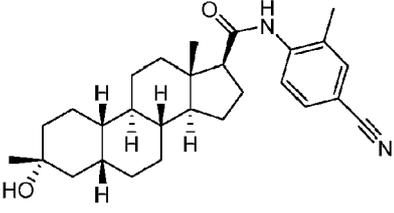
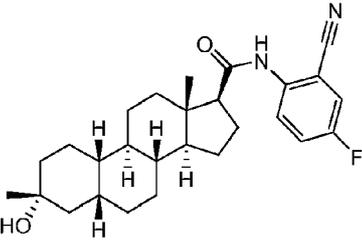
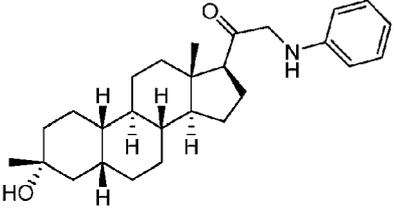
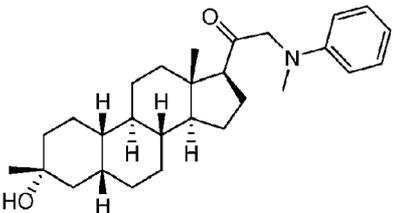
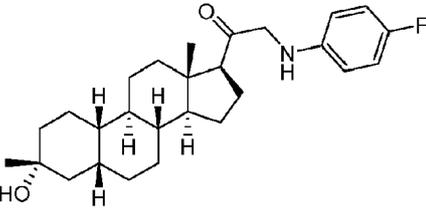
Estructura	Número de compuesto
	
	12
	13
	14
	15
	16

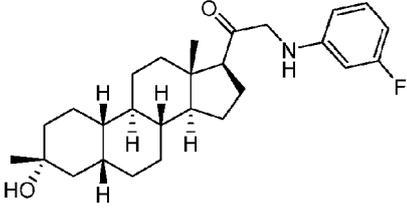
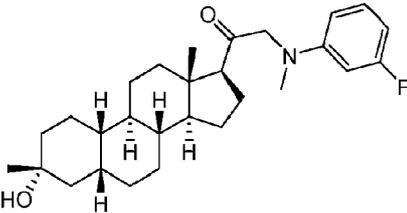
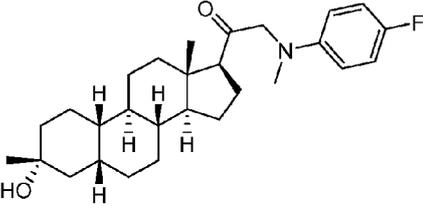
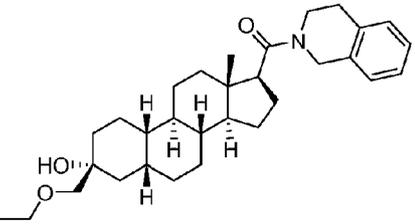
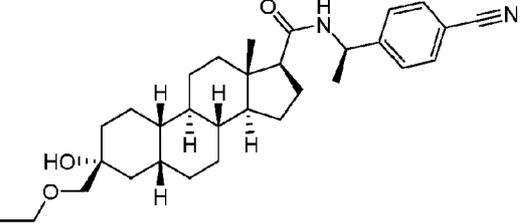
Estructura	Número de compuesto
	
	17
	18
	19
	20
	21

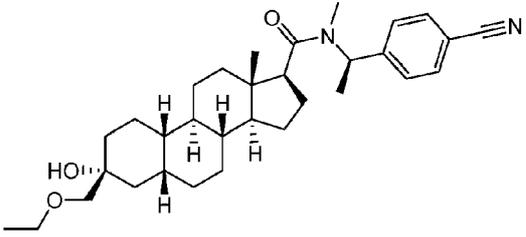
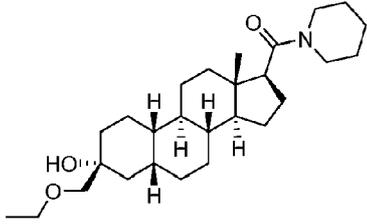
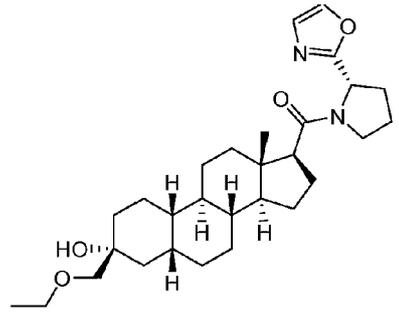
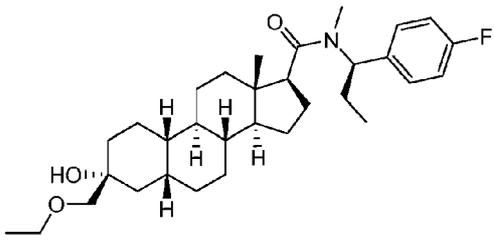
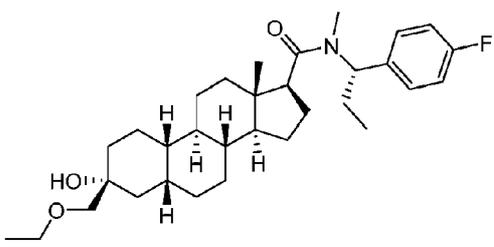
Estructura	Número de compuesto
	
	22
	23
	24
	25
	26

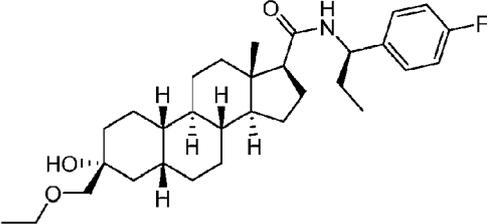
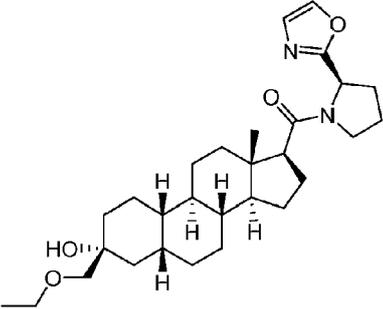
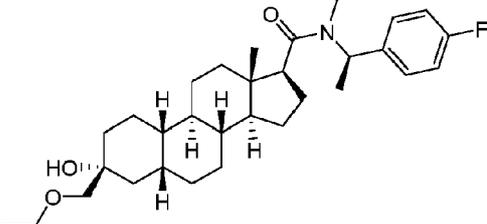
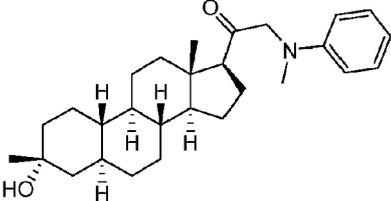
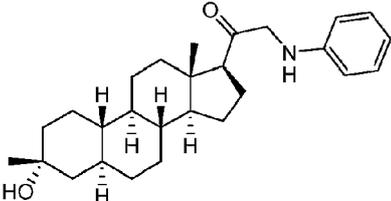
Estructura	Número de compuesto
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at C-3 and a cyclohexylmethyl amide group at C-3.</p>	
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at C-3 and a benzyl amide group at C-3.</p>	27
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at C-3 and a 2-methylpiperidin-1-yl amide group at C-3.</p>	28
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at C-3 and a morpholin-2-yl amide group at C-3.</p>	29
 <p>Chemical structure of a steroid with a hydroxyl group at C-3 and a 1-phenylpyrrolidin-2-yl amide group at C-3.</p>	30
	31

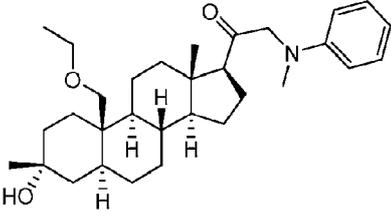
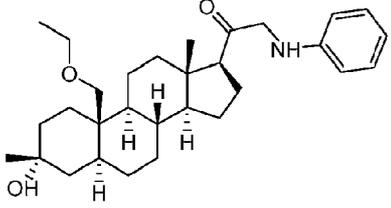
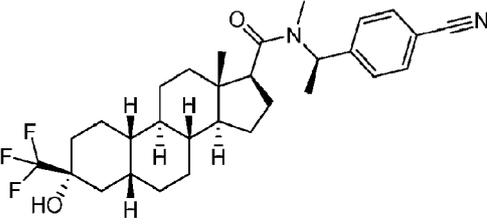
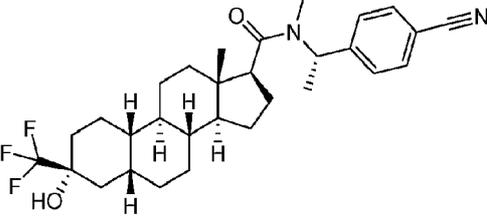
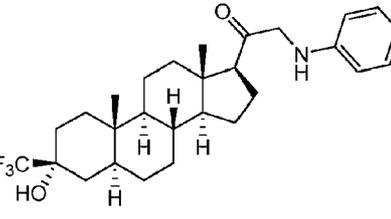
Estructura	Número de compuesto
	
	32
	33
	34
	35
	36

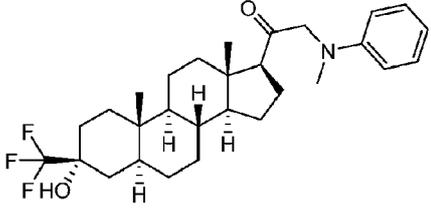
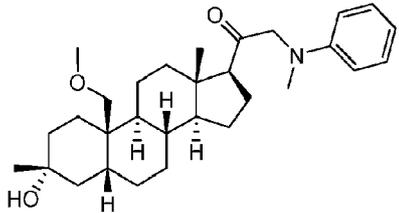
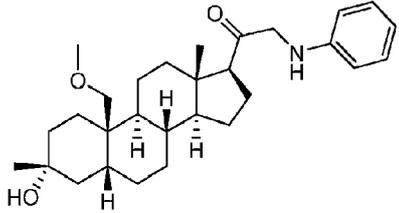
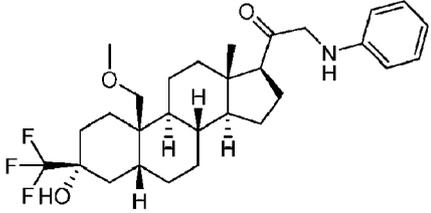
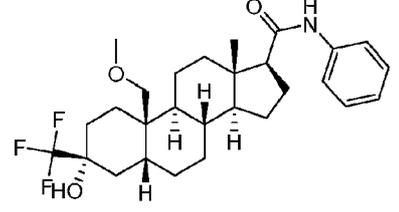
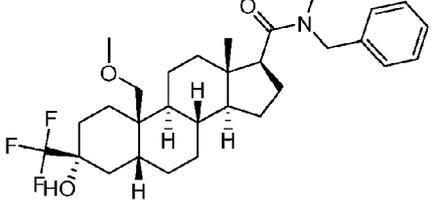
Estructura	Número de compuesto
	
	37
	38
	39
	40
	41

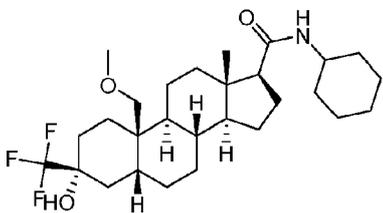
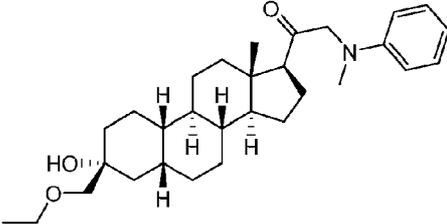
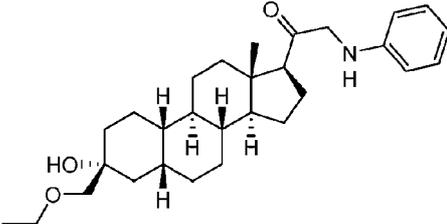
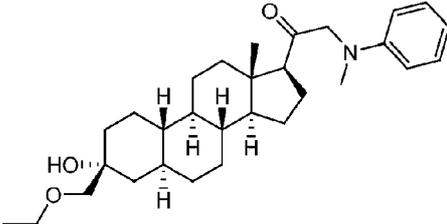
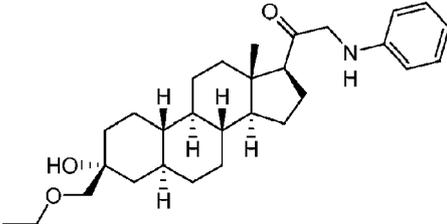
Estructura	Número de compuesto
	
	42
	43
	44
	48
	49

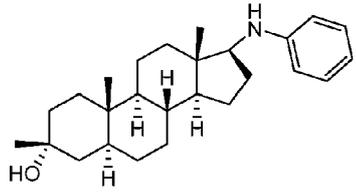
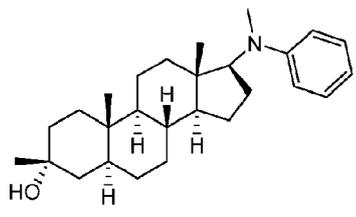
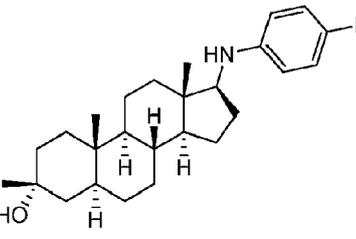
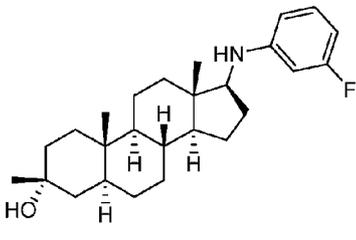
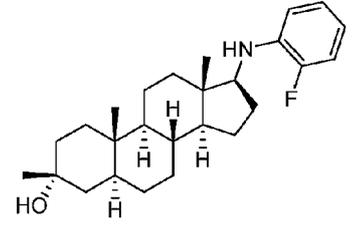
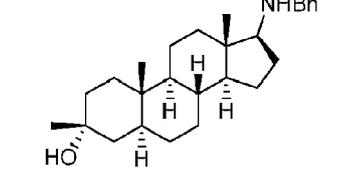
Estructura	Número de compuesto
 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a hydroxyl group at C3 and an ethoxy group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a methyl group, a carbonyl group, and a nitrogen atom bonded to a methyl group and a 4-cyanophenyl ring.</p>	
 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a hydroxyl group at C3 and an ethoxy group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a methyl group, a carbonyl group, and a piperidine ring.</p>	50
 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a hydroxyl group at C3 and an ethoxy group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a methyl group, a carbonyl group, and a nitrogen atom bonded to a methyl group and an imidazole ring.</p>	55
 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a hydroxyl group at C3 and an ethoxy group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a methyl group, a carbonyl group, and a nitrogen atom bonded to a methyl group and a 4-fluorophenyl ring.</p>	56
 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core has a hydroxyl group at C3 and an ethoxy group at C14. At C17, there is a side chain consisting of a methyl group, a carbonyl group, and a nitrogen atom bonded to a methyl group and a 4-fluorophenyl ring.</p>	57
	58

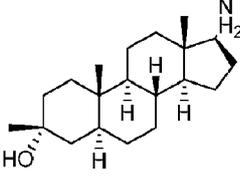
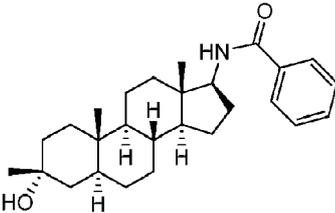
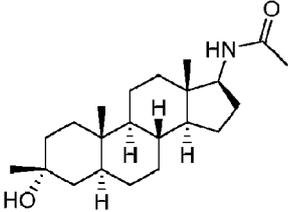
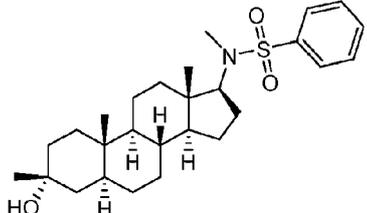
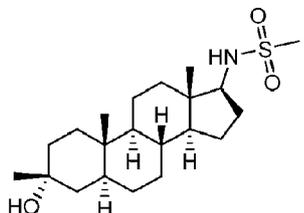
Estructura	Número de compuesto
	
	60
	61
	63
	64
	65

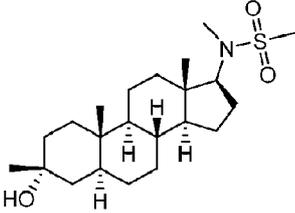
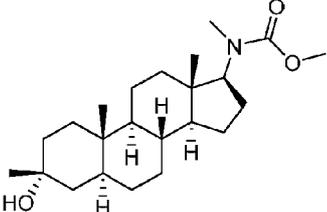
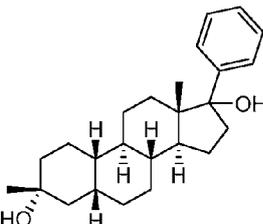
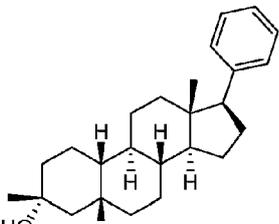
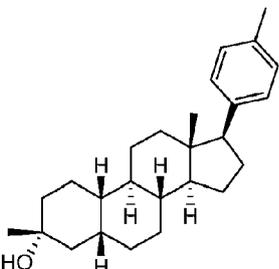
Estructura	Número de compuesto
	
	66
	69
	70
	73
	74

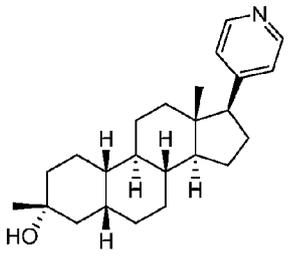
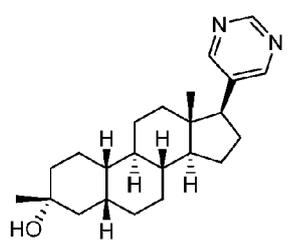
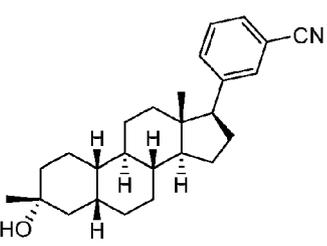
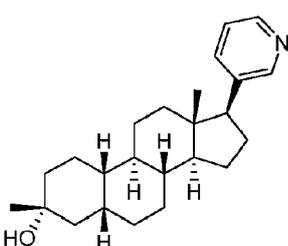
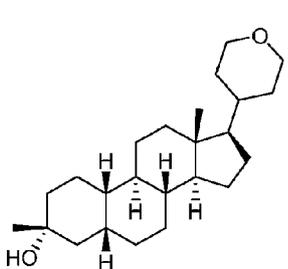
Estructura	Número de compuesto
	
	75
	76
	77
	78
	79

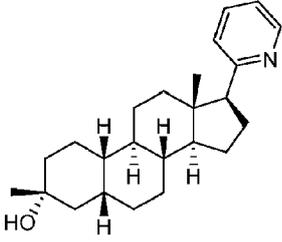
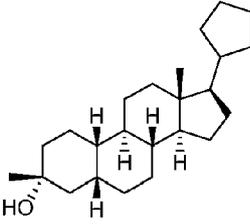
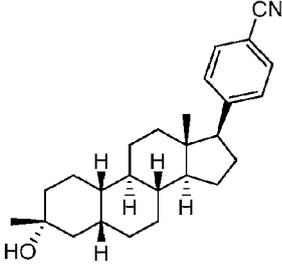
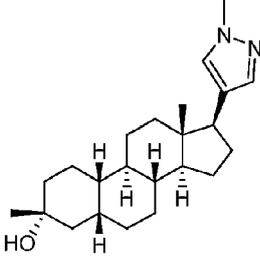
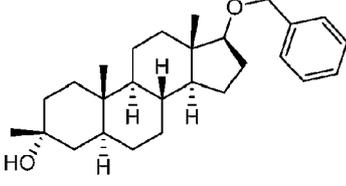
Estructura	Número de compuesto
	80
	83
	84
	85
	86
	87

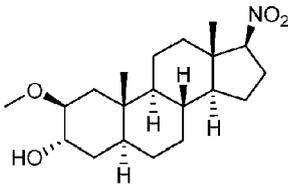
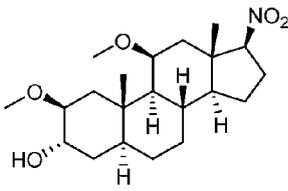
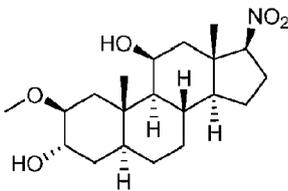
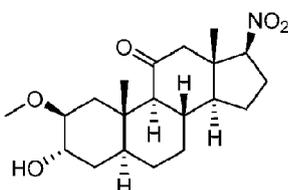
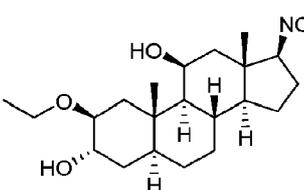
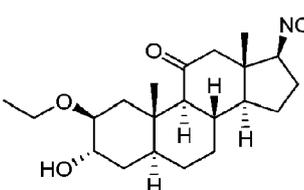
Estructura	Número de compuesto
	
	88
	89
	90
	91
	92

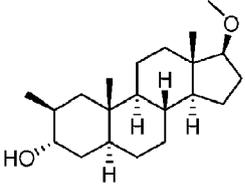
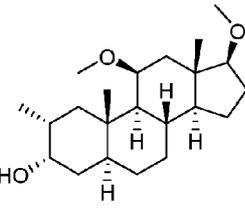
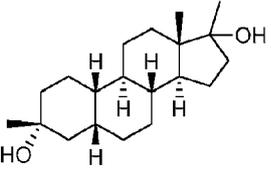
Estructura	Número de compuesto
 <chem>CC12CCC3[C@H]1CC[C@@H]2[C@H]3N</chem>	93
 <chem>CC12CCC3[C@H]1CC[C@@H]2[C@H]3NC(=O)c4ccccc4</chem>	94
 <chem>CC(=O)NC12CCC3[C@H]1CC[C@@H]2[C@H]3O</chem>	95
 <chem>CC12CCC3[C@H]1CC[C@@H]2[C@H]3NS(=O)(=O)c4ccccc4</chem>	96
 <chem>CS(=O)(=O)NC12CCC3[C@H]1CC[C@@H]2[C@H]3O</chem>	97
	98

Estructura	Número de compuesto
 <p>Chemical structure of a steroid with a methylsulfonyl group at C-17.</p>	
 <p>Chemical structure of a steroid with a methyl ester group at C-17.</p>	99
 <p>Chemical structure of a steroid with a phenyl group at C-17.</p>	100
 <p>Chemical structure of a steroid with a phenyl group at C-17.</p>	101
 <p>Chemical structure of a steroid with a 4-methylphenyl group at C-17.</p>	102
	103

Estructura	Número de compuesto
 <p>Chemical structure of a steroid with a pyridine ring attached to the D-ring at C-17. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13. The pyridine ring is attached to C-17 via a wedged bond.</p>	
 <p>Chemical structure of a steroid with an imidazole ring attached to the D-ring at C-17. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13. The imidazole ring is attached to C-17 via a wedged bond.</p>	104
 <p>Chemical structure of a steroid with a 4-cyanophenyl ring attached to the D-ring at C-17. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13. The phenyl ring is attached to C-17 via a wedged bond and has a cyano group (-CN) at the para position.</p>	105
 <p>Chemical structure of a steroid with a pyridine ring attached to the D-ring at C-17. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13. The pyridine ring is attached to C-17 via a wedged bond.</p>	106
 <p>Chemical structure of a steroid with a tetrahydropyran ring attached to the D-ring at C-17. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13. The tetrahydropyran ring is attached to C-17 via a wedged bond.</p>	107
	108

Estructura	Número de compuesto
 <p>A steroid molecule with a hydroxyl group at C-3 and a pyridine ring attached to C-14. The pyridine ring is oriented with its nitrogen atom pointing away from the steroid core.</p>	
 <p>A steroid molecule with a hydroxyl group at C-3 and a cyclopentane ring attached to C-14.</p>	109
 <p>A steroid molecule with a hydroxyl group at C-3 and a 4-cyanophenyl ring attached to C-14.</p>	110
 <p>A steroid molecule with a hydroxyl group at C-3 and a 1-methyl-1H-imidazole ring attached to C-14.</p>	111
 <p>A steroid molecule with a hydroxyl group at C-3 and a benzyl ether group attached to C-14.</p>	112
	118

Estructura	Número de compuesto
	
	119
	120
	121
	122
	123
	125

Estructura	Número de compuesto
	
	125
	126

Realizaciones alternativas

En una realización alternativa, los compuestos descritos en el presente documento también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas distintas de la sustitución de ^1H por deuterio. Por ejemplo, el hidrógeno también puede ser ^3H (T o tritio); el carbono puede ser, por ejemplo, ^{13}C o ^{14}C ; el oxígeno puede ser, por ejemplo, ^{18}O ; el nitrógeno puede ser, por ejemplo, ^{15}N , y similares. En otras realizaciones, un isótopo concreto (por ejemplo, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O o ^{15}N) puede representar al menos el 1 %, al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 99 % o al menos el 99,9 % de la abundancia isotópica total de un elemento que ocupa un sitio específico del compuesto.

Composiciones farmacéuticas

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por una diversidad de vías que incluyen, entre otras, la administración oral (enteral), parenteral (por inyección), rectal, transdérmica, intradérmica, intratecal, subcutánea (SC), intravenosa (IV), intramuscular (IM) e intranasal.

Por lo general, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en una cantidad eficaz. La cantidad del compuesto administrado será determinada normalmente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluidas la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y otros factores similares.

Cuando se utilizan para prevenir la aparición de un trastorno del SNC, los compuestos proporcionados en el presente documento se administrarán a un sujeto en riesgo de desarrollar la afección, normalmente por consejo y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosis descritos anteriormente. Los sujetos con riesgo de padecer una

enfermedad concreta suelen ser los que tienen antecedentes familiares de la enfermedad o los que han sido identificados mediante pruebas o cribados genéticos como especialmente susceptibles de padecerla.

5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también pueden administrarse de forma crónica ("administración crónica"). La administración crónica se refiere a la administración de un compuesto o una composición farmacéutica del mismo durante un período de tiempo prolongado, 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, la administración crónica tiene por objeto proporcionar un nivel constante del compuesto en la sangre, por ejemplo, dentro de la ventana terapéutica durante el período de tiempo prolongado.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse además utilizando una diversidad de procedimientos de administración. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de dosis en embolada, por ejemplo, para elevar la concentración del compuesto en la sangre a un nivel eficaz. La ubicación de la dosis en embolada depende de los niveles sistémicos del principio activo deseados en todo el organismo, por ejemplo, una dosis en embolada intramuscular o subcutánea permite una liberación lenta del principio activo, mientras que una dosis en embolada administrada directamente en las venas (por ejemplo, a través de un goteo intravenoso) permite una administración mucho más rápida que eleva con rapidez la concentración del principio activo en la sangre a un nivel eficaz. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse como una infusión continua, por ejemplo, por goteo IV, para proporcionar el mantenimiento de una concentración de estado estacionario del principio activo en el organismo del sujeto. Además, en otras realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse primero como una dosis en embolada, seguida de una infusión continua.

25 Las composiciones para la administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Sin embargo, lo más habitual es que las composiciones se presenten en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la administración de una dosis precisa. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, y cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas farmacéuticas unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto suele ser un componente minoritario (de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 50 % en peso o, preferentemente, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 40 % en peso) y el resto son diversos vehículos o excipientes y adyuvantes del procesamiento útiles para formar la forma farmacéutica deseada.

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

40 Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles sanguíneos similares o inferiores a los que se logran usando dosis inyectables, generalmente en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 20 % en peso, preferentemente entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 % en peso, y más preferentemente entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 15 % en peso.

45 Los niveles de dosis de inyección oscilan entre aproximadamente 0,1 mg/kg/hora y al menos 20 mg/kg/hora, todos durante aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente de 24 a 96 horas. También puede administrarse una dosis en embolada de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para alcanzar niveles estables adecuados. No se prevé que la dosis máxima total supere aproximadamente 5 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

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

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

- Las composiciones transdérmicas se suelen formular en forma de una pomada o crema tópica que contiene el principio o principios activos. Cuando se formulan en forma de pomada, los principios activos se combinan normalmente con una base parafínica o una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en forma de una crema, por ejemplo, con una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y suelen incluir otros ingredientes para mejorar la penetración dérmica o la estabilidad de los principios activos o de la formulación. Todas las formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen en el ámbito del presente documento.
- Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica puede llevarse a cabo utilizando un parche del tipo depósito o membrana porosa, o de una diversidad de matrices sólidas.
- Los componentes descritos anteriormente para composiciones que puede administrarse por vía oral, inyectable o tópica son meramente representativos. Otros materiales, así como las técnicas de transformación y similares, se exponen en la parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.
- Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Se puede encontrar una descripción de materiales representativos de liberación sostenida en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.
- La presente invención también se refiere a la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención. El ácido que puede utilizarse para preparar la sal farmacéuticamente aceptable es el que forma una sal de adición de ácido no tóxica, es decir, una sal que contiene aniones farmacológicamente aceptables, tales como clorhidrato, yodhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-toluenosulfonato y similares.
- En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una composición adecuada para inyección, tal como para la administración intravenosa (IV).
- Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, conservantes, lubricantes y similares, según convenga a la forma farmacéutica concreta deseada, por ejemplo, inyección. Se puede encontrar un análisis general sobre la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).
- Por ejemplo, las preparaciones inyectables, tales como las suspensiones acuosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Algunos ejemplos de excipientes que pueden emplearse incluyen, entre otros, agua, solución salina estéril o solución salina tamponada con fosfato, o solución de Ringer.
- En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son las α -, β - y γ -ciclodextrinas que constan de 6, 7 y 8 unidades de glucosa α -1,4 enlazadas, respectivamente, y que opcionalmente comprenden uno o más sustituyentes en los restos de azúcar enlazados, que incluyen, entre otros, sustituyentes metilados, hidroxialquilados, acilados y sulfoalquiléteres sustituidos o no sustituidos. En determinadas realizaciones, la ciclodextrina es un sulfoalquil éter de β -ciclodextrina, por ejemplo, por ejemplo, sulfobutil éter de β -ciclodextrina, también conocido como Captisol®. Véase, por ejemplo, el documento U.S. 5 376 645. En determinadas realizaciones, la composición comprende hexapropil- α -ciclodextrina. En una realización más concreta, la composición comprende hexapropil- α -ciclodextrina (al 10-50 % en agua).
- La composición inyectable puede esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.
- Por lo general, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran en una cantidad eficaz. La cantidad del compuesto administrado será determinada normalmente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluidas la enfermedad a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto administrado, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.
- Las composiciones se presentan en formas farmacéuticas unitarias para facilitar la administración de una dosis precisa. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, y cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas farmacéuticas unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas. En tales composiciones, el compuesto suele ser un componente minoritario (de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 50 % en peso o, preferentemente, de aproximadamente un 1 % a

aproximadamente un 40 % en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y adyuvantes del procesamiento útiles para formar la forma farmacéutica deseada.

5 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse como único agente activo, o pueden administrarse en combinación con otros agentes activos. En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. La administración combinada puede llevarse a cabo mediante cualquier técnica evidente para los expertos en la materia, incluidas, por ejemplo, la administración separada, secuencial, simultánea y alterna.

10 Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se dirigen principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a seres humanos, el experto entenderá que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a diversos animales es bien conocida, y el farmacólogo veterinario experto puede diseñar y/o realizar dicha modificación con la experimentación habitual. Puede encontrarse un análisis general sobre la formulación y/o la fabricación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Indicaciones médicas

20 En el texto siguiente, cualquier indicación sobre el efecto de los procedimientos de tratamiento del organismo humano y/o animal mediante terapia utilizando los compuestos de la invención que forman parte de la presente invención debe interpretarse como una referencia a esos mismos compuestos de la invención para su uso en tales procedimientos de tratamiento del organismo humano y/o animal mediante terapia.

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para aliviar o prevenir la actividad convulsiva en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, el procedimiento alivia o previene la epileptogénesis.

25 En algunas realizaciones, 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, tal como la depresión, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, la epileptogénesis, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, el dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o acúfenos) en un sujeto que lo necesita (por ejemplo, un sujeto con síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil o síndrome de Angelman). Las afecciones del SNC relacionadas con la modulación de GABA incluyen, entre otras, trastornos del sueño [por ejemplo, insomnio], trastornos del estado de ánimo [por ejemplo, depresión, trastorno distímico (por ejemplo, depresión leve), trastorno bipolar (por ejemplo, I y/o II), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno de estrés posttraumático (TEPT), trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo (TOC)],

30 trastornos del espectro de la esquizofrenia [por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [por ejemplo, epilepsia (por ejemplo, estado epiléptico (EE)], convulsiones], trastornos de la memoria y/o la cognición [por ejemplo, trastornos de la atención (por ejemplo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad [TDAH]), demencia (por ejemplo, demencia de tipo Alzheimer, demencia de tipo cuerpos de Lewis, demencia de tipo vascular], trastornos del movimiento [por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson],

35 trastornos de la personalidad [por ejemplo, trastorno de la personalidad antisocial, trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva], trastornos del espectro autista (TEA) [por ejemplo, autismo, causas monogenéticas de autismo, tales como sinaptopatías, por ejemplo, síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Angelman], dolor [por ejemplo, dolor neuropático, síndromes de dolor relacionados con lesiones, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral traumática (LCT), enfermedades vasculares [por ejemplo, ictus, isquemia, malformaciones vasculares],

40 trastornos por abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [por ejemplo, adicción a opiáceos, cocaína y/o alcohol] y acúfenos.

50 En otro aspecto más, se proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden administrarse como único agente activo o combinados con otros agentes. La administración combinada puede llevarse a cabo mediante cualquier técnica evidente para los expertos en la materia, incluidas, por ejemplo, la administración separada, secuencial, simultánea concurrente y alterna.

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

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

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

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

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

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

En otro aspecto más, se proporciona un procedimiento de mejora de la cognición o de tratamiento de un trastorno de la memoria administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

15 En determinadas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el trastorno es el síndrome de Rett.

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

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

Trastornos y disfunciones neuroendocrinos

En el presente documento se proporcionan procedimientos que pueden utilizarse para tratar trastornos y disfunciones neuroendocrinos. Tal como se utiliza en el presente documento, "trastorno neuroendocrino" o "disfunción neuroendocrina" se refiere a una diversidad de afecciones causadas por desequilibrios en la producción hormonal del organismo directamente relacionados con el cerebro. Los trastornos neuroendocrinos implican interacciones entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Dado que el hipotálamo y la hipófisis son dos zonas del cerebro que regulan la producción de hormonas, los daños en el hipotálamo o la hipófisis, por ejemplo, por una lesión cerebral traumática, pueden repercutir en la producción de hormonas y otras funciones neuroendocrinas del cerebro. En algunas realizaciones, el trastorno o disfunción neuroendocrino está asociado a un trastorno o afección de la salud de la mujer (por ejemplo, un trastorno o afección de la salud de la mujer descrito en el presente documento). En algunas realizaciones, el trastorno o disfunción neuroendocrino que está asociado a un trastorno o afección de la salud de la mujer es el síndrome del ovario poliquístico.

35 Los síntomas del trastorno neuroendocrino incluyen, entre otros, síntomas conductuales, emocionales y relacionados con el sueño, síntomas relacionados con la función reproductiva y síntomas somáticos, incluidos, entre otros, fatiga, mala memoria, ansiedad, depresión, aumento o pérdida de peso, labilidad emocional, falta de concentración, dificultades de atención, pérdida de libido, infertilidad, amenorrea, pérdida de masa muscular, aumento de la grasa corporal del vientre, presión arterial baja, frecuencia cardíaca reducida, pérdida de cabello, anemia, estreñimiento, intolerancia al frío y piel seca.

Enfermedades y trastornos neurodegenerativos

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden utilizarse para tratar enfermedades y trastornos neurodegenerativos. La expresión "enfermedad neurodegenerativa" incluye enfermedades y trastornos que están asociados con la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas o la muerte de las neuronas. Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, entre otros, la enfermedad de Alzheimer (incluidos los síntomas asociados de deterioro cognitivo leve, moderado o grave); la esclerosis lateral amiotrófica (ELA); las lesiones anóxicas e isquémicas; ataxia y convulsiones (incluso para el tratamiento y la prevención y prevención de convulsiones causadas por el trastorno esquizoafectivo o por fármacos utilizados para tratar la esquizofrenia); olvido benigno; edema cerebral; ataxia cerebelosa, incluido el síndrome de neuroacantocitosis de McLeod (SML); traumatismo craneoencefálico cerrado; coma; lesiones contusas (por ejemplo, lesión medular y traumatismo craneal); demencias, incluida la demencia multiinfarto y la demencia senil; alteraciones de la conciencia; síndrome de Down; parkinsonismo inducido por fármacos o medicamentos (tal como acatisia aguda inducida por neurolépticos, distonía aguda, parkinsonismo o discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno o temblor postural inducido por medicamentos); epilepsia; síndrome del cromosoma X frágil; síndrome de Gilles de la Tourette; traumatismo craneal; hipoacusia y pérdida de audición; enfermedad de Huntington; síndrome de Lennox; discinesia inducida por levodopa; retraso mental; trastornos del movimiento, incluidas las acinesias y los síndromes acinéticos (rígidos) (incluida la calcificación de los ganglios basales, la degeneración corticobasal, la atrofia multisistémica, el complejo demencial parkinsonismo-ALS, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo postencefalítico y la parálisis supranuclear progresiva); espasmos

musculares y trastornos asociados a la espasticidad o debilidad muscular, incluida la corea (tal como la corea hereditaria benigna, la corea inducida por fármacos, el hemibalismo, la enfermedad de Huntington, la neuroacantocitosis, la corea de Sydenham y la corea sintomática), la discinesia (incluidos los tics, tales como los tics complejos, los tics simples y los tics sintomáticos), la mioclonía (incluida la mioclonía generalizada y la cicloclonía focal), el temblor (tal como el temblor en reposo, el temblor postural y el temblor intencional) y la distonía (incluida la distonía axial, el calambre distónico del escritor, la distonía hemipléjica, la distonía paroxística y la distonía focal, tal como blefaroespasmos, distonía oromandibular, disfonía espasmódica y tortícolis); daño neuronal, incluido el daño ocular, la retinopatía o la degeneración macular del ojo; lesión neurotóxica que sigue al ictus cerebral, el ictus tromboembólico, el ictus hemorrágico, la isquemia cerebral, el vasoespasmos cerebral, la hipoglucemia, la amnesia, la hipoxia, la anoxia, la asfixia perinatal y la parada cardíaca; la enfermedad de Parkinson; convulsiones; estado epiléptico; accidente cerebrovascular; acúfenos; esclerosis tubular, y neurodegeneración inducida por infección vírica (por ejemplo, causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y las encefalopatías). Las enfermedades neurodegenerativas también incluyen, entre otras, las lesiones neurotóxicas que se producen tras un ictus cerebral, un ictus tromboembólico, un ictus hemorrágico, una isquemia cerebral, un vasoespasmos cerebral, una hipoglucemia, una amnesia, una hipoxia, una anoxia, una asfixia perinatal y una parada cardíaca. Los procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa también incluyen tratar o prevenir la pérdida de función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Trastornos del estado de ánimo

También se proporcionan en el presente documento procedimientos para tratar un trastorno del estado de ánimo, por ejemplo, depresión clínica, depresión postnatal o depresión postparto, depresión perinatal, depresión atípica, depresión melancólica, depresión mayor psicótica, depresión catatónica, trastorno afectivo estacional, distimia, depresión doble, trastorno depresivo de la personalidad, depresión breve recurrente, trastorno depresivo menor, trastorno bipolar o trastorno maniaco depresivo, depresión causada por afecciones médicas crónicas, depresión resistente al tratamiento, depresión refractaria, tendencias suicidas, ideación suicida o conducta suicida. En algunas realizaciones, el procedimiento descrito en el presente documento proporciona un efecto terapéutico a un sujeto que padece depresión (por ejemplo, depresión moderada o grave). En algunas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo está asociado a una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, enfermedades y trastornos neuroendocrinos, enfermedades y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, epilepsia), trastornos del movimiento, temblor (por ejemplo, enfermedad de Parkinson), trastornos o afecciones de la salud de la mujer).

La depresión clínica también se conoce como depresión mayor, trastorno depresivo mayor (TDM), depresión grave, depresión unipolar, trastorno unipolar y depresión recurrente, y se refiere a un trastorno mental caracterizado por un estado de ánimo bajo generalizado y persistente que se acompaña de baja autoestima y pérdida de interés o placer en actividades normalmente agradables. Algunas personas con depresión clínica tienen problemas para dormir, pierden peso y, en general, se sienten agitadas e irritables. La depresión clínica afecta a la forma de sentir, pensar y comportarse de una persona y puede provocar diversos problemas emocionales y físicos. Las personas con depresión clínica pueden tener problemas para realizar las actividades cotidianas y hacer que la persona sienta que no merece la pena vivir.

La depresión periparto se refiere a la depresión durante el embarazo. Los síntomas incluyen irritabilidad, llanto, inquietud, problemas para dormir, agotamiento extremo (emocional y/o físico), cambios en el apetito, dificultad para concentrarse, aumento de la ansiedad y/o la preocupación, sensación de desconexión con el bebé y/o el feto y pérdida de interés por actividades que antes resultaban placenteras.

La depresión postnatal (DPN) también se conoce como depresión postparto (DPP), y se refiere a un tipo de depresión clínica que afecta a las mujeres después del parto. Los síntomas pueden incluir tristeza, fatiga, cambios en los hábitos de sueño y alimentación, disminución del deseo sexual, episodios de llanto, ansiedad e irritabilidad. En algunas realizaciones, la DPN es una depresión resistente al tratamiento (por ejemplo, una depresión resistente al tratamiento como se describe en el presente documento). En algunas realizaciones, la DPN es una depresión refractaria (por ejemplo, una depresión refractaria como se describe en el presente documento).

En algunas realizaciones, un sujeto con DPN también sufre depresión, o un síntoma de depresión durante el embarazo. Esta depresión se denomina en lo sucesivo depresión perinatal. En una realización, un sujeto que sufre depresión perinatal tiene un mayor riesgo de sufrir DPN.

La depresión atípica (DA) se caracteriza por reactividad del estado de ánimo (por ejemplo, anhedonia paradójica) y positividad, aumento de peso significativo o aumento del apetito. Los pacientes que padecen EA también pueden presentar sueño excesivo o somnolencia (hipersomnia), sensación de pesadez en las extremidades y un deterioro social significativo como consecuencia de la hipersensibilidad al rechazo interpersonal percibido.

La depresión melancólica se caracteriza por la pérdida de placer (anhedonia) en la mayoría o en todas las actividades, falta de reacción ante estímulos placenteros, estado de ánimo depresivo más pronunciado que el de duelo o pérdida, pérdida excesiva de peso o culpabilidad excesiva.

- La depresión mayor psicótica (DMP) o depresión psicótica se refiere a un episodio depresivo mayor, en especial de naturaleza melancólica, en el que el individuo presenta síntomas psicóticos, tales como delirios y alucinaciones.
- La depresión catatónica se refiere a la depresión mayor que implica alteraciones del comportamiento motor y otros síntomas. Un individuo puede volverse mudo y estuporoso, y está inmóvil o presenta movimientos sin propósito o extraños.
- El trastorno afectivo estacional (TAE) se refiere a un tipo de depresión estacional en la que un individuo presenta patrones estacionales de episodios depresivos que aparecen en otoño o invierno.
- La distimia se refiere a una afección relacionada con la depresión unipolar, en la que son evidentes los mismos problemas físicos y cognitivos. No son tan graves y suelen durar más tiempo (por ejemplo, al menos 2 años).
- La depresión doble se refiere a un estado de ánimo bastante deprimido (distimia) que dura al menos 2 años y está salpicado con periodos de depresión mayor.
- El trastorno depresivo de la personalidad (DPD) se refiere a un trastorno de la personalidad con rasgos depresivos.
- La depresión breve recurrente (DBR) se refiere a una afección en la que los individuos tienen episodios depresivos aproximadamente una vez al mes, cada episodio dura 2 semanas o menos y generalmente menos de 2 a 3 días.
- El trastorno depresivo menor o depresión menor se refiere a una depresión en la que al menos 2 síntomas están presentes durante 2 semanas.
- El trastorno bipolar o trastorno maniaco depresivo provoca cambios de humor extremos que incluyen subidas emocionales (manía o hipomanía) y bajadas emocionales (depresión). Durante los periodos de manía, el individuo puede sentirse o actuar anómalamente feliz, enérgico o irritable. A menudo toman decisiones poco meditadas y sin tener en cuenta las consecuencias. La necesidad de dormir suele reducirse. Durante los periodos de depresión puede haber llanto, poco contacto visual con los demás y una visión negativa de la vida. El riesgo de suicidio entre quienes padecen el trastorno es elevado, superior al 6 % en 20 años, mientras que las autolesiones se dan en un 30-40 %. Otros problemas de salud mental, tales como el trastorno de ansiedad y el trastorno por consumo de sustancias, suelen asociarse al trastorno bipolar.
- La depresión causada por afecciones médicas crónicas se refiere a la depresión causada por afecciones médicas crónicas, tales como cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico.
- La depresión resistente al tratamiento se refiere a una afección en la que los individuos han sido tratados por depresión, pero los síntomas no mejoran. Por ejemplo, los antidepresivos o el asesoramiento psicológico (psicoterapia) no alivian los síntomas de la depresión en personas con depresión resistente al tratamiento. En algunos casos, las personas con depresión resistente al tratamiento mejoran los síntomas, pero éstos reaparecen. La depresión refractaria se produce en pacientes que sufren depresión y son resistentes a los tratamientos farmacológicos convencionales, incluidos los antidepresivos tricíclicos, IMAO, ISRS e inhibidores dobles y triples de la captación y/o ansiolíticos, así como a los tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, psicoterapia, terapia electroconvulsiva, estimulación del nervio vago y/o estimulación magnética transcraneal).
- La depresión posquirúrgica se refiere a los sentimientos de depresión que siguen a un procedimiento quirúrgico (por ejemplo, como resultado de tener que enfrentarse a la propia mortalidad). Por ejemplo, los individuos pueden sentir tristeza o un estado de ánimo vacío de forma persistente, una pérdida de placer o interés por aficiones y actividades de las que normalmente disfrutaban, o un sentimiento persistente de inutilidad o desesperanza.
- El trastorno del estado de ánimo asociado con afecciones o trastornos de la salud de la mujer se refiere a trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión) asociados con una afección o trastorno de la salud de la mujer (por ejemplo, resultantes de los mismos) (por ejemplo, como se describen en el presente documento).
- Las tendencias suicidas, las ideas de suicidio o el comportamiento suicida se refiere a la tendencia de un individuo a cometer suicidio. Las ideas de suicidio se refieren a pensamientos sobre el suicidio o a una preocupación anómala por el suicidio. La gama de ideas de suicidio varía enormemente, por ejemplo, desde pensamientos fugaces a pensamientos profundos, planificación detallada, simulaciones, intentos incompletos. Los síntomas incluyen hablar de suicidio, conseguir los medios para suicidarse, apartarse del contacto social, estar preocupado por la muerte, sentirse atrapado o desesperanzado por una situación, aumentar el consumo de alcohol o fármacos, hacer cosas arriesgadas o autodestructivas, despedirse de la gente como si no se les fuera a volver a ver.
- Los síntomas de la depresión incluyen sentimientos persistentes de ansiedad o tristeza, sentimientos de impotencia, desesperanza, pesimismo, inutilidad, baja energía, inquietud, dificultad para dormir, insomnio, irritabilidad, fatiga, problemas motores, pérdida de interés en actividades placenteras o aficiones, pérdida de concentración, pérdida de energía, baja autoestima, ausencia de pensamientos o planes positivos, sueño excesivo, comer en exceso, pérdida de apetito, insomnio, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio. La presencia, gravedad, frecuencia

y duración de los síntomas pueden variar en cada caso. Los síntomas de la depresión y el alivio de la misma pueden ser determinados por un médico o psicólogo (por ejemplo, mediante un examen del estado mental).

5 En algunas realizaciones, el procedimiento proporciona un efecto terapéutico (por ejemplo, medido por la reducción en la puntuación de la depresión de Hamilton (HAM-D)) en 4, 3, 2, 1 días; 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8 horas o menos. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico es una disminución de la puntuación HAM-D con respecto al valor inicial al final de un periodo de tratamiento (por ejemplo, 12, 24, 48 horas después de la administración; 24, 48, 72, 96 horas o más). En algunas realizaciones, la disminución de la puntuación HAM-D partiendo del valor inicial es desde grave (por ejemplo, puntuación HAM-D de 24 o superior) hasta sin síntomas (por ejemplo, puntuación HAM-D de 7 o inferior). En algunas realizaciones, la puntuación inicial es de aproximadamente 10 a 52 (por ejemplo, más de 10, 15 o 20; de 10 a 52, de 12 a 52, de 15 a 52, de 17 a 52, de 20 a 52, de 22 a 52). En algunas realizaciones, la puntuación inicial es de al menos 10, 15 o 20. En algunas realizaciones, la puntuación HAM-D al final del periodo de tratamiento es aproximadamente de 0 a 10 (por ejemplo, menos de 10; de 0 a 10, de 0 a 6, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2, 1,8). En algunas realizaciones, la puntuación HAM-D al final del periodo de tratamiento es inferior a 10, 7, 5 o 3. En algunas realizaciones, la disminución de la puntuación HAM-D es desde una puntuación inicial de aproximadamente 20 a 30 (por ejemplo, de 22 a 28, de 23 a 27, de 24 a 27, de 25 a 27, de 26 a 27) hasta una puntuación HAM-D al final del periodo de tratamiento de aproximadamente 0 a 10 (por ejemplo, menos de 10; de 0 a 10, de 0 a 6, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2, 1,8). En algunas realizaciones, la disminución de la puntuación HAM-D inicial hasta la puntuación HAM-D al final del periodo de tratamiento es de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 25, 40, 50 o 100 veces. En algunas realizaciones, el porcentaje de disminución de la puntuación HAM-D inicial hasta la puntuación HAM-D al final del periodo de tratamiento es de al menos un 50 % (por ejemplo, un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %). En algunas realizaciones, el efecto terapéutico es una disminución desde el valor inicial en la puntuación HAM-D hasta el final de un periodo de tratamiento (por ejemplo, 12, 24, 48 horas después de la administración; 24, 48, 72, 96 horas o más) de al menos 10, 15 o 20 puntos. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico es una disminución desde el valor inicial en la puntuación HAM-D hasta el final de un periodo de tratamiento (por ejemplo, 12, 24, 48 horas después de la administración; 24, 48, 72, 96 horas o más) de al menos 5, 7 o 10 puntos más en relación con el efecto terapéutico proporcionado por un tratamiento con placebo.

30 En algunas realizaciones, el procedimiento proporciona un efecto terapéutico (por ejemplo, medido por la reducción en la escala de depresión de Montgomery-Asberg ("Montgomery-Asberg Depression Rating Scale", MADRS)) en 4, 3, 2, 1 días; 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8 horas o menos. La escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) es un cuestionario diagnóstico de diez apartados (relativos a la tristeza aparente, la tristeza declarada, la tensión interior, la disminución del sueño, la disminución del apetito, las dificultades de concentración, la lasitud, la incapacidad para sentir, los pensamientos pesimistas y los pensamientos suicidas) que los psiquiatras utilizan para medir la gravedad de los episodios depresivos en pacientes con trastornos del estado de ánimo. De 0 a 6 indica normal/sin síntomas; de 7 a 19 indica depresión leve; de 20 a 34 indica depresión moderada; y >34 indica depresión grave. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico es una disminución desde el valor inicial en la puntuación MADRS hasta el final de un periodo de tratamiento (por ejemplo, 12, 24, 48 horas después de la administración; 24, 48, 60, 72, 96 horas o más). En algunas realizaciones, la disminución de la puntuación MADRS partiendo del valor inicial es desde grave (por ejemplo, puntuación MADRS de 30 o superior) hasta sin síntomas (por ejemplo, puntuación MADRS de 20 o inferior). Por ejemplo, el cambio medio desde el valor inicial en la puntuación total MADRS como resultado del tratamiento con un compuesto descrito en el presente documento es de aproximadamente -15, -20, -25, -30, mientras que el cambio medio desde el valor inicial en la puntuación total MADRS como resultado del tratamiento con placebo es de aproximadamente -15, -10, -5.

45 En algunas realizaciones, el procedimiento proporciona un efecto terapéutico (por ejemplo, medido por la reducción en la escala de depresión postnatal de Edimburgo ("Edinburgh Postnatal Depression Scale", EPDS)) en 4, 3, 2, 1 días; 24, 20, 16, 12, 10, 8 horas o menos. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico es una mejora medida por la EPDS.

En algunas realizaciones, el procedimiento proporciona un efecto terapéutico (por ejemplo, medido por la reducción en la escala de impresión-mejora clínica global (CGI)) en 4, 3, 2, 1 días; 24, 20, 16, 12, 10, 8 horas o menos. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico es una puntuación CGI de 2 o menos.

50 En algunas realizaciones, el procedimiento proporciona un efecto terapéutico (por ejemplo, medido por la reducción en la escala de 7 apartados del trastorno de ansiedad generalizada (GAD-7)) en 4, 3, 2, 1 días; 24, 20, 16, 12, 10, 8 horas o menos.

Trastornos de ansiedad

55 En el presente documento se proporcionan procedimientos para tratar trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia, trastorno de estrés postraumático). El trastorno de ansiedad es un término general que abarca varias formas diferentes de miedo y ansiedad anómalos y patológicos. Los criterios diagnósticos psiquiátricos actuales reconocen una amplia diversidad de trastornos de ansiedad.

El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno crónico común caracterizado por una ansiedad duradera que no se centra en ningún objeto o situación. Quienes padecen ansiedad generalizada presentan miedo y preocupación persistentes e inespecíficos y se preocupan en exceso por los asuntos cotidianos. El trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad que afecta con más frecuencia a los adultos mayores.

- 5 En el trastorno de pánico, una persona sufre ataques breves de terror y aprensión intensos, a menudo marcados por temblores, sacudidas, confusión, mareos, náuseas, dificultad para respirar. Estos ataques de pánico, definidos por la APA como miedo o malestar que surge bruscamente y alcanza su punto máximo en menos de diez minutos, pueden durar varias horas y ser desencadenados por el estrés, el miedo o incluso el ejercicio; aunque la causa concreta no siempre es evidente. Además de ataques de pánico inesperados y recurrentes, el diagnóstico de trastorno de pánico también requiere que dichos ataques tengan consecuencias crónicas: preocupación por las posibles implicaciones de los ataques, miedo persistente a futuros ataques o cambios significativos en el comportamiento relacionados con los ataques. En consecuencia, las personas que padecen trastorno de pánico presentan síntomas incluso fuera de los episodios de pánico específicos. A menudo, las personas que padecen pánico notan cambios normales en los latidos del corazón, lo que les lleva a pensar que algo malo le está pasando a su corazón o que están a punto de sufrir otro ataque de pánico. En algunos casos, durante los ataques de pánico se produce una mayor sensibilización (hipervigilancia) del funcionamiento corporal, en la que cualquier cambio fisiológico percibido se interpreta como una posible enfermedad potencialmente mortal (es decir, hipocondriasis extrema).

- 20 El trastorno obsesivo compulsivo es un tipo de trastorno de ansiedad caracterizado principalmente por obsesiones repetitivas (pensamientos o imágenes angustiosos, persistentes e intrusivos) y compulsiones (impulsos de realizar actos o rituales específicos). El patrón de pensamiento del TOC puede compararse a las supersticiones en la medida en que implica la creencia en una relación causal cuando, en realidad, no existe. A menudo, el proceso es totalmente ilógico; por ejemplo, la compulsión de caminar siguiendo un determinado patrón puede emplearse para aliviar la obsesión de un daño inminente. Y en muchos casos, la compulsión es totalmente inexplicable, simplemente un impulso de completar un ritual desencadenado por el nerviosismo. En una minoría de casos, los enfermos de TOC sólo experimentan obsesiones, sin compulsiones manifiestas; un número mucho menor de enfermos sólo experimenta compulsiones.

- 30 La categoría más amplia de trastornos de ansiedad es la de las fobias, que incluye todos los casos en los que el miedo y la ansiedad se desencadenan por un estímulo o situación específicos. Los afectados suelen anticipar las consecuencias aterradoras del encuentro con el objeto de su miedo, que puede ser cualquier cosa, desde un animal hasta un lugar o un fluido corporal.

- 35 El trastorno de estrés postraumático o TEPT es un trastorno de ansiedad derivado de una experiencia traumática. El estrés postraumático puede ser consecuencia de una situación extrema, tal como un combate, una violación, ser tomado como rehén o incluso un accidente grave. También puede ser el resultado de una exposición prolongada (crónica) a un factor estresante grave, por ejemplo, los soldados que pueden soportar combates puntuales, pero no pueden hacer frente a un combate continuo. Entre los síntomas más comunes se encuentran las escenas retrospectivas, los comportamientos evasivos y la depresión.

Trastornos de la salud de la mujer

- 40 En el presente documento se proporcionan procedimientos para tratar afecciones o trastornos relacionados con la salud de la mujer. Las afecciones o los trastornos relacionados con la salud de la mujer incluyen, entre otros, la salud y los trastornos ginecológicos (por ejemplo, síndrome premenstrual (SPM), trastorno disfórico premenstrual (TDPM)), problemas relacionados con el embarazo (por ejemplo, aborto espontáneo, interrupción voluntaria del embarazo), infertilidad y trastornos relacionados (por ejemplo, síndrome de ovario poliquístico (SOP)), otros trastornos y afecciones, y problemas relacionados con la salud y el bienestar general de la mujer (por ejemplo, menopausia).

- 45 La salud ginecológica y los trastornos que afectan a las mujeres incluyen la menstruación y las irregularidades menstruales; la salud del tracto urinario, incluida la incontinencia urinaria y los trastornos del suelo pélvico; y trastornos tales como la vaginosis bacteriana, la vaginitis, los fibromas uterinos y la vulvodinia.

El síndrome premenstrual (SPM) hace referencia a los síntomas físicos y emocionales que se producen entre una y dos semanas antes de la menstruación. Los síntomas varían, pero pueden incluir hemorragias, cambios de humor, sensibilidad mamaria, ansiedad por la comida, fatiga, irritabilidad, acné y depresión.

- 50 El trastorno disfórico premenstrual (TDPM) es una forma grave del SPM. Los síntomas del TDPM son similares a los del SPM, pero más graves, y pueden interferir en el trabajo, la actividad social y las relaciones. Los síntomas del TDPM incluyen cambios de humor, estado de ánimo depresivo o sentimientos de desesperanza, enfado marcado, aumento de los conflictos interpersonales, tensión y ansiedad, irritabilidad, disminución del interés por las actividades habituales, dificultad para concentrarse, fatiga, cambios en el apetito, sensación de descontrol o agobio, problemas de sueño, problemas físicos (por ejemplo, gases, sensibilidad mamaria, hinchazón, dolores de cabeza, dolores articulares o musculares).

Los problemas relacionados con el embarazo incluyen la atención preconcepcional y prenatal, la pérdida del embarazo (aborto espontáneo y mortinato), el parto prematuro y el nacimiento prematuro, el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), la lactancia materna y los defectos congénitos.

5 El aborto espontáneo se refiere a un embarazo que finaliza por sí solo, dentro de las primeras 20 semanas de gestación.

La interrupción voluntaria del embarazo se refiere a la interrupción deliberada de un embarazo, que puede realizarse durante las primeras 28 semanas de gestación.

La infertilidad y los trastornos relacionados incluyen los fibromas uterinos, el síndrome de ovario poliquístico, la endometriosis y la insuficiencia ovárica primaria.

10 El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno del sistema endocrino que afecta a las mujeres en edad reproductiva. El síndrome de ovario poliquístico es un conjunto de síntomas derivados de un nivel elevado de una hormona masculina en la mujer. A la mayoría de las mujeres con SOP les crecen muchos quistes pequeños en los ovarios. Los síntomas del SOP incluyen periodos menstruales irregulares o inexistentes, menstruaciones abundantes, exceso de vello corporal y facial, acné, dolor pélvico, dificultad para quedarse embarazada y manchas de piel gruesa, más oscura y aterciopelada. El síndrome de ovario poliquístico puede asociarse a enfermedades tales como la diabetes de tipo 2, la obesidad, la apnea obstructiva del sueño, las cardiopatías, los trastornos del estado de ánimo y el cáncer de endometrio.

Otros trastornos y afecciones que sólo afectan a las mujeres son el síndrome de Turner, el síndrome de Rett y los cánceres de ovario y de cuello uterino.

20 Los problemas relacionados con la salud y el bienestar general de las mujeres incluyen la violencia contra las mujeres, las mujeres con discapacidad y sus retos específicos, la osteoporosis y la salud ósea, y la menopausia.

25 La menopausia se refiere a los 12 meses posteriores al último periodo menstrual de una mujer y marca el final de los ciclos menstruales. La menopausia suele producirse entre los 40 y los 50 años. Los síntomas físicos como los sofocos y los síntomas emocionales de la menopausia pueden alterar el sueño, disminuir la energía o desencadenar ansiedad o sentimientos de tristeza o pérdida. La menopausia incluye la menopausia natural y la menopausia quirúrgica, que es un tipo de menopausia inducida debido a un acontecimiento, tal como una intervención quirúrgica (por ejemplo, histerectomía, ovariectomía; cáncer). Se induce cuando los ovarios están gravemente dañados, por ejemplo, por la radioterapia, la quimioterapia u otros medicamentos.

Epilepsia

30 Los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden utilizarse en un procedimiento descrito en el presente documento, por ejemplo, en el tratamiento de un trastorno descrito en el presente documento, tal como epilepsia, estado epiléptico o convulsiones, por ejemplo, como se describe en los documentos WO2013/112605 y WO/2014/031792 cuyo contenido se incorpora en el presente documento en su totalidad.

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

Epileptogénesis

40 Los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento pueden utilizarse para tratar o prevenir la epileptogénesis. La epileptogénesis es un proceso gradual por el que un cerebro normal desarrolla epilepsia (una enfermedad crónica en la que se producen convulsiones). La epileptogénesis es el resultado del daño neuronal precipitado por la agresión inicial (por ejemplo, el estado epiléptico).

Estado epiléptico (SE)

50 El estado epiléptico ("status epilepticus", SE) puede incluir, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de convulsiones de estado epiléptico convulsivo, y puede incluir estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario. El estado epiléptico precoz se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera

línea, y se administra una terapia de segunda línea. El estado epiléptico refractario se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea y otra de segunda línea, y generalmente se administra un anestésico general. El estado epiléptico superrefractario se caracteriza por convulsiones epilépticas que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, una terapia de segunda línea y un anestésico general durante 24 horas o más.

El estado epiléptico no convulsivo puede incluir, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo focal, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo parcial complejo, estado epiléptico no convulsivo parcial simple, estado epiléptico no convulsivo sutil; estado epiléptico no convulsivo generalizado, por ejemplo, estado epiléptico ausente no convulsivo de aparición tardía, estado epiléptico ausente no convulsivo atípico o estado epiléptico ausente no convulsivo típico.

El compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede administrarse como profiláctico a un sujeto con un trastorno del SNC, por ejemplo, una lesión cerebral traumática, estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas; antes de la aparición de una convulsión.

Convulsiones

Las convulsiones son los hallazgos físicos o cambios de comportamiento que se producen tras un episodio de actividad eléctrica anómala en el cerebro. El término "convulsiones" suele utilizarse indistintamente con "crisis". Las convulsiones se producen cuando el cuerpo de una persona tiembla de forma rápida e incontrolada. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y relajan repetidamente.

En función del tipo de comportamiento y actividad cerebral, las convulsiones se dividen en dos grandes categorías: generalizadas y parciales (también llamadas locales o focales). La clasificación del tipo de convulsión ayuda a los médicos a diagnosticar si un paciente padece o no epilepsia.

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

Existen seis tipos de convulsiones generalizadas. La más común y dramática y, por tanto, la más conocida, es la convulsión generalizada, también llamada convulsión tonicoclónica generalizada. En este tipo de convulsiones, el paciente pierde el conocimiento y suele desplomarse. La pérdida de conciencia va seguida de una rigidez corporal generalizada (denominada fase "tónica" de la convulsión) durante 30 a 60 segundos, seguida de sacudidas violentas (fase "clónica") durante 30 a 60 segundos, tras lo cual el paciente entra en un sueño profundo (fase "postictal" o posconvulsiva). Durante las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, pueden producirse lesiones y accidentes, como mordeduras de lengua e incontinencia urinaria.

Las crisis de ausencia provocan una breve pérdida de conciencia (sólo unos segundos) con pocos o ningún síntoma. El paciente, a menudo un niño, suele interrumpir una actividad y se queda con la mirada perdida. Estas crisis comienzan y terminan bruscamente y pueden producirse varias veces al día. Los pacientes no suelen ser conscientes de que están sufriendo un ataque, salvo que pueden ser conscientes de "perder el tiempo"

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

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

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

Las crisis atónicas consisten en una pérdida súbita y general del tono muscular, sobre todo en brazos y piernas, que a menudo provoca una caída.

Las convulsiones descritas en el presente documento pueden incluir crisis epilépticas; convulsiones agudas repetitivas; convulsiones en racimo; convulsiones continuas; convulsiones que no remiten; convulsiones prolongadas; convulsiones recurrentes; crisis de estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo refractario, estado epiléptico no convulsivo; convulsiones refractarias; convulsiones mioclónicas; convulsiones tónicas; convulsiones tonicoclónicas; convulsiones parciales simples; convulsiones parciales complejas; convulsiones secundariamente generalizadas; crisis de ausencia atípicas; crisis de ausencia; crisis atónicas; convulsiones rolándicas benignas; convulsiones febriles; crisis emocionales; convulsiones focales; convulsiones gelásticas; convulsiones de comienzo generalizado; espasmos infantiles; convulsiones jacksonianas; convulsiones mioclónicas bilaterales masivas; convulsiones multifocales; convulsiones de comienzo neonatal; convulsiones nocturnas; crisis del lóbulo occipital; crisis postraumáticas; crisis sutiles; convulsiones de Sylvan; convulsiones de reflejo visual; o convulsiones de

abstinencia. En algunas realizaciones, la convulsión es una convulsión generalizada asociada con el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el complejo de esclerosis tuberosa, el síndrome de Rett o la epilepsia pediátrica femenina PCDH19.

Trastornos del movimiento

5 También se describen en el presente documento procedimientos para tratar un trastorno del movimiento. Tal como se utiliza en el presente documento, "trastornos del movimiento" se refiere a una diversidad de enfermedades y trastornos que se asocian con trastornos hipercinéticos del movimiento y anomalías relacionadas en el control muscular. Algunos ejemplos de trastornos del movimiento incluyen, entre otros, la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo (definidos específicamente por la bradicinesia), la distonía, la corea y la enfermedad de Huntington, la ataxia, el temblor (por ejemplo, el temblor hereditario), la mioclonía y el sobresalto, los tics y el síndrome de Tourette, el síndrome de las piernas inquietas, el síndrome de la persona rígida y los trastornos de la marcha.

Temblor

15 Los procedimientos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar el temblor, pueden usarse para tratar el temblor cerebeloso o temblor de intención, temblor distónico, temblor hereditario, temblor ortostático, temblor parkinsoniano, temblor fisiológico, temblor psicógeno o temblor rubral. El temblor incluye trastornos hereditarios, degenerativos e idiopáticos, tales como la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Parkinson y el temblor hereditario, respectivamente; enfermedades metabólicas (por ejemplo, enfermedad hepática tiroidea-paratiroidea e hipoglucemia); neuropatías periféricas (asociadas a Charcot-Marie-Tooth, Roussy-Levy, diabetes mellitus, síndrome de dolor regional complejo); toxinas (nicotina, mercurio, plomo, CO, manganeso, arsénico, tolueno); inducidos por fármacos (narcolépticos, tricíclicos, litio, cocaína, alcohol, adrenalina, broncodilatadores, teofilina, cafeína, esteroides, valproato, amiodarona, hormonas tiroideas, vincristina); y trastornos psicógenos. El temblor clínico puede clasificarse en temblor fisiológico, temblor fisiológico aumentado, síndromes de temblor hereditario (incluido el temblor hereditario clásico, el temblor ortostático primario y el temblor específico de tarea y posición), temblor distónico, temblor parkinsoniano, temblor cerebeloso, temblor de Holmes (es decir, temblor rubral), temblor palatino, temblor neuropático, temblor tóxico o inducido por fármacos y temblor psicógeno.

25 El temblor es una contracción y relajación muscular involuntaria, a veces rítmica, que puede implicar oscilaciones o sacudidas de una o más partes del cuerpo (por ejemplo, manos, brazos, ojos, cara, cabeza, cuerdas vocales, tronco, piernas).

30 El temblor cerebeloso o temblor intencional es un temblor lento y amplio de las extremidades que se produce tras un movimiento intencionado. El temblor cerebeloso está causado por lesiones o daños en el cerebelo provocados, por ejemplo, por un tumor, un accidente cerebrovascular o una enfermedad (tal como la esclerosis múltiple, un trastorno degenerativo hereditario).

35 El temblor distónico se produce en individuos afectados por distonía, un trastorno del movimiento en el que las contracciones musculares involuntarias sostenidas causan movimientos de torsión y repetitivos y/o posturas o posiciones dolorosas y anómalas. El temblor distónico puede afectar a cualquier músculo del cuerpo. Los temblores distónicos se producen de forma irregular y suelen aliviarse con reposo absoluto.

40 El temblor hereditario o temblor hereditario benigno es el tipo más común de temblor. El temblor hereditario puede ser leve y no progresivo en algunas personas, y puede ser lentamente progresivo, comenzando en un lado del cuerpo, pero afectando a ambos lados al cabo de 3 años. Lo más frecuente es que afecte a las manos, pero también puede afectar a la cabeza, la voz, la lengua, las piernas y el tronco. La frecuencia de los temblores puede disminuir a medida que la persona envejece, pero la gravedad puede aumentar. Las emociones exacerbadas, el estrés, la fiebre, el agotamiento físico o un nivel bajo de azúcar en sangre pueden desencadenar temblores y/o aumentar su gravedad. Los síntomas suelen evolucionar con el tiempo y pueden ser visibles y persistentes tras su aparición.

45 El temblor ortostático se caracteriza por contracciones musculares rítmicas rápidas (por ejemplo, superiores a 12 Hz) que se producen en las piernas y el tronco inmediatamente después de ponerse de pie. Se sienten calambres en los muslos y las piernas, y el paciente puede temblar incontrolablemente cuando se le pide que permanezca de pie en un mismo sitio. Puede producirse temblor ortostático en pacientes con temblor hereditario.

50 El temblor parkinsoniano está causado por daños en las estructuras cerebrales que controlan el movimiento. El temblor parkinsoniano suele ser un precursor de la enfermedad de Parkinson y suele manifestarse como una acción de "contar monedas" de las manos, que también puede afectar a la barbilla, los labios, las piernas y el tronco. El temblor parkinsoniano suele aparecer a partir de los 60 años. El movimiento comienza en una extremidad o en un lado del cuerpo y puede progresar hasta incluir el otro lado.

55 El temblor fisiológico puede ocurrir en individuos normales y no tener importancia clínica. Puede observarse en todos los grupos musculares voluntarios. El temblor fisiológico puede estar causado por ciertos fármacos, la abstinencia de alcohol o afecciones médicas, tales como la hiperactividad del tiroides y la hipoglucemia. El temblor tiene clásicamente una frecuencia de aproximadamente 10 Hz.

El temblor psicógeno o temblor histérico puede aparecer en reposo o durante el movimiento postural o cinético. El paciente con temblor psicógeno puede tener un trastorno de conversión u otra enfermedad psiquiátrica.

5 El temblor rubral se caracteriza por un temblor rudo y lento que puede estar presente en reposo, en postura y con intención. El temblor se asocia a afecciones que afectan al núcleo rojo del mesencéfalo, accidentes cerebrovasculares inusuales clásicos.

La enfermedad de Parkinson afecta a las células nerviosas del cerebro que producen dopamina. Los síntomas incluyen rigidez muscular, temblores y cambios en el habla y la marcha. El parkinsonismo se caracteriza por temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural. El parkinsonismo comparte los síntomas de la enfermedad de Parkinson, pero es un complejo sintomático más que una enfermedad neurodegenerativa progresiva.

10 La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas o intermitentes que provocan movimientos o posturas anómalos, a menudo repetitivos. Los movimientos distónicos pueden tener patrones, presentar torsiones y pueden ser temblorosos. La distonía suele iniciarse o empeorar con la acción voluntaria y se asocia a una activación muscular desbordante.

15 La corea es un trastorno neurológico caracterizado por movimientos involuntarios espasmódicos que suelen afectar a los hombros, las caderas y la cara.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad hereditaria que provoca el desgaste de las células nerviosas del cerebro. Los síntomas incluyen movimientos incontrolados, torpeza y problemas de equilibrio. La enfermedad de Huntington puede dificultar la marcha, el habla y la deglución.

20 La ataxia se refiere a la pérdida del control total de los movimientos corporales, y puede afectar a los dedos, las manos, los brazos, las piernas, el cuerpo, el habla y los movimientos oculares.

La mioclonía y el reflejo de sobresalto es una respuesta a un estímulo repentino e inesperado, que puede ser acústico, táctil, visual o vestibular.

25 Los tics son movimientos involuntarios que suelen aparecer repentinamente, son breves, repetitivos pero no rítmicos, suelen imitar el comportamiento normal y, a menudo, se producen en un contexto de actividad normal. Los tics pueden clasificarse como motores o vocales; los motores asociados a movimientos, mientras que los vocales están asociados a sonidos. Los tics pueden caracterizarse como simples o complejos. Por ejemplo, los tics motores simples afectan sólo a unos pocos músculos restringidos a una parte específica del cuerpo. El síndrome de Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico hereditario de aparición en la infancia, caracterizado por múltiples tics motores y al menos un tic vocal.

30 El síndrome de las piernas inquietas es un trastorno neurológico sensoriomotor caracterizado por una necesidad imperiosa de mover las piernas en reposo.

35 El síndrome de la persona rígida es un trastorno progresivo del movimiento caracterizado por espasmos dolorosos involuntarios y rigidez de los músculos, que suele afectar a la parte baja de la espalda y las piernas. El resultado típico es una marcha de piernas rígidas con hiperlordosis lumbar exagerada. Suele observarse una anomalía característica en los registros EMG con actividad continua de las unidades motoras de los músculos axiales paraespinales. Entre las variantes se incluye el "síndrome del miembro rígido", que produce rigidez focal y suele afectar a la parte distal de las piernas y los pies.

40 Los trastornos de la marcha se refieren a una anomalía en la forma o estilo de caminar, que es el resultado de cambios neuromusculares, artríticos u otros cambios corporales. La marcha se clasifica según el sistema responsable de la locomoción anómala, e incluye la marcha hemipléjica, la marcha dipléjica, la marcha neuropática, la marcha miopática, la marcha parkinsoniana, la marcha coreiforme, la marcha atáxica y la marcha sensorial.

Anestesia/sedación

45 La anestesia es un estado inducido farmacológicamente y reversible de amnesia, analgesia, pérdida de capacidad de respuesta, pérdida de reflejos musculares esqueléticos, disminución de la respuesta al estrés o todos estos simultáneamente. Estos efectos pueden obtenerse con un único fármaco que por sí solo proporcione la combinación correcta de efectos, o a veces con una combinación de fármacos (por ejemplo, hipnóticos, sedantes, paralizantes, analgésicos) para conseguir combinaciones muy específicas de resultados. La anestesia permite a los pacientes someterse a intervenciones quirúrgicas y otros procedimientos sin la angustia y el dolor que sufrirían de otro modo.

50 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 de diagnóstico.

La sedación y la analgesia incluyen un continuo de estados de conciencia que van 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 normalmente a órdenes verbales. La función cognitiva y la coordinación pueden verse afectadas. Las funciones ventilatorias y cardiovasculares no suelen verse afectadas.

5 La sedación/analgesia moderada (sedación consciente) es una depresión de la conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente responde intencionadamente a una orden verbal, sola o acompañada de una ligera estimulación táctil. No suele ser necesaria ninguna intervención para mantener una vía aérea permeable. La ventilación espontánea suele ser adecuada. La función cardiovascular suele mantenerse.

10 La sedación/analgesia profunda es una depresión de la conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente no puede ser despertado fácilmente, pero responde intencionadamente (no es una retirada refleja de un estímulo doloroso) tras una estimulación repetida o dolorosa. La función ventilatoria independiente puede estar alterada y el paciente puede necesitar asistencia para mantener una vía aérea permeable. La ventilación espontánea puede ser inadecuada. La función cardiovascular suele mantenerse.

15 La anestesia general es una pérdida de conciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente no se despierta, ni siquiera ante estímulos dolorosos. La capacidad de mantener una función ventilatoria independiente suele estar deteriorada y a menudo se requiere asistencia para mantener una vía aérea permeable. Puede ser necesaria la ventilación con presión positiva debido a la depresión de la ventilación espontánea o a la depresión de la función neuromuscular inducida por fármacos. La función cardiovascular puede estar alterada.

20 La sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) permite disminuir la conciencia de los pacientes sobre el entorno y reducir 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 y entre individuos a lo largo del curso de sus enfermedades. La sedación intensa en cuidados críticos se ha utilizado para facilitar la tolerancia al tubo endotraqueal y la sincronización del ventilador, a menudo con agentes bloqueantes neuromusculares.

25 En algunas realizaciones, la sedación (por ejemplo, sedación a largo plazo, sedación continua) se induce y 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 sedantes prolongados pueden tener una larga duración de acción. Los agentes sedantes 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 permita a un sujeto tolerar procedimientos desagradables manteniendo la función cardiorrespiratoria.

30 Ejemplos

Para que la invención en el presente documento descrita pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos descritos en la presente solicitud se ofrecen para ilustrar la invención que en el presente documento se expone y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos de su alcance.

Materiales y procedimientos

35 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes procedimientos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes
40 concretos utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización habituales.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional concreto, así como las condiciones adecuadas para la protección y la
45 desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, así como su introducción y supresión, 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 allí citadas.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos convencionales conocidos. Tales procedimientos incluyen (entre otros) recristalización, cromatografía en columna, HPLC o cromatografía de fluidos supercríticos ("supercritical fluid chromatography", SFC). A continuación, se
50 presentan esquemas con detalles sobre la preparación de los oxisteroles representativos que se han enumerado en el presente documento. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles en el mercado por un experto en el arte de la síntesis orgánica. Algunos ejemplos de columnas quirales disponibles para su uso en la separación/purificación de los
55 enantiómeros/diastereómeros en el presente documento proporcionados incluyen, entre otras, CHIRALPAK® AD-10,

ES 2 965 214 T3

CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

Ejemplo de procedimiento general para la HPLC preparativa: Columna: Durashell. Fase móvil: A: agua, B: acetonitrilo. % de B en 0 min: 41 %, % B en 8 min: 71 %, caudal: 35 ml/min, longitud de onda de detección: 220 nm.

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

- 10 Ejemplo de procedimiento general para SFC: Columna: CHIRALPAK® AD (250 mm * 30 mm, 5 µm), A = CO₂ supercrítico, B = MeOH (NH₃ al 0,1 %-H₂O), A:B = 70:30, caudal: 60 ml/min, temperatura de la columna: 38 °C, presión de la boquilla: 100 bares, longitud de onda de detección = 220 nm.

Algunos ejemplos de condiciones de LCMS incluyen:

30-90AB_2MIN_E

Columna	Xtimate C18 2,1 * 30 mm,3 um	
Fase móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml)	
	B: acetonitrilo (4 LI) + TFA (0,75 ml)	
	TIEMPO (min)	% de B
	0	30
	0,9	90
	1,5	90
	1,51	30
2	30	
Caudal	1,2 ml/min	
longitud de onda	UV 220 nm	
Temperatura de la estufa	50 °C	
Ionización MS	ESI	
Detector	PDA, ELSD	

10-80AB_2MIN_E

Columna	Xtimate C18 2,1 * 30 mm,3 um	
Fase móvil	A: agua (4 l) + TFA (1,5 ml)	
	B: acetonitrilo (4 LI) + TFA (0,75 ml)	
	TIEMPO (min)	% de B
	0	10

ES 2 965 214 T3

	0,9	80
	1,5	80
	1,51	10
	2	10
Caudal	1,2 ml/min	
longitud de onda	UV 220 nm	
Temperatura de la estufa	50 °C	
Ionización MS	ESI	
Detector	PDA, ELSD	

30-90CD 3MIN E

Columna	Xbrige Shield RP-18,5 um, 2,1 * 50 mm	
	A: agua (1 l) + NH ₃ H ₂ O (0,5 ml)	
	B: acetonitrilo	
	TIEMPO (min)	% de B
	0	30
	2	90
	2,48	90
	2,49	30
	3	30
Caudal	1,0 ml/min	
longitud de onda	UV 220 nm	
Temperatura de la estufa	30 °C	
Ionización MS	ESI	
Detector	PDA, ELSD	

Inhibición esteroidea de la unión a TBPS

- 5 Se han descrito ensayos de unión a [³⁵S]-t-butilbencilfosforotionato (TBPS) utilizando membranas corticales de cerebro de rata en presencia de GABA 5 mM (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).

Brevemente, se extraen rápidamente las cortezas tras 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 helada utilizando 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 sedimentos P2. Los sedimentos P2 se resuspenden en tampón Na Cl 200 mM/Na-K fosfato 50 mM, pH 7,4 y se centrifugan a 10 000 × g durante 10 min a 4 °C. Se repite este procedimiento de lavado dos veces y los sedimentos se resuspenden en 10 volúmenes de tampón. Se incuban partes alícuotas (100 ml) de las suspensiones de membrana con [³⁵S]-TBPS 3 nM y partes alícuotas de 5 ml del fármaco de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) (0,5 % final) en presencia de GABA 5 mM. La incubación se lleva a un volumen final de 1,0 ml con tampón. La unión inespecífica se determina en presencia de TBPS no marcado 2 mM y oscila entre el 15 % y el 25 %. Tras una incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, los ensayos se terminan por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell n.º 32) utilizando un recolector de células (Brandel) y se enjuagan tres veces con tampón helado. La radiactividad unida al filtro se mide por espectrometría de centelleo líquido. El ajuste no lineal de curvas de los datos globales de cada fármaco promediados para cada concentración se realiza con Prism (GraphPad). Los datos se ajustan a un modelo de inhibición parcial, en lugar de inhibición total, si la suma de cuadrados es significativamente menor mediante la prueba de F. Del mismo modo, los datos se ajustan a un modelo de inhibición de dos componentes, en lugar de un componente, si la suma de cuadrados es significativamente menor mediante la prueba de F. La concentración del compuesto de ensayo que produce una inhibición del 50 % (CI₅₀) de la unión específica y el grado máximo de inhibición (i_{máx}) se determinan para los experimentos individuales con el mismo modelo utilizado para los datos globales y, a continuación, se calculan las medias ± EEM de los experimentos individuales. La picrotoxina sirve como control positivo para estos estudios, ya que se ha demostrado que inhibe en gran medida la unión a TBPS.

Se examinan o pueden examinarse diversos compuestos para determinar su potencial como moduladores de la unión a [³⁵S]-TBPS *in vitro*. Estos ensayos se realizan o pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos. Los resultados de los ensayos de unión a TBPS se muestran en la tabla 2.

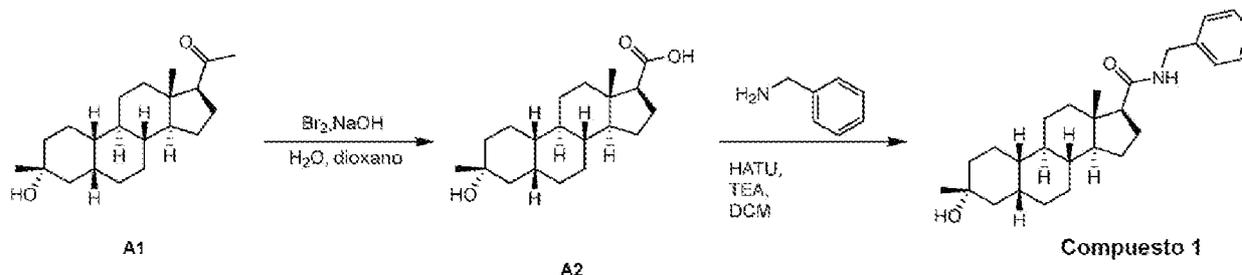
25 Abreviaturas

PCC: clorocromato de piridinio; t-BuOK: terc-butóxido de potasio; 9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonano; Pd(*t*-Bu₃P)₂: bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0); AcCl: cloruro de acetilo; *i*-PrMgCl: cloruro de isopropilmagnesio; TBSCl: terc-butil(cloro)dimetilsilano; (*i*-PrO)₄Ti: tetraisopropóxido de titanio; BHT: 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenóxido; Me: metilo; *i*-Pr: isopropilo; *t*-Bu: terc-butilo; Ph: fenilo; Et: etilo; Bz: benzoílo; BzCl: cloruro de benzoílo; CsF: fluoruro de cesio; DCC:

30 dicitohexilcarbodiimida; DCM: diclorometano; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; DMP: peryodinano de Dess-Martin; EtMgBr: bromuro de etilmagnesio; EtOAc: acetato de etilo; TEA: trietilamina; AlaOH: alanina; Boc: *t*-butoxicarbonilo. Pi: piridina; TBAF: fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; THF: tetrahydrofurano; TBS: *t*-butildimetilsililo; TMS: trimetilsililo; TMSCF₃: (trifluorometil)trimetilsilano; Ts: *p*-toluenosulfonilo; Bu: butilo; Ti(O*i*Pr)₄: tetraisopropóxido de titanio; LAH: hidruro de litio y aluminio; LDA: diisopropilamida de litio; LiOH·H₂O: hidratos de hidróxido de litio; MAD: bis(2,6-di-*t*-butil-4-metilfenóxido) de metilaluminio; MeCN: acetonitrilo; NBS: *N*-bromosuccinimida; Na₂SO₄: sulfato de sodio; Na₂S₂O₃: tiosulfato de sodio; EP: éter de petróleo; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; Boc: *t*-butoxicarbonilo; MTBE: metil terc-butil éter; EDCI: clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida; HATU: 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio.

40 De los siguientes ejemplos, los ejemplos 1-36, 43-56, 61-63 y 69-72 son ejemplos de la presente invención. En el caso de los ejemplos 61, 63 y 72, se trata únicamente de ejemplos de la presente invención en la medida en que están dirigidos a la preparación de los compuestos 67, 71 y 82 respectivamente. Todos los demás ejemplos se facilitan a efectos comparativos.

Ejemplo 1. Síntesis del compuesto 1



45

La síntesis de A1 se describe en el documento WO2013/56181 A1.

Etapa 1 (A2). Se añadió lentamente bromo líquido (7,46 g, 46,7 mmol) a una disolución acuosa de hidróxido de sodio (62,3 ml, 3 M, 187 mmol) a 0 °C agitada enérgicamente. Cuando se disolvió todo el bromo, la mezcla se diluyó con dioxano frío (15 ml) y se añadió lentamente a una disolución agitada de A1 (5 g, 15,6 mmol) en dioxano (20 ml) y agua

(15 ml). La solución amarilla homogénea se volvió incolora lentamente y se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. El reactivo oxidante restante se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso (30 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C hasta que se disolvió el material sólido. La acidificación de la solución con ácido clorhídrico (3 N) produjo un precipitado blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (3 × 100 ml) para obtener un sólido, que se secó al vacío para obtener un producto bruto. El producto bruto se trituró con tolueno (40 ml) para obtener A2 (3,6 g, 72 %) en forma de un sólido.

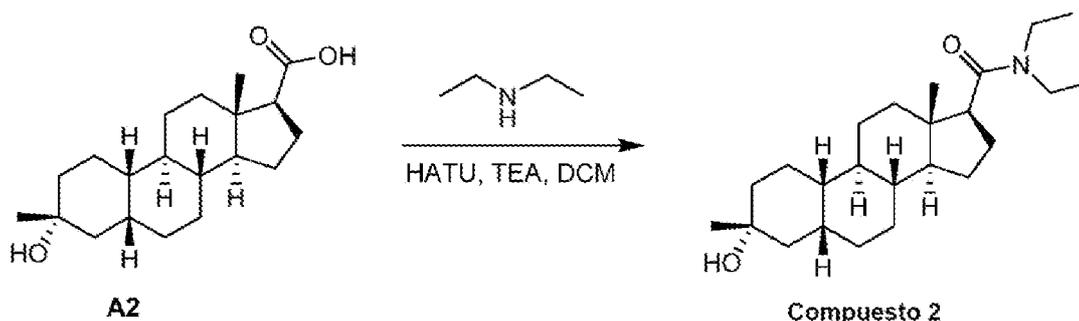
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,43-2,38 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 4H), 1,57-1,60 (m, 3H), 1,57-1,40 (m, 7H), 1,39-1,30 (m, 8H), 1,29-1,06 (m, 3H), 0,72 (s, 3H).

Etapa 2 (Compuesto 1). A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 30 min, se añadió fenilmetilamina (53,4 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Se añadió agua (8 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 8 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xtimate C18, 150 × 25 mm × 5 μm; Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN; Gradiente, B del 50 %-80 %; Tiempo del gradiente (min): 10) y se liofilizó para obtener el compuesto 1 (77 mg, 61 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40-7,26 (m, 5H), 5,54 (s, 1H), 4,55-4,35 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,96-1,60 (m, 8H), 1,57-1,30 (m, 6H), 1,25-1,15 (m, 8H), 1,15-1,00 (m, 4H), 0,71 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,797 min en cromatografía de 3 min, 30-90 CD, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₄₀NO₂⁺ [M+H]⁺ 410, encontrado 410.

Ejemplo 2. Síntesis del compuesto 2

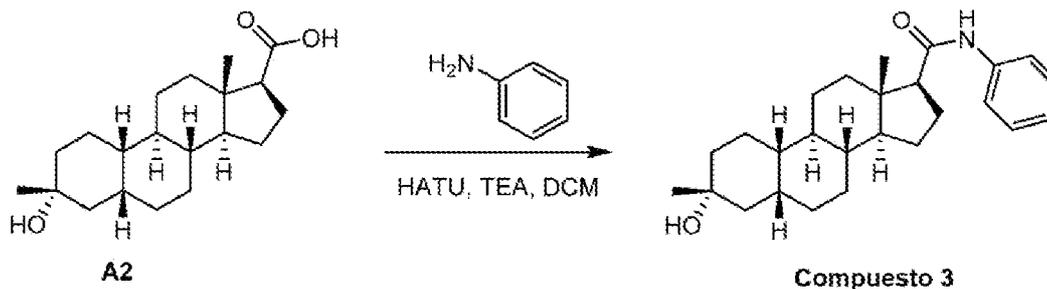


Etapa 1 (Compuesto 2). A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (8 ml) se le añadieron TEA (236 mg, 2,34 mmol) y HATU (266 mg, 0,702 mmol). Tras agitar durante 10 min, se añadió dietilamina (54,7 mg, 0,749 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se trató con agua (8 ml) y se extrajo con DCM (2 × 8 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xtimate C18, 150 × 25 mm × 5 μm; Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN; Gradiente, B del 52 %-82 %; Tiempo del gradiente (min): 10) y se liofilizó para obtener el compuesto 2 (100 mg, 57 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,77-3,65 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,90-1,55 (m, 8H), 1,50-1,30 (m, 7H), 1,30-1,15 (m, 8H), 1,15-1,00 (m, 9H), 0,74 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,739 min en cromatografía de 3 min, 30-90 CD, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₄H₄₂NO₂⁺ [M+H]⁺ 376, encontrado 376.

Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 3

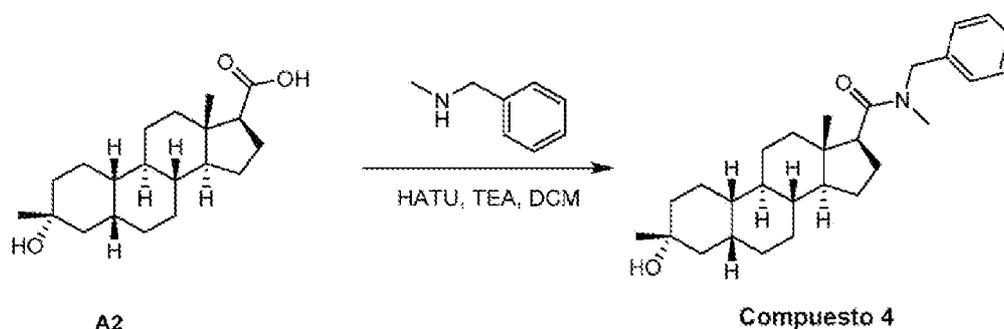


Etapa 1 (Compuesto 3). A una disolución de A2 (200 mg, 0,62 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió TEA (314 mg, 3,11 mmol) y HATU (355 mg, 0,936 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió anilina (92,9 mg, 0,998 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, se trató con agua (8 ml) y se extrajo con DCM (2 × 8 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se trituró con MeOH (12 ml) a 25 °C para obtener 90 mg de un producto impuro. El producto impuro se volvió a cristalizar a partir de MeCN (20 ml) a 65 °C y se filtró a 25 °C para obtener el producto, que se disolvió en MeCN (30 ml) a 65 °C y se concentró al vacío para obtener el compuesto 3 (44 mg, 49 %) en forma de un sólido.

5
10
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,95 (s a, 1H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,89-1,60 (m, 7H), 1,52-1,23 (m, 15H), 1,20-1,04 (m, 3H), 0,75 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,932 min en cromatografía de 2 min, 5-95AB_220&254, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₆H₃₈NO₂ [M+H]⁺ 396, encontrado 396.

Ejemplo 4. Síntesis del compuesto 4

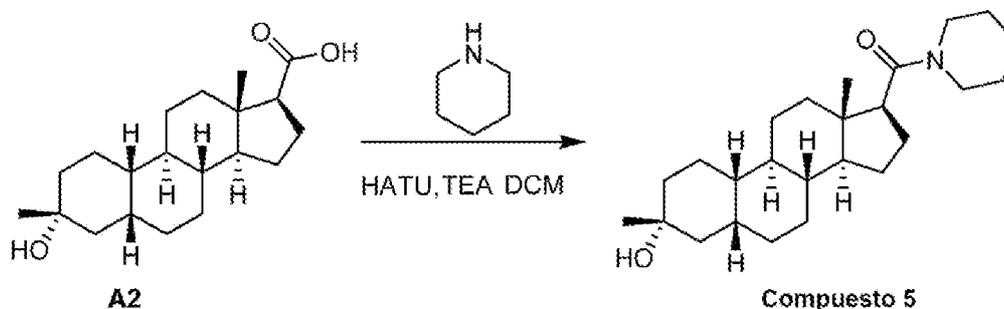


15
20
Etapa 1 (Compuesto 4). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió N-metil-1-fenilmetanamina (60,4 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 5 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm; Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN; Inicio B: 57; Fin B: 87; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 2,5; Caudal (ml/min): 25; Inyecciones: 8) para obtener una solución del producto en agua/CH₃CN y se concentró al vacío para obtener el compuesto 4 (109 mg, 83 %) en forma de un sólido.

25
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,11-4,83 (m, 1H), 4,40-4,17 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 3H), 2,82-2,67 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,54-1,36 (m, 5H), 1,36-1,30 (m, 3H), 1,29-1,20 (m, 6H), 1,20-1,01 (m, 4H), 0,81 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,325 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 424.

Ejemplo 5. Síntesis del compuesto 5

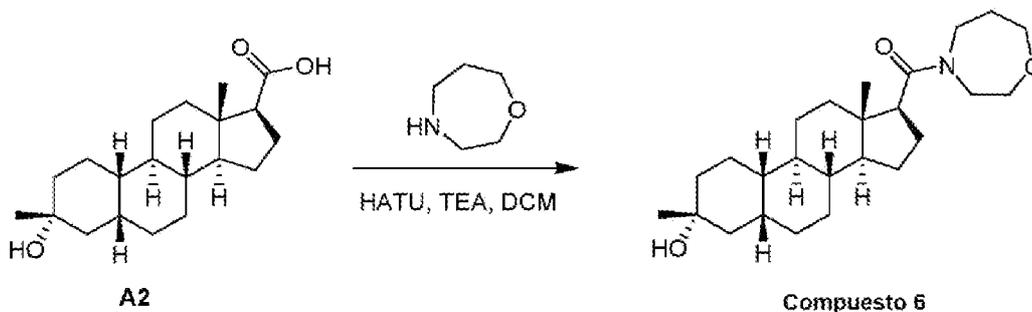


30
Etapa 1 (Compuesto 5). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió piperidina (42,4 mg, 0,449 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió agua (8 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo (5 ml) a 25 °C para obtener el compuesto 5 (34 mg, 28 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,65-3,40 (m, 4H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,75-1,55 (m, 10H), 1,55-1,49 (m, 5H), 1,49-1,18 (m, 10H), 1,18-1,05 (m, 3H), 0,72 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,896 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 CD_POS_E.M, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388, encontrado 388.

5 Ejemplo 6. Síntesis del compuesto 6

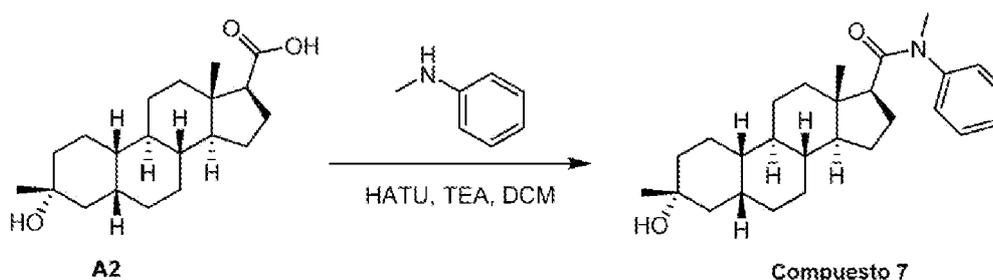


10 Etapa 1 (Compuesto 6). A una solución de A2 (150 mg, 0,468 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TEA (236 mg, 2,34 mmol) y HATU (266 mg, 0,7 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió 1,4-oxazepano (75,6 mg, 0,748 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y se inactivó con agua (8 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 8 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 μm)), gradiente: B del 60-90 % (A = NH_4HCO_3 10 mM/ H_2O , B = MeCN), caudal: 25 ml/min) para obtener un sólido. El sólido se trató con agua (5 ml), se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 6 (32 mg).

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,02-3,92 (m, 1H), 3,90-3,65 (m, 4H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 2H), 2,73-2,59 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,05-1,78 (m, 6H), 1,78-1,60 (m, 5H), 1,51-1,38 (m, 5H), 1,36-1,18 (m, 9H), 1,18-1,02 (m, 3H), 0,80-0,70 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,863 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404, encontrado 404.

20 Ejemplo 7. Síntesis del compuesto 7

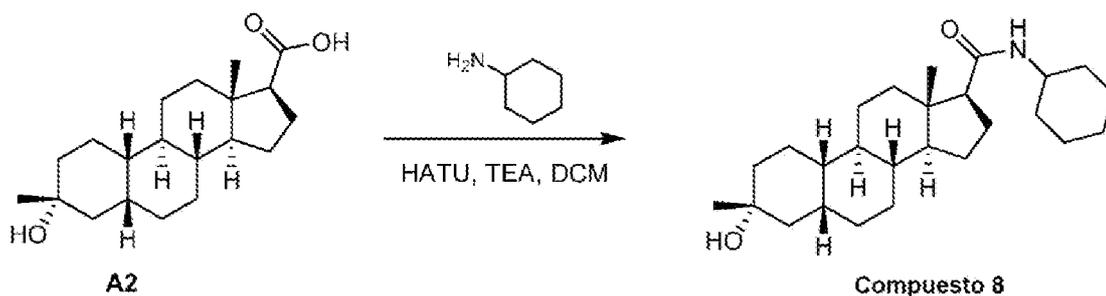


25 Etapa 1 (Compuesto 7). A una disolución de A2 (80 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TEA (125 mg, 1,24 mmol) y HATU (142 mg, 0,37 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió N-metilanilina (42,7 mg, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h y se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 4 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 × 8 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto bruto que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm ; Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN, B del 61 %-91 %; Tiempo del gradiente (min): 10; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 2,5; Caudal (ml/min): 25) para obtener un sólido, que se trituró con MeCN (5 ml) a 25 °C durante 4 horas para obtener el compuesto 7 (14 mg, 14 %) en forma de un sólido.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,40 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 6H), 1,50-1,20 (m, 14H), 1,10-0,75 (m, 8H), 0,65-0,50 (m, 1H).

LCMS, Tr = 1,036 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410.

Ejemplo 8. Síntesis del compuesto 8

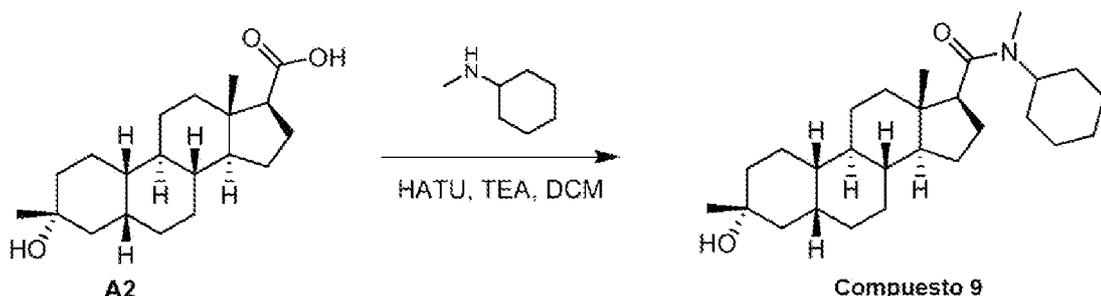


5 Etapa 1 (Compuesto 8). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (112 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió ciclohexanamina (49,4 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas, se inactivó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 × 4 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EP/EtOAc = 3/1 para obtener un producto impuro. El producto impuro se volvió a cristalizar (85 °C) a partir de MeCN (2 ml) y agua (20 ml) para obtener el compuesto 8 (86 mg, 69 %) en forma de un sólido.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,20-5,05 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,95-1,55 (m, 12H), 1,54-1,30 (m, 8H), 1,29-1,00 (m, 16H), 0,66 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,176 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₆H₄₄NO₂ [M+H]⁺ 402, encontrado 402.

Ejemplo 9. Síntesis del compuesto 9

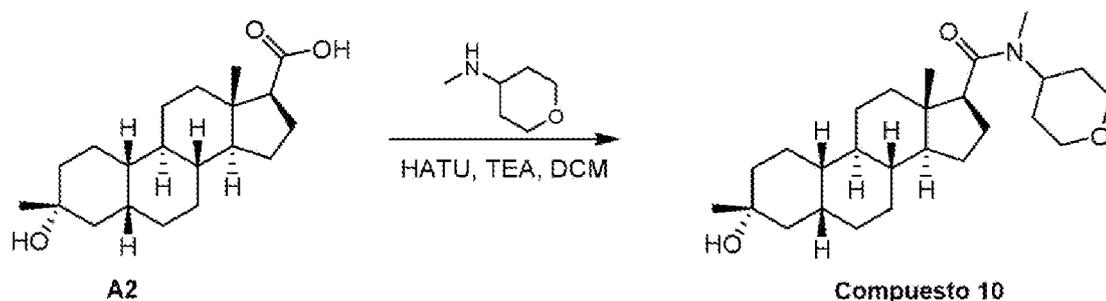


15 Etapa 1 (Compuesto 9). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (112 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió N-metilciclohexanamina (56,4 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas, se inactivó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 × 4 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EP/EtOAc = 3/1 para obtener un sólido, que se liofilizó para obtener el compuesto 9 (44 mg, 34 %) en forma de un sólido.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,55-4,45 (m, 0,5H), 3,80-3,70 (m, 0,5H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 15H), 1,49-1,15 (m, 18H), 1,14-1,00 (m, 3H), 0,73 (s, 3H).

25 LCMS, Tr = 1,239 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₄₆NO₂ [M+H]⁺ 416, encontrado 416.

Ejemplo 10. Síntesis del compuesto 10

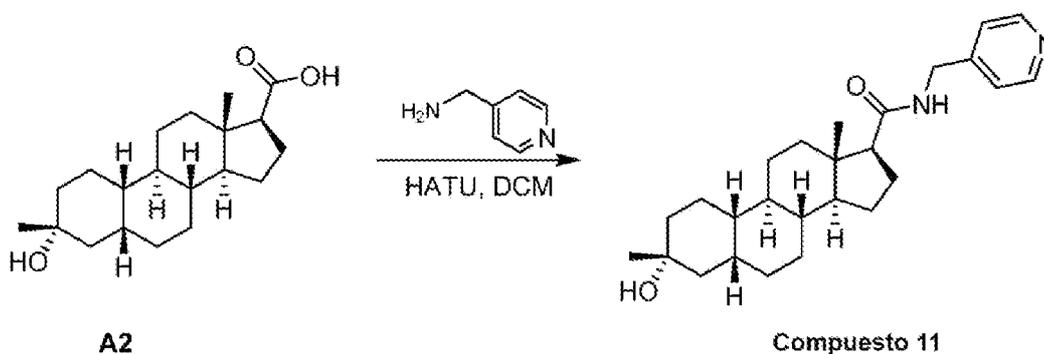


A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (112 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió N-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina (57,4 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas, se inactivó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 × 4 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EP/EtOAc = 3/1 para obtener el compuesto deseado. El compuesto se liofilizó para obtener un sólido (80 mg) que se volvió a cristalizar (85 °C) a partir de MeCN (2 ml) y agua (20 ml) para obtener el compuesto 10 (66 mg, 51 %) en forma de un sólido.

5
10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,85-4,70 (m, 0,5H), 4,15-3,95 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 1,5H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 10H), 1,59-1,16 (m, 18H), 1,15-1,00 (m, 3H), 0,72 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,005 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₆H₄₄NO₃ [M+H]⁺ 418, encontrado 418.

Ejemplo 11. Síntesis del compuesto 11

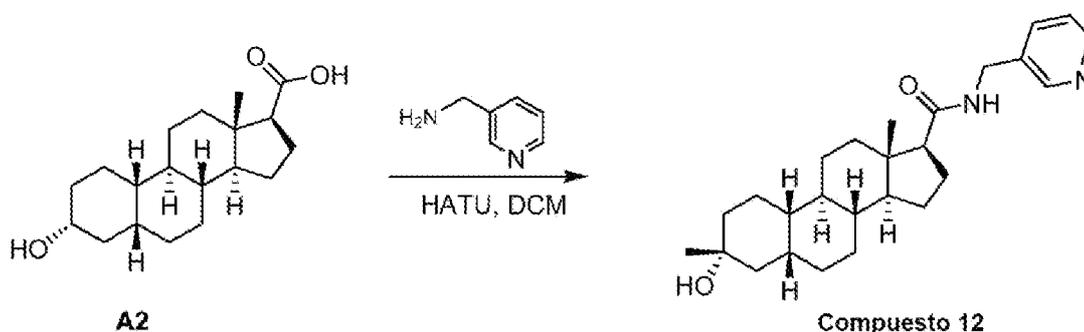


15 Etapa 1 (Compuesto 1). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió piridin-4-ilmetilamina (50,6 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante columna rápida (EtOAc al 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 11 (68 mg, 53 %) en forma de un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,68 (s, 1H), 4,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,22-2,15 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 5H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,50-1,37 (m, 6H), 1,35-1,23 (m, 8H), 1,18-1,08 (m, 4H), 0,71 (s, 3H).

20

LCMS, Tr = 1,453 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₆H₃₉N₂O₂ [M+H]⁺ 411, encontrado 411.

25 Ejemplo 12. Síntesis del compuesto 12



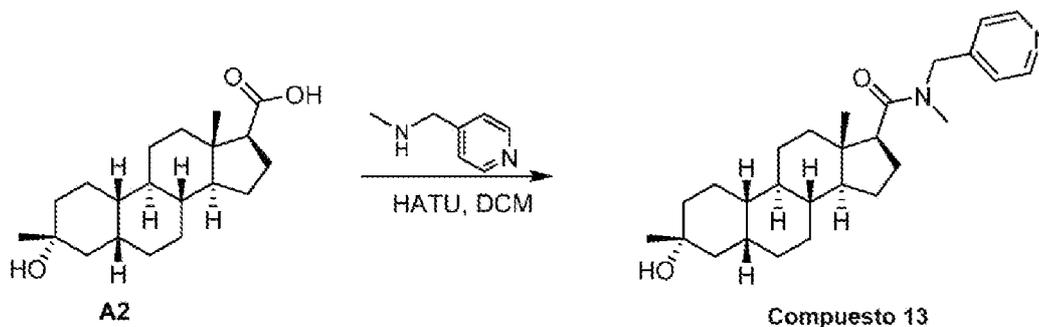
Etapa 1 (Compuesto 12)

30 A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió piridin-3-ilmetilamina (50,6 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante columna rápida (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 12 (63 mg, 49 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55-8,53 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,63-5,61 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 5H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,49-1,36 (m, 6H), 1,31-1,19 (m, 8H), 1,17-1,02 (m, 4H), 0,68 (s, 3H)

5 LCMS, Tr = 2,016 min en cromatografía de 4,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411, encontrado 411.

Ejemplo 13. Síntesis del compuesto 13

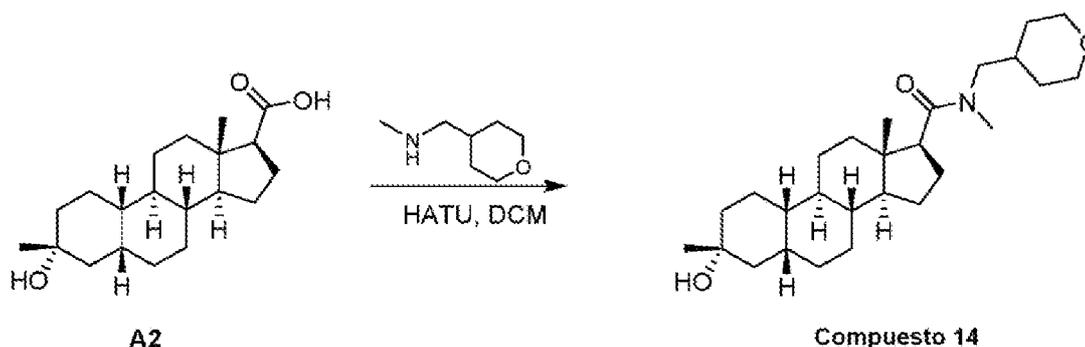


10 A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió N-metil-1-(piridin-4-il)metilamina (57,1 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 13 (81 mg, 61 %) en forma de un sólido.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59-8,54 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 4,0$ Hz, 1,4H), 7,07 (d, $J = 4,0$ Hz, 0,6H), 5,00 (d, $J = 20$ Hz, 0,3H), 4,89 (d, $J = 16$ Hz, 0,7H), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,03 (s, 2,2H), 2,81 (t, $J = 12$ Hz, 0,8H), 2,56 (t, $J = 12$ Hz, 0,2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,52-1,21 (m, 16H), 1,13-1,11 (m, 3H), 0,79 (s, 3H)

LCMS, Tr = 1,491 min en cromatografía de 3,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425, encontrado 425.

Ejemplo 14. Síntesis del compuesto 14

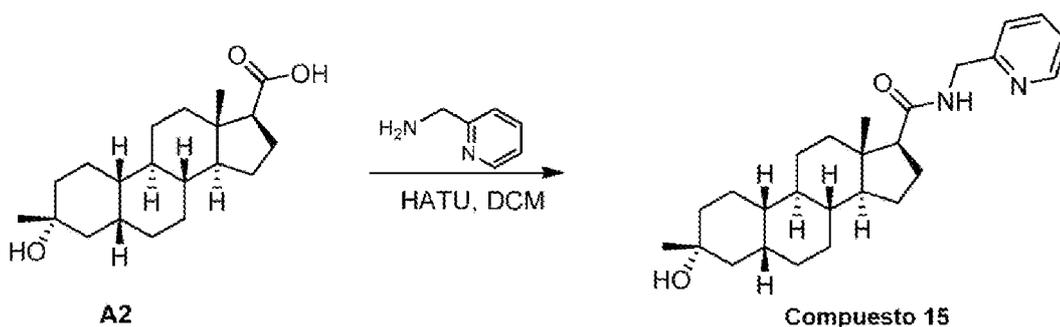


20 A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamina (64,4 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas, se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-40 % en EP) para obtener el compuesto 14 (31 mg, 23 %) en forma de un sólido.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,05-3,91 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,45-3,27 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,32-2,16 (m, 1H), 1,99-1,73 (m, 5H), 1,73-1,60 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 6H), 1,35-1,18 (m, 10H), 1,17-1,025 (m, 3H), 0,74 (s, 3H).

30 LCMS, Tr = 1,013 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432, encontrado 432.

Ejemplo 15. Síntesis del compuesto 15

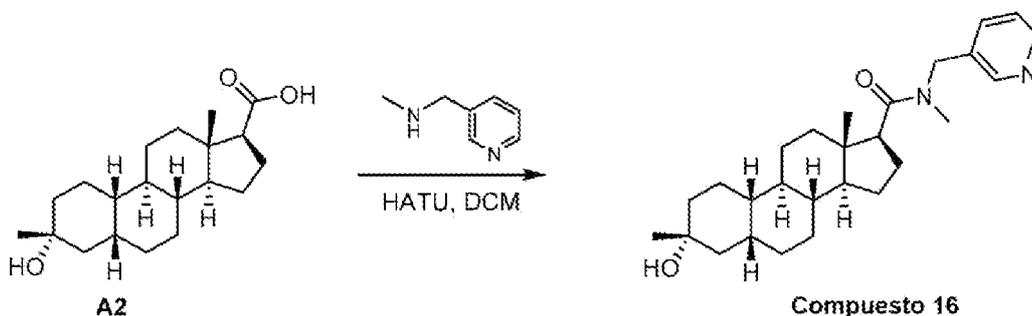


5 A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante minutos, se añadió piridin-2-ilmetilamina (53,9 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas, se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener 110 mg de producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Kromasil 150 * 25 mm * 10 um; Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN; Inicio B: 40; Fin B: 70; Tiempo del gradiente (min): 8; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 2; Caudal (ml/min): 30; Inyecciones: 6) y se concentró al vacío para obtener el compuesto 15 (26 mg, 24 %) en forma de un sólido.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58-8,50 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,64-6,48 (m, 1H), 4,62-4,53 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,50-1,36 (m, 6H), 1,34-1,26 (m, 7H), 1,25-0,99 (m, 5H), 0,67 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,601 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₆H₃₉N₂O₂ [M+H]⁺ 411, encontrado 411.

15 Ejemplo 16. Síntesis del compuesto 16

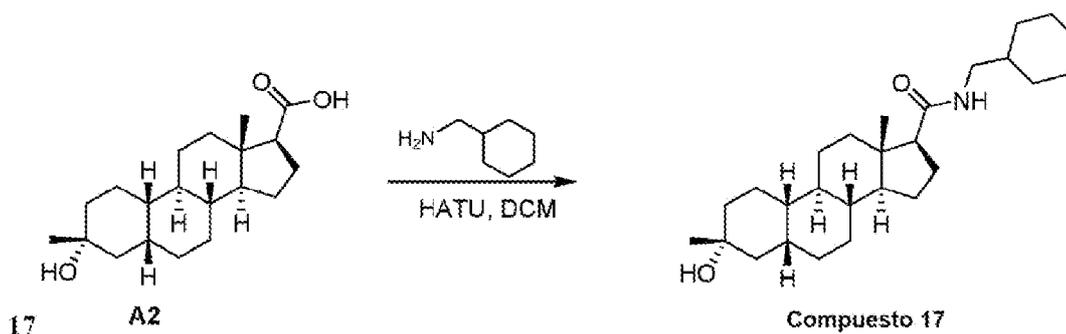


20 A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió N-metil-1-(piridin-3-il)metilamina (60,9 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas, se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener 120 mg de producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa (Columna: Kromasil 150 * 25 mm * 10 um; Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN; Inicio B: 40; Fin B: 70; Tiempo del gradiente (min): 8; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 2; Caudal (ml/min): 30; Inyecciones: 5) y se concentró para obtener el compuesto 16 (6 mg, 5 %) en forma de un sólido. La RMN del compuesto muestra rotámeros.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60-8,44 (m, 2H), 7,66-7,41 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 5,00-4,90 (m, 0,2H), 4,90-4,76 (m, 0,8H), 4,36-4,28 (m, 0,8H), 4,28-4,20 (m, 0,2H), 2,94 (s, 2,4H), 2,75-2,67 (m, 0,8H), 2,67-2,60 (m, 0,2H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,87-1,62 (m, 9H), 1,51-1,38 (m, 6H), 1,36-1,27 (m, 5H), 1,25-1,19 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 3H), 0,83-0,71 (m, 4H).

30 LCMS, Tr = 0,647 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₄₁N₂O₂ [M+H]⁺ 425, encontrado 425.

Ejemplo 17. Síntesis del compuesto

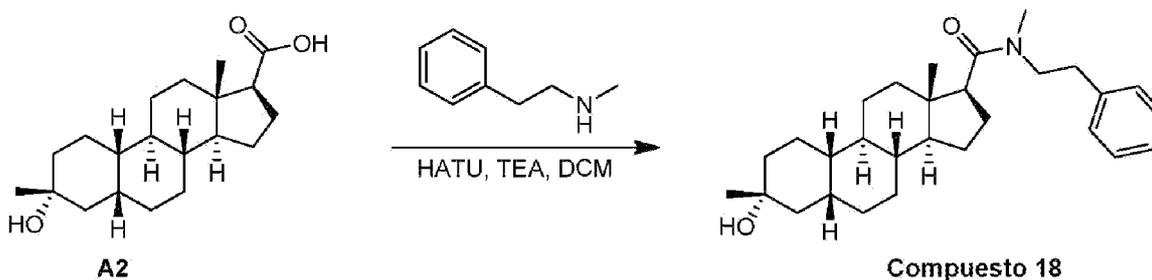


Etapa 1 (Compuesto 17). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió ciclohexilmetanamina (56,4 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h y se trató con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en DCM) para obtener el compuesto 17 bruto (23 mg, 18 %) en forma de un sólido. El producto bruto se volvió a cristalizar a partir de MeOH (15 ml) para obtener el compuesto 17 (9 mg, 39 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,34-5,24 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 4H), 1,77-1,61 (m, 9H), 1,50-1,34 (m, 8H), 1,32-1,20 (m, 9H), 1,19-1,03 (m, 5H), 0,98-0,87 (m, 2H), 0,68 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,197 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₄₆NO₂ [M+H]⁺ 416, encontrado 416.

Ejemplo 18. Síntesis del compuesto 18

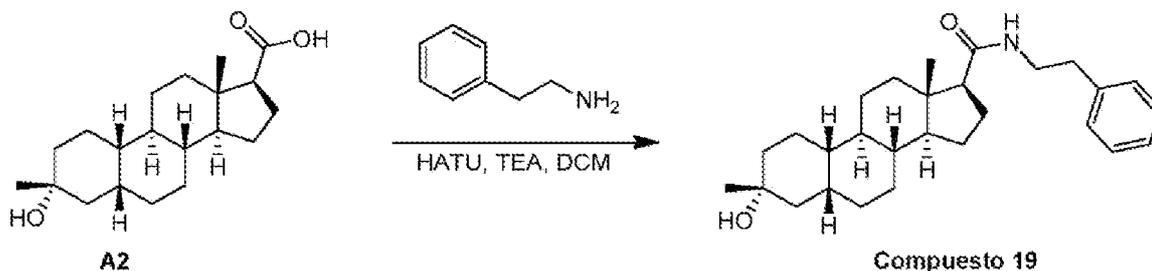


Etapa 1 (Compuesto 18). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron TEA (213 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió N-metil-2-feniletanamina (63,2 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, se trató con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 18 (39 mg, 29 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,26 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 3H), 4,00-3,83 (m, 1H), 3,42-3,23 (m, 1H), 2,94-2,97 (m, 3H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,67 (t, J = 8,0 Hz, 0,6H), 2,43 (t, J = 8,0 Hz, 0,4H), 2,31-2,08 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,50-1,30 (m, 7H), 1,30-0,97 (m, 12H), 0,68-0,70 (m, 3H).

LCMS, Tr = 3,174 min en cromatografía de 4,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₉H₄₄NO₂ [M+H]⁺ 438, encontrado 438.

Ejemplo 19. Síntesis del compuesto 19

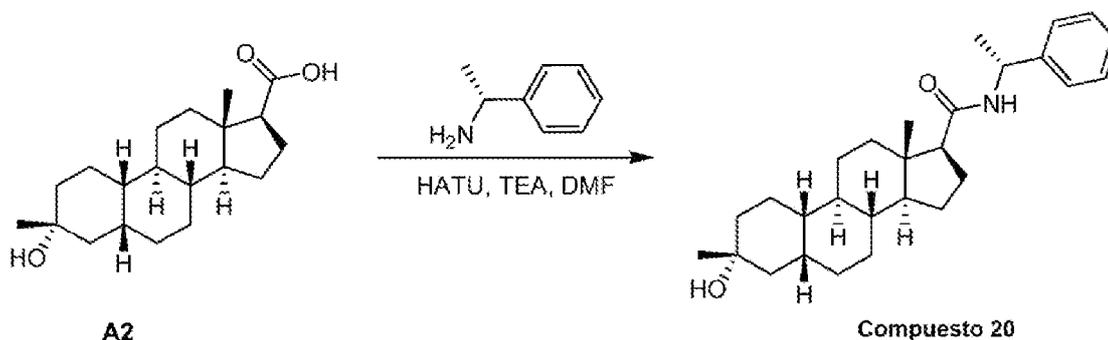


Etapa 1 (Compuesto 19). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió 2-feniletanamina (37,8 mg, 0,312 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas, se trató con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 19 (21 mg, 16 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 3H), 5,25-5,20 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 5H), 1,48-1,32 (m, 7H), 1,30-1,22 (m, 6H), 1,15-1,00 (m, 5H), 0,62 (s, 3H).

LCMS, Tr = 2,344 min en cromatografía de 4,0 min, 30-90AB, pureza del 98,4 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 424.

Ejemplo 20. Síntesis del compuesto 20

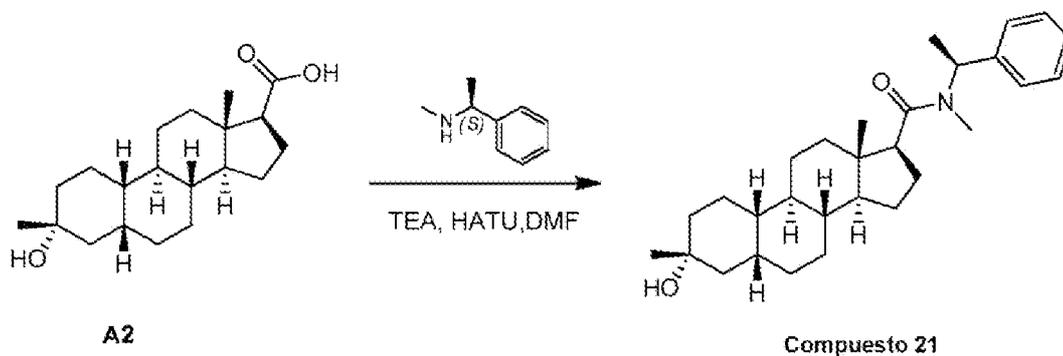


Etapa 1 (Compuesto 20). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió (R)-1-feniletanamina (56,7 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas, se trató con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 20 (51 mg, 39 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,30 (m, 4H), 7,29-7,27 (m, 1H), 5,45-5,42 (m, 1H), 5,22-5,14 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 3H), 1,77-1,62 (m, 4H), 1,50 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,47-1,34 (m, 6H), 1,32-1,20 (m, 8H), 1,18-1,04 (m, 4H), 0,71 (s, 3H).

LCMS, Tr = 3,095 min en cromatografía de 4,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 424.

Ejemplo 21. Síntesis del compuesto 21

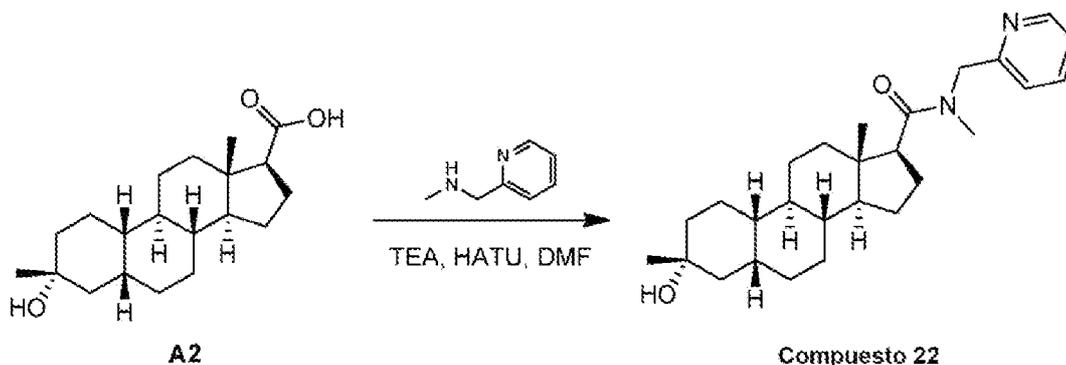


Etapa 1 (Compuesto 21). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 30 °C durante 30 minutos, se añadió (S)-N-metil-1-feniletanamina (63,2 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h y después se trató con agua (8 ml). El precipitado se recogió por filtración y se purificó por HPLC (Waters Xbridge 150 * 25 5u, agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN, gradiente: B del 55-85 %, caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 21 (40 mg, 30 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,40-7,32 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 3H), 6,02-5,72 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,15-2,98 (m, 3H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,71-2,62 (m, 3H), 2,38-2,11 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 8H), 1,57-1,20 (m, 10H), 1,19-1,01 (s, 7H), 0,74 (s, 3H).

5 LCMS, Tr = 1,174 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438, encontrado 438.

Ejemplo 22. Síntesis del compuesto 22

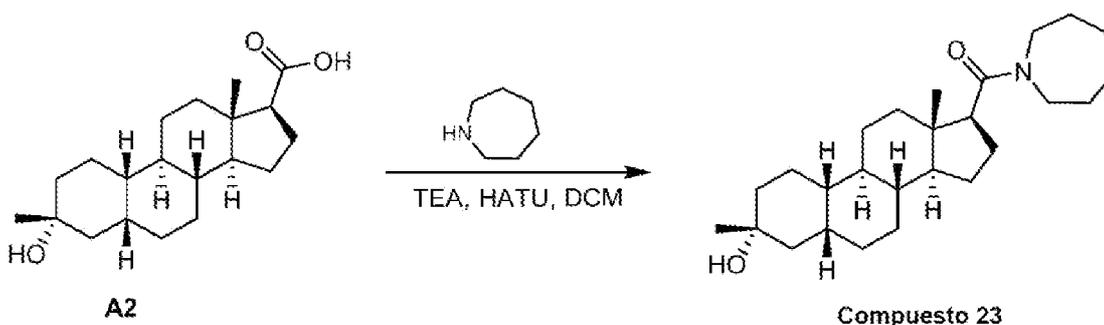


10 Etapa 1 (Compuesto 22). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió TEA (0,213 ml, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 30 °C. Después de agitar a 30 °C durante 30 minutos, se añadió N-metil-1-(piridin-2-il)metanamina (60,9 mg, 0,499 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h, se trató con agua (8 ml), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC (Waters Xbridge 150 * 25 5u, agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN, gradiente: B del 40-70 %, caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 22 (13 mg, 10 %) en forma de un sólido.

15 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58-8,48 (m, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 5,10-4,70 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,95-3,78 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 3H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,85-1,71 (m, 5H), 1,71-1,57 (m, 5H), 1,49-1,19 (m, 5H), 1,19-1,10 (m, 5H), 1,10-0,98 (m, 4H), 0,70 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,668 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425, encontrado 425.

Ejemplo 23. Síntesis del compuesto 23

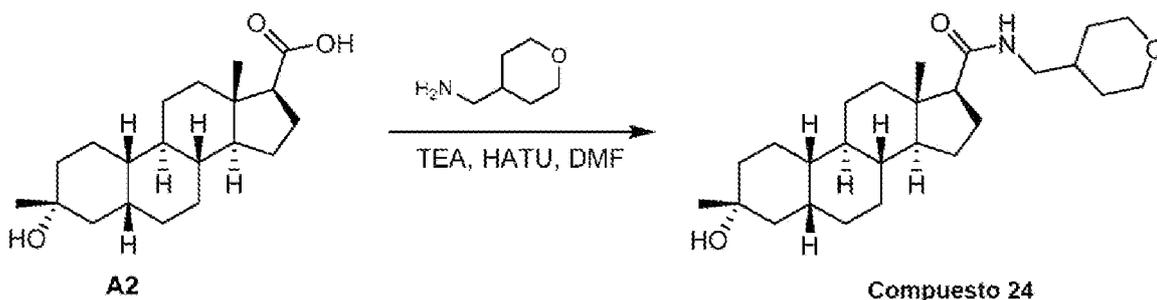


20 Etapa 1 (Compuesto 23). A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió HATU (177 mg, 0,468 mmol), TEA (0,213 ml, 1,55 mmol) y azepano (108 mg, 1,09 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 24 horas, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 0:1) y se liofilizó para obtener el compuesto 23 (78 mg, 62 %) en forma de un sólido.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,90-3,70 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,85-1,55 (m, 13H), 1,54-1,45 (m, 8H), 1,44-1,05 (m, 13H), 0,76 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,121 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, pureza del 98 %, ESI calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402, encontrado 402.

30 Ejemplo 24. Síntesis del compuesto 24

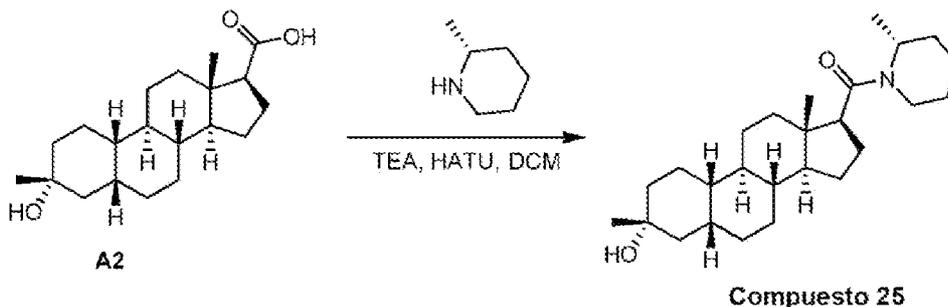


5 Etapa 1 (Compuesto 24). A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió HATU (177 mg, 0,468 mmol), TEA (0,213 ml, 1,55 mmol) y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (125 mg, 1,09 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 12 horas, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con DCM (2 × 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 0:1) y se liofilizó para obtener el compuesto 24 (48 mg, 37 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,40-5,30 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H) 3,10-3,00 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,90-1,55 (m, 12H), 1,50-1,00 (m, 19H), 0,67 (s, 3H).

10 LCMS, Tr = 0,934 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, pureza del 97 %, ESI calc. para C₂₆H₄₄NO₃ [M+H]⁺ 418, encontrado 418.

Ejemplo 25. Síntesis del compuesto 25

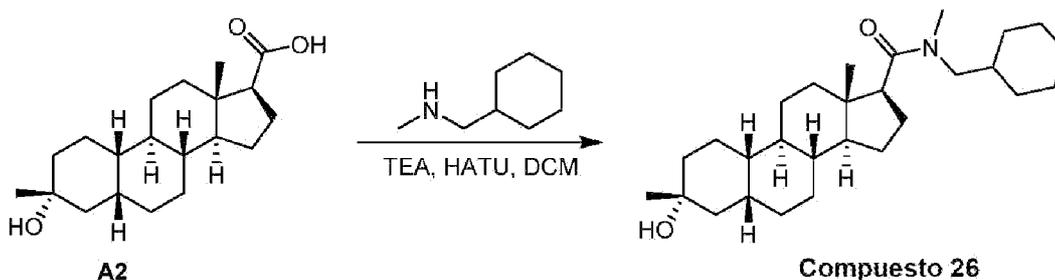


15 Etapa 1 (Compuesto 25). A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió (R)-2-metilpiperidina (60,4 mg, 0,499 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (10 ml) y n-hexano (10 ml) para obtener el compuesto 25 (23 mg, 18 %) en forma de un sólido.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,11-3,76 (m, 2H), 3,31-2,99 (m, 1H), 2,77-2,54 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 3H), 1,73-1,53 (m, 10H), 1,51-1,20 (m, 17H), 1,19-1,10 (m, 5H), 0,70-0,65 (m, 3H)

LCMS, Tr = 1,113 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 97,674 %, MS ESI calc. para C₂₆H₄₄NO₂ [M+H]⁺ 402, encontrado 402.

Ejemplo 26. Síntesis del compuesto 26



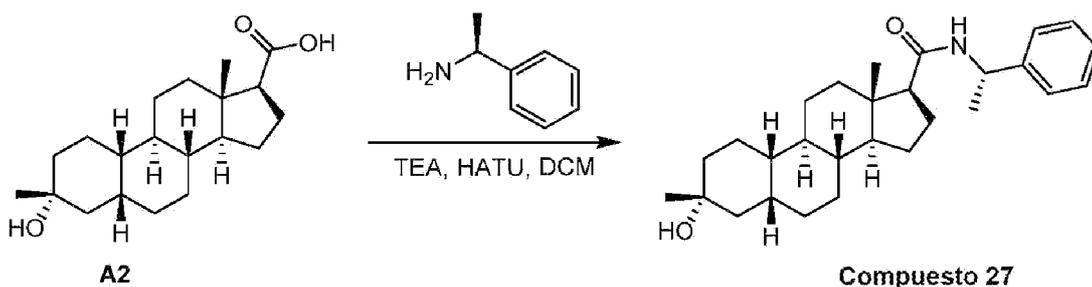
25 Etapa 1 (Compuesto 26). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió 1-ciclohexil-N-

metilmetanamina (60,4 mg, 499 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = de 3/1 a 1/1) para obtener el compuesto 26 (76 mg, 57 %) en forma de un sólido.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,62-3,49 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,88-1,58 (m, 14H), 1,50-1,23 (m, 15H), 1,23-0,81 (m, 9H), 0,73 (m, 3H).

LCMS, Tr = 1,228 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₈NO₂ [M+H]⁺ 430, encontrado 430.

Ejemplo 27. Síntesis del compuesto 27

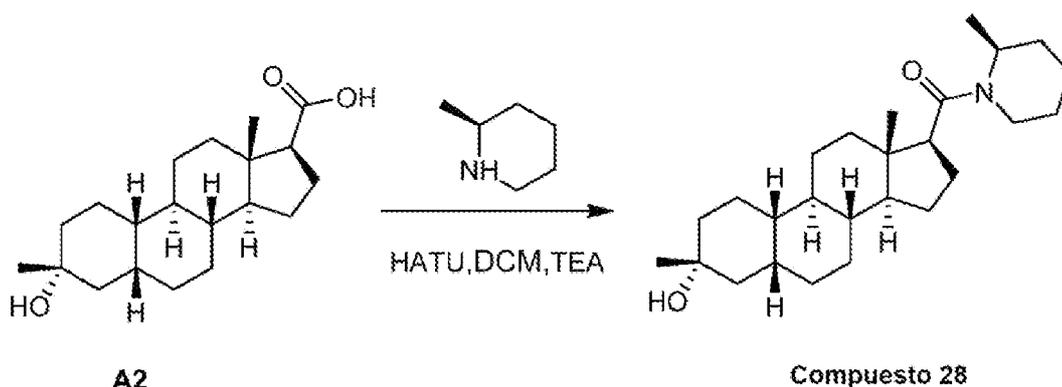


- 10 Etapa 1 (Compuesto 27). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió (S)-1-feniletanamina (60,4 mg, 0,499 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc (10 ml) y n-hexano (10 ml) para obtener el compuesto 27 (28 mg, bruto) en forma de un sólido, que se purificó posteriormente por HPLC (Procedimiento: Columna YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Inicio B: 60; Fin B: 90; Tiempo del gradiente (min): 9,5; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 2,5; Caudal (ml/min): 25) para obtener el compuesto 27 (14 mg, 11 %) en forma de un sólido.

- 15 20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,29 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 5,52-5,46 (m, 1H), 5,19-5,10 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 1H), 1,87-1,59 (t, 8H), 1,51-1,28 (m, 10H), 1,28-1,00 (m, 11H), 0,58 (s, 3H)

LCMS, Tr = 2,327 en cromatografía de 4,0 min, 30-90AB, pureza del 99 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 424.

Ejemplo 28. Síntesis del compuesto 28

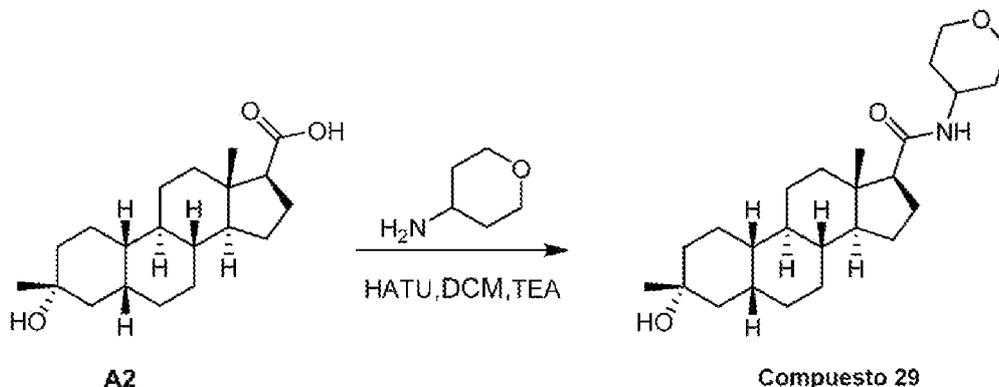


- 25 Etapa 1 (Compuesto 28). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió (S)-2-metilpiperidina (46,4 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío para obtener un producto bruto que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 28 (18 mg, 14 %) en forma de un sólido.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, t = 80 °C) δ 4,80-4,47 (m, 1H), 4,18-3,83 (m, 2H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 9H), 1,56-1,46 (m, 3H), 1,45-1,18 (m, 11H), 1,17-0,96 (m, 10H), 0,67 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,123 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $C_{26}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$ 402, encontrado 402.

Ejemplo 29. Síntesis del compuesto 29

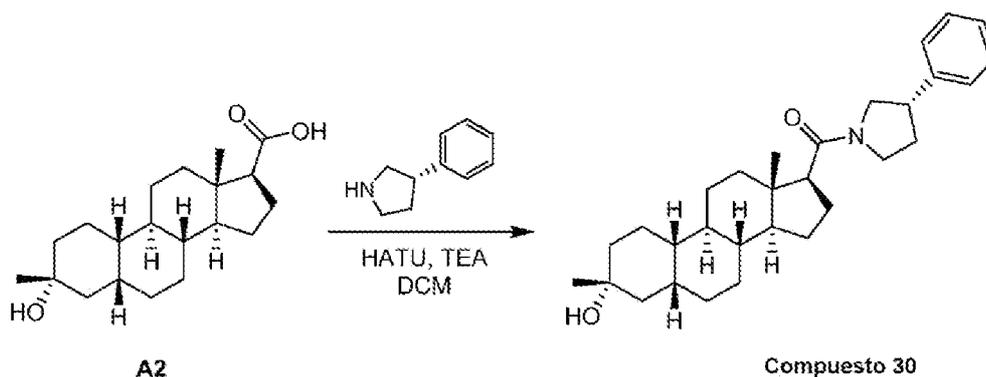


- 5 Etapa 1 (Compuesto 29). A una solución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TEA (156 mg, 1,55 mmol) y HATU (177 mg, 0,468 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 30 minutos, se añadió tetrahydro-2H-pirán-4-amina (47,3 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h y se trató con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH al 0-5 % en DCM) para obtener un sólido. A continuación, el residuo bruto (113 mg) se trituró con MTBE (8 ml) a 15 °C para obtener el compuesto 29 (80 mg, 71 %) en forma de un sólido. El compuesto se disolvió en DCM (30 ml) y la solución se lavó con ácido cítrico (2 × 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto bruto. El producto bruto se disolvió en MeCN/ H_2O = 1/2 (30 ml), se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del MeCN y se liofilizó para obtener el compuesto 29 (42 mg, 33 %) en forma de un sólido.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,19-5,08 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 6H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 8H), 1,34-1,23 (m, 8H), 1,19-1,04 (m, 4H), 0,67(s, 3H).

- 20 LCMS, Tr = 0,902 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $C_{25}H_{42}NO_3$ $[M+H]^+$ 404, encontrado 404.

Ejemplo 30. Síntesis del compuesto 30



- 25 Etapa 1 (Compuesto 30). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (177 mg, 0,468 mmol) y Et_3N (156 mg, 1,55 mmol) a 25 °C. Tras agitar a 25 °C durante 0,5 horas, se añadió (S)-3-fenilpirrolidina (73,4 mg, 0,499 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 horas, se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (2 × 10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 30 (31 mg, 22 %) en forma de un sólido.

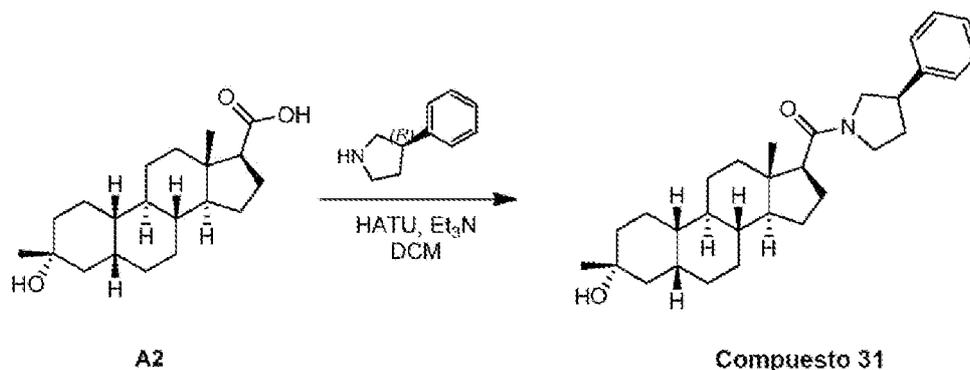
- 30 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 3H), 4,14-3,68 (m, 2H), 3,59-3,27 (m, 3H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,39-2,16 (m, 2H), 2,11-1,91 (m, 1H), 1,89-1,64 (m, 9H), 1,49-1,31 (m, 9H), 1,29-1,24 (m, 5H), 1,15-1,02 (m, 3H), 0,85-0,78 (m, 3H).

LCMS, Tr = 1,095 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $C_{30}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$ 450, encontrado 450.

SFC Tr = 9,574 min en cromatografía de 15 min, IC_ETOH(DEA)_40_2,5ML_15MIN, 99 % e.d. (Columna: Chiralpak IC-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 μ m; Fase móvil: 40 % de etanol (DEA al 0,05 %) en CO_2 . Caudal: 2,5 ml/min, Temperatura de la columna: 40 °C).

5

Ejemplo 31. Síntesis del compuesto 31



Etapa 1 (Compuesto 31). A una disolución de A2 (100 mg, 0,312 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (177 mg, 0,468 mmol) y Et_3N (156 mg, 1,55 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 0,5 horas, se añadió (R)-3-fenilpirrolidina (73,4 mg, 0,499 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 horas y se inactivó con agua helada (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Instrumento: BQ; Procedimiento: Columna YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μ m; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente B del 80 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 9,5) para obtener el compuesto 31 (8 mg, 6 %) en forma de un sólido.

10

15

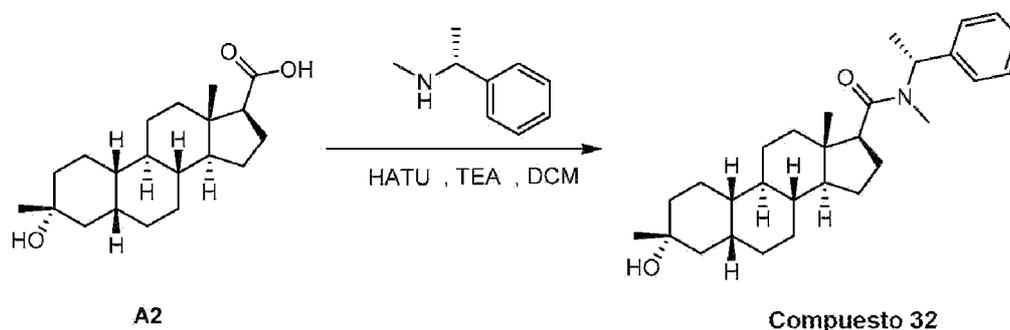
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,29 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,66-3,28 (m, 3H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,39-2,18 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,90-1,62 (m, 8H), 1,54-1,22 (m, 17H), 1,13-1,05 (m, 2H), 0,79 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,090 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %; ESI calc. para $C_{30}H_{44}NO_2$ $[M+H]^+$ 450, encontrado 450.

20

SFC, Tr = 11,297 min en cromatografía de 15 min, IC_ETOH(DEA)_40_2,5ML_15MIN, 100 % e.d. (Columna: Chiralpak IC-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 μ m; Fase móvil: 40 % de etanol (DEA al 0,05 %) en CO_2 . Caudal: 2,5 ml/min, Temperatura de la columna: 40 °C).

Ejemplo 32. Síntesis del compuesto 32



25

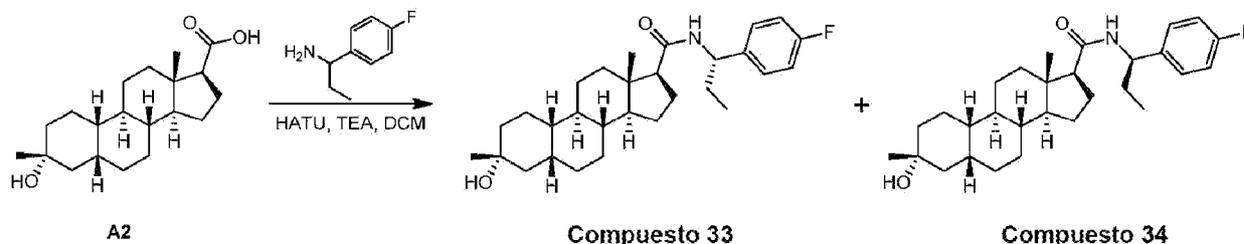
Etapa 1 (Compuesto 32). A una solución de A2 (200 mg, 0,624 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió HATU (355 mg, 0,936 mmol) y TEA (125 mg, 1,24 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. A la mezcla se le añadió (R)-N-metil-1-feniletanamina (126 mg, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas más. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 × 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μ m, gradiente: B del 64-89 %, condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN, caudal: 30 ml/min) para obtener el compuesto 32 (50 mg) en forma de un sólido. El compuesto 32 se purificó mediante SFC (Columna: DO (250 mm × 30 mm, 5 μ m), Condiciones: NH_3 al 0,1 % H_2O EtOH, Gradiente: del 35 % al 30 %, Caudal (ml/min): 50 ml/min, 25 °C) para obtener el compuesto 32 (35 mg, 13 %) en forma de un sólido.

30

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,23 (m, 5H), 6,18 (q, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,82-2,54 (m, 4H), 2,39-2,26 (m, 1H), 1,90-1,61 (m, 7H), 1,56 (s, 3H), 1,50-1,20 (m, 16H), 1,16-1,05 (m, 3H), 0,81 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,952 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438, encontrado 438.

5 Ejemplo 33. Síntesis del Compuesto 33 y del Compuesto 34



10 Etapa 1 (Compuesto 33 y Compuesto 34). A una disolución de A2 (1 g, 3,12 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (1,77 g, 4,68 mmol) y TEA (1,57 g, 15,6 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió 1-(4-fluorofenil)propan-1-amina (764 mg, 4,99 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (2 × 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en EP) para obtener el compuesto 33 (pico 1, 207 mg, 14 %) y el compuesto 34 (pico 2, 250 mg, 17 %) en forma de un sólido.

15 (250 mg, 0,54 mmol) se purificó aún más mediante columna rápida (EtOAc al 0-25 % en EP) para obtener el compuesto 34 (150 mg) en forma de un sólido ligero. El compuesto 34 impuro se purificó de nuevo por SFC (Chiralcel OJ 250 × 30 5 u), gradiente: B al 25-25 % (A = NH_3 al 0,1 %/ H_2O , B = EtOH), caudal: 60 ml/min para obtener el compuesto 34 (51 mg, 3 %) en forma de un sólido.

Compuesto 33:

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,21 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 2H), 5,46-5,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,93-4,82 (q, $J = 7,2$ Hz, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,22-2,04 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,89-1,62 (m, 10H), 1,49-1,38 (m, 6H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 4H), 1,22-1,03 (m, 5H), 0,92-0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,70 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,100 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456, encontrado 456.

25 SFC, Tr = 3,350 min en cromatografía de 10 min, OJ-H_EtOH(DEA)_5_40_2,5M, 100 % e.d. (Columna: ChiralCel OJ-H 150 × 4,6 mm D.I., S um; Fase móvil: A: CO_2 , B: Etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, luego al 5 % de B durante 1,5 min; Caudal: 2,5 ml/min, Temperatura de la columna: 40 °C).

30 SFC de una mezcla de Compuesto 33 y Compuesto 34; Pico 1: Tr = 3,121 min y Pico 2: Tr = 3,372 min en cromatografía de 10 min, condiciones: OJ-H_EtOH(DEA)_5_40_2,5M (Columna: ChiralCel OJ-H 150 × 4,6 mm D.I., S um, Fase móvil: A: CO_2 , B: Etanol (DEA al 0,05 %). Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, luego al 5 % de B durante 1,5 min, Caudal: 2,5 ml/min, Temperatura de la columna: 40 °C).

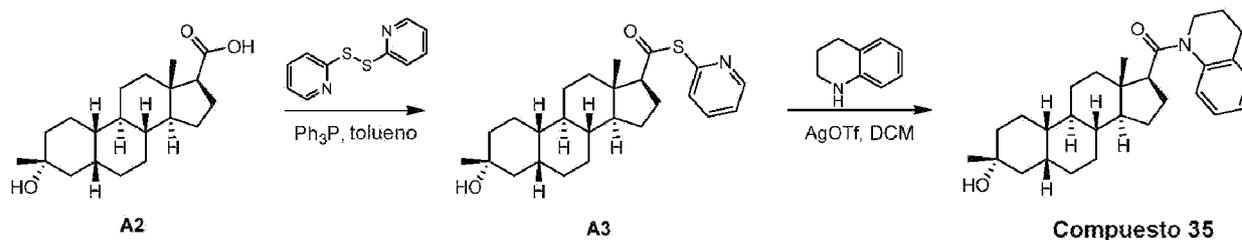
Compuesto 34

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,21 (m, 2H), 7,04-6,96 (m, 2H), 5,49-5,41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,89-4,81 (q, $J = 7,6$ Hz, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,88-1,61 (m, 10H), 1,49-1,29 (m, 7H), 1,28-1,23 (m, 5H), 1,22-0,94 (m, 6H), 0,92-0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,50 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,085 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456, encontrado 456.

40 SFC, Tr = 3,116 min en cromatografía de 10 min, OJ-H_EtOH(DEA)_5_40_2,5M, 100 % e.d. (Columna: ChiralCel OJ-H 150 × 4,6 mm D.I., S um; Fase móvil: A: CO_2 , B: Etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: del 5 % al 40 % de B en 5,5 min y mantener al 40 % durante 3 min, luego al 5 % de B durante 1,5 min; Caudal: 2,5 ml/min, Temperatura de la columna: 40 °C).

Ejemplo 34. Síntesis del compuesto 35



Etapa 1 (A3). A una disolución de A2 (1 g, 3,12 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió 1,2-di(piridin-2-il)disulfano (1,37 g, 6,24 mmol) y trifetilfosfina (1,63 g, 6,24 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = 5/1) para obtener A3 (750 mg, 58 %) en forma de un sólido.

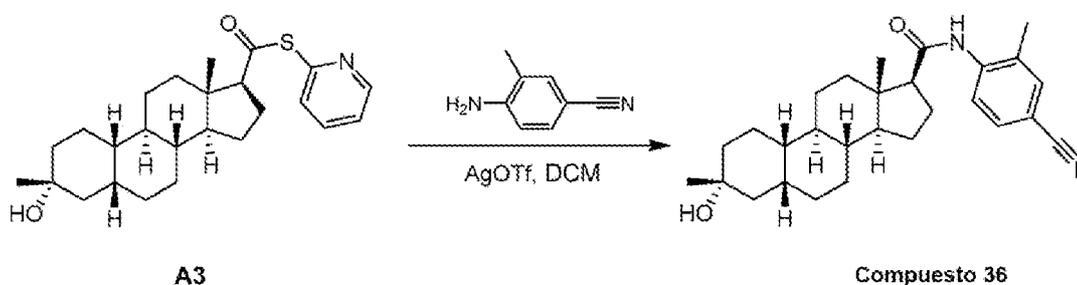
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62-8,61 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 7H), 1,49-1,27 (m, 10H), 1,26-1,24 (m, 4H), 1,19-1,03 (m, 4H), 0,75 (s, 3H).

Etapa 2 (Compuesto 35). A una disolución de A3 (100 mg, 0,242 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió AgOTf (62,1 mg, 0,242 mmol), seguido de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (48,2 mg, 0,363 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto 35 (125 mg, bruto) en forma de un aceite. El producto bruto se purificó por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 μm ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-CAN; Inicio B: 80; Fin B: 100; Tiempo del gradiente (min): 10; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 1; Caudal (ml/min): 25) para obtener el compuesto 35 (4 mg, 4 %) en forma de un sólido.

LCMS, Tr = 1,126 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436, encontrado 436.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24-7,04 (m, 4H), 4,44-4,19 (m, 1H), 3,40-3,10 (m, 2H), 2,82-2,58 (m, 2H), 2,37-2,01 (m, 3H), 1,86-1,70 (m, 7H), 1,41-1,23 (m, 13H), 1,08-0,92 (m, 5H), 0,74 (s, 4H).

Ejemplo 35. Síntesis del compuesto 36

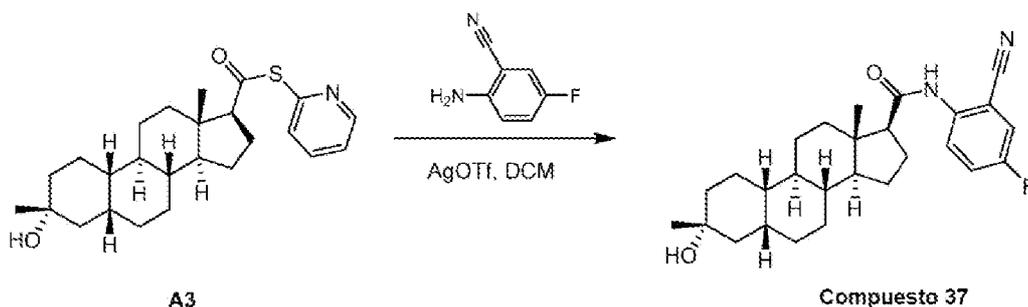


Etapa 1 (Compuesto 36). A una disolución de A3 (150 mg, 0,362 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió AgOTf (93 mg, 0,362 mmol), seguido de 4-amino-3-metilbenzonitrilo (71,7 mg, 0,543 mmol) a 25 °C. Después de agitar la reacción a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto 36 (130 mg, bruto) en forma de un aceite. El compuesto 36 bruto (125 mg, 0,2869 mmol) se purificó por HPLC (Columna del procedimiento: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 μm ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN, Inicio B: 70; Fin B: 100; Tiempo del gradiente (min): 10; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 1; Caudal (ml/min): 25) para obtener el compuesto 36 (8 mg, 6 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38-8,31 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,40-2,22 (m, 5H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 6H), 1,50-1,39 (m, 7H), 1,35-1,24 (m, 9H), 1,17-1,06 (m, 3H), 0,75 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,081 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435, encontrado 435.

Ejemplo 36. Síntesis del compuesto 37

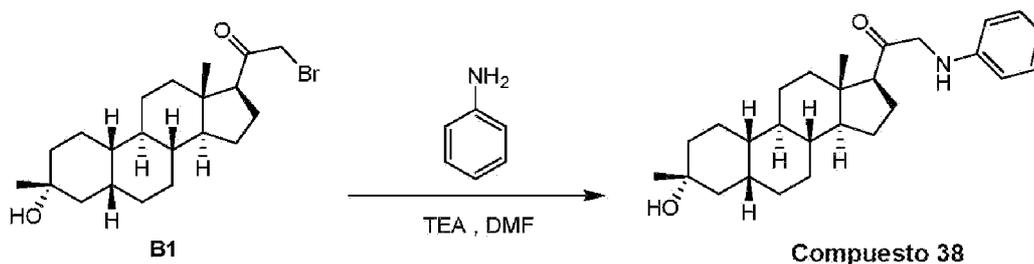


Etapa 1 (Compuesto 37). A una disolución de A3 (150 mg, 0,362 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió AgOTf (93 mg, 0,362 mmol), seguido de la adición de 2-amino-5-fluorobenzonitrilo (73,9 mg, 0,543 mmol) a 25 °C. Después de agitar la reacción a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con DCM (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto 37 (136 mg, bruto) en forma de un aceite. El compuesto 36 bruto (125 mg, 0,2869 mmol) se purificó por HPLC (Columna del procedimiento: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 µm; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN, Inicio B: 70; Fin B: 100; Tiempo del gradiente (min): 10; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 1; Caudal (ml/min): 25) para obtener el compuesto 37 (2 mg, 2 %) en forma de un sólido.

10 LCMS, Tr = 1,044 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₃₄FN₂O [M+H₂O]⁺ 421, encontrado 421.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48-8,40 (m, 1H), 7,49-7,42 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,93-1,71 (m, 6H), 1,52-1,37 (m, 7H), 1,36-1,21 (m, 9H), 1,19-1,01 (m, 3H), 0,75 (s, 3H).

Ejemplo 37. Síntesis del compuesto 38



15

La síntesis de B1 se describe en el documento WO2014/169833.

Etapa 1 (Compuesto 38). A una disolución de B1 (200 mg, 0,503 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió anilina (56,2 mg, 0,604 mmol) y TEA (151 mg, 1,50 mmol) a 25 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h para obtener una disolución amarilla. La mezcla se vertió en LiCl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener un sólido ligero, que se purificó por HPLC preparativa (Columna: YMC-Actus Triart C18 150 * 30 5µ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 46 %-76 %; Tiempo del gradiente (min): 8) y se liofilizó para obtener el compuesto 38 (42,0 mg, 21 %) en forma de un sólido ligero.

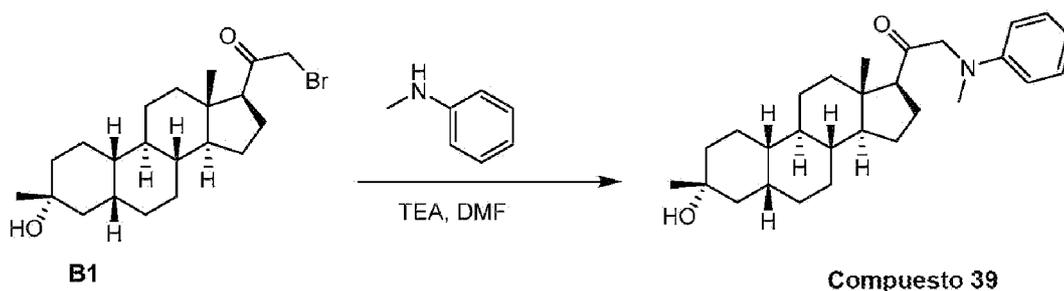
20

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,00-1,55 (m, 8H), 1,50-1,20 (m, 14H), 1,15-0,90 (m, 3H), 0,65 (s, 3H).

25

LCMS, Tr = 1,160 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₄₀NO₂ [M+H]⁺ 410, encontrado 410.

Ejemplo 38. Síntesis del compuesto 39

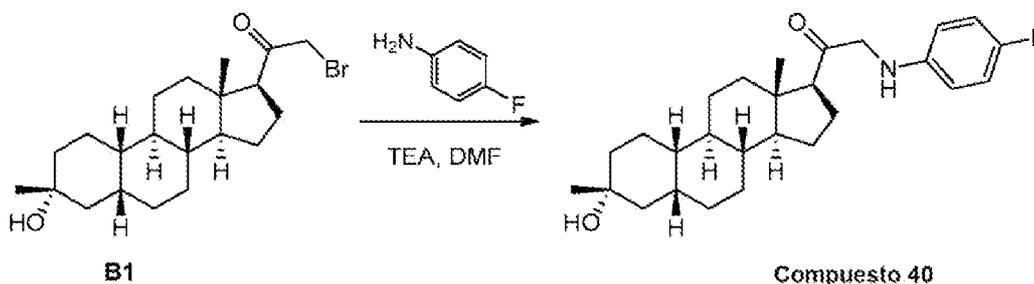


Etapa 1 (Compuesto 39). A una solución de B1 (200 mg, 0,503 mmol) en DMF se le añadió N-metilanilina (64,6 mg, 0,604 mmol) y TEA (151 mg, 1,50 mmol) a 25 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h para obtener una solución amarilla. La mezcla se vertió en LiCl acuoso (50 ml, 1 N) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (2 × 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener un sólido ligero. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: YMC-Actus Triart C18 150 * 30 5 u; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 46 %-76 %; Tiempo del gradiente (min): 8) para obtener un compuesto (50 mg, que contiene un residuo de sal de amonio) en forma de un sólido ligero. El producto se disolvió en DCM (5 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto 39 (21 mg, 10 %) en forma de un sólido ligero.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,85-1,55 (m, 7H), 1,50-1,35(m, 7H), 1,35-1,18 (m, 8H), 1,18-1,00 (m, 3H), 0,67 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,182 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 424.

Ejemplo 39. Síntesis del compuesto 40

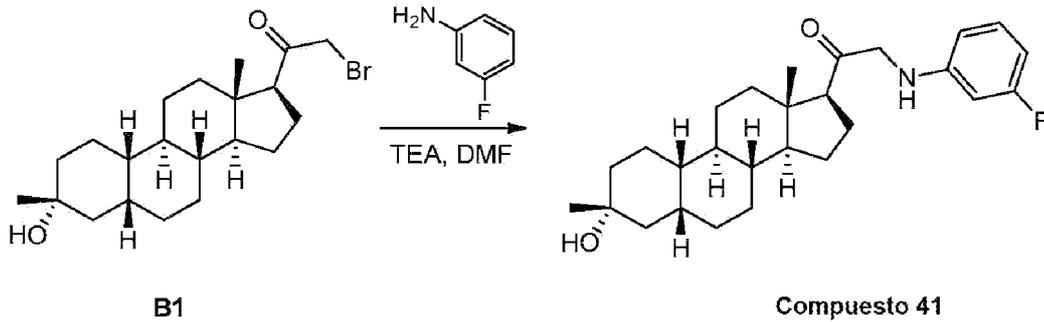


Etapa 1 (Compuesto 40). A una solución de B1 (100 mg, 0,251 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-fluoroanilina (33,4 mg, 0,301 mmol) y TEA (76,1 mg, 0,753 mmol) a 25 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h para obtener una solución amarilla. La mezcla se concentró para obtener un sólido ligero. El sólido se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 um; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 60 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 10) para obtener el compuesto 40 (25 mg, 23 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95-6,86 (m, 2H), 6,68-6,60 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,95-1,55 (m, 9H), 1,50-1,14 (m, 15H), 1,14-0,96 (m, 3H), 0,63 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,962 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₃₉FNO₂ [M+H]⁺ 428, encontrado 428.

Ejemplo 40. Síntesis del compuesto 41

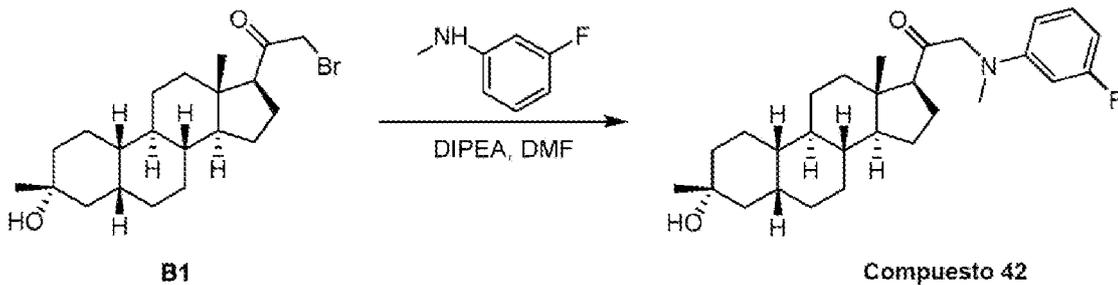


5 Etapa 1 (Compuesto 41). A una solución de B1 (100 mg, 0,251 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 3-fluoroanilina (33,4 mg, 0,301 mmol) y TEA (76,1 mg, 0,753 mmol) a 25 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h para obtener una solución amarilla. La mezcla se concentró para obtener un sólido ligero. El sólido se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 um; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 60 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 10) para obtener el compuesto 41 (7 mg, 7 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13-7,05 (m, 1H), 6,45-6,33 (m, 2H), 6,30-6,22 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 1H), 2,02-1,55 (m, 10H), 1,50-1,14 (m, 14H), 1,14-0,93 (m, 3H), 0,65 (s, 3H).

10 LCMS, Tr = 0,988 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₃₉FNO₂ [M+H]⁺ 428, encontrado 428.

Ejemplo 41. Síntesis del compuesto 42



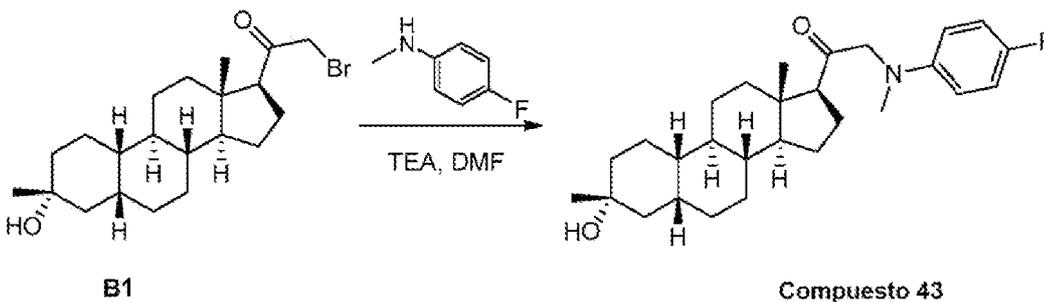
15 Etapa 1 (Compuesto 42). A una suspensión de diisopropilamina (42,1 mg, 0,326 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 3-fluoro-N-metilamina (62,7 mg, 0,502 mmol) a 25 °C en N₂. Tras agitar a 25 °C durante 30 min, se añadió una solución de B1 (100 mg, 0,251 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h para obtener una solución amarilla. La mezcla se concentró para obtener un producto en forma de un

aceite amarillo claro (150 mg, bruto), que se purificó por HPLC (Columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 10 u; Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN; Gradiente, B al 80 %-90 %; Tiempo del gradiente (min): 8) para obtener el compuesto 42 (11 mg, 10 %) en forma de un sólido.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13-7,05 (m, 1H), 6,40-6,20 (m, 3H), 4,08-3,98 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 7H), 1,50-1,35 (m, 7H), 1,35-1,20 (m, 8H), 1,20-1,00 (m, 3H), 0,67 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,197 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₁FNO₂ [M+H]⁺ 442, encontrado 442.

25 Ejemplo 42. Síntesis del compuesto 43

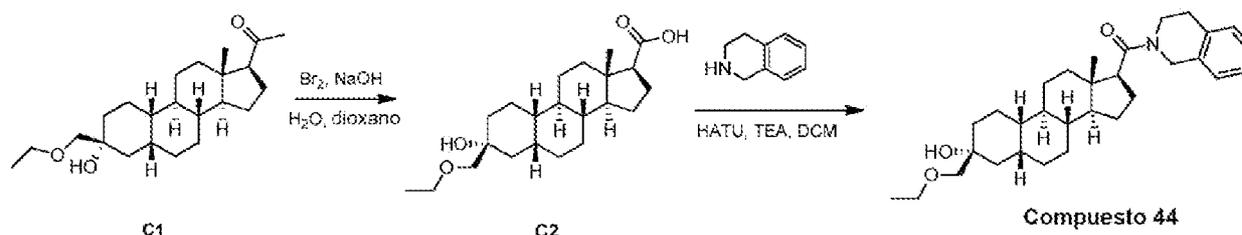


Etapa 1 (Compuesto 43). A una solución de B1 (100 mg, 0,251 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-fluoro-N-metilanilina (37,6 mg, 0,301 mmol) y TEA (76,1 mg, 0,753 mmol) a 25 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h para obtener una solución amarilla. La reacción se concentró para obtener un sólido ligero. El sólido se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 um; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 60 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 10) para obtener el compuesto 43 (30 mg, 27 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95-6,86 (m, 2H), 6,58-6,47 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,96-1,51 (m, 9H), 1,51-1,02 (m, 17H), 0,66 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,971 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₁FNO₂ [M+H]⁺ 442, encontrado 442.

Ejemplo 43. Síntesis del compuesto 44



La síntesis de C1 se describe en el documento WO2015/180679.

Etapa 1 (C2). Se añadió lentamente bromo líquido (6,55 g, 41,0 mmol) a una disolución acuosa de hidróxido de sodio (54,6 ml, 3 M, 164 mmol) a 0 °C, agitando enérgicamente. Cuando se disolvió todo el bromo, la mezcla se diluyó con dioxano frío (15 ml) y se añadió lentamente a una disolución agitada de C1 (5 g, 13,7 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (15 ml). La solución amarilla homogénea se volvió incolora lentamente y se formó un precipitado blanco, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. El reactivo oxidante restante se inactivó añadiendo una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ (30 ml) y la mezcla se calentó hasta 80 °C hasta que se disolvió el material sólido. La solución se acidificó con HCl (3 M, 40 ml) y precipitó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 × 100 ml) para obtener un sólido, que se secó al vacío para obtener C2 (5 g, bruto) en forma de un sólido.

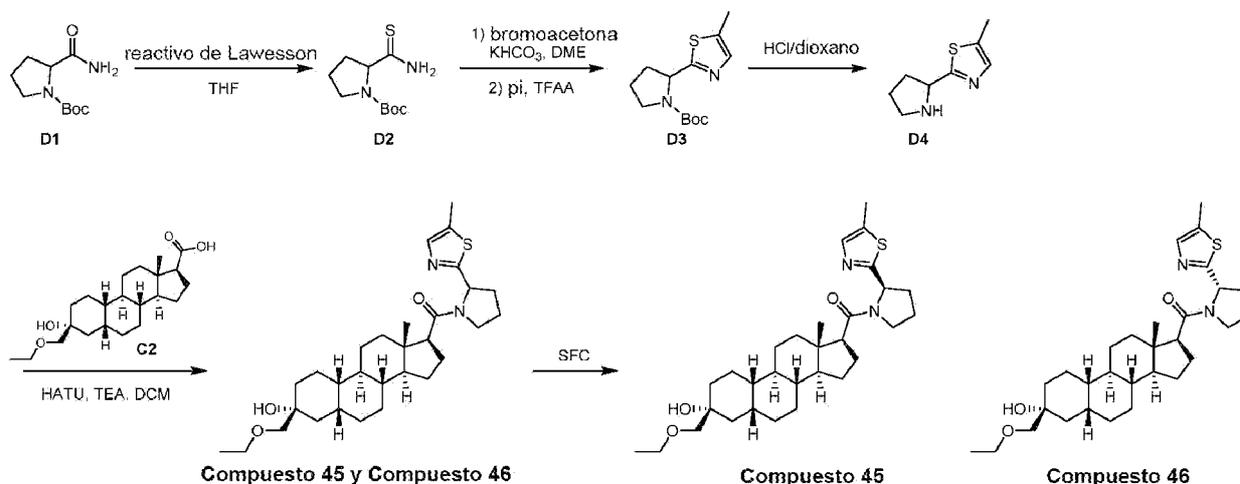
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,89 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,29 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,78-1,46 (m, 7H), 1,41-1,14 (m, 11H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07-0,91 (m, 3H), 0,62 (s, 3H).

Etapa 2 (Compuesto 44). A una disolución de C2 (100 mg, 0,274 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (156 mg, 0,411 mmol) y Et₃N (137 mg, 1,36 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (54,7 mg, 0,411 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Instrumento: BQ; Procedimiento: Columna YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 um; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Inicio B: 80; Fin B: 100; Tiempo del gradiente (min): 8; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 2; Caudal (ml/min): 25; Inyecciones: 8) para obtener el compuesto 44 (65,0 mg, 50 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,02 (m, 4H), 4,88-4,65 (m, 2H), 4,00-3,65 (m, 2H), 3,56-3,36 (m, 4H), 2,90-2,66 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 9H), 1,56-0,96 (m, 17H), 0,76-0,72 (m, 3H).

LCMS, Tr = 0,971 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₁H₄₆NO₃ [M+H]⁺ 480, encontrado 480.

Ejemplo 44. Síntesis del Compuesto 45 y del Compuesto 46



Etapa 1 (D2). A una solución de D1 disponible en el mercado (10 g, 46,6 mmol) en THF (60 ml) se le añadió el reactivo de Lawesson (9,42 g, 23,3 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió NaHCO_3 (120 ml, sat.) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, el precipitado se lavó con agua (2 × 50 ml), se secó al vacío para proporcionar D2 (9,5 g, 89 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (a, 2H), 4,65 (dd, $J = 3,6, 8,4$ Hz, 1H), 3,70-3,30 (m, 2H), 2,70-1,80 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

LCMS, Tr = 0,814 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}_2-\text{CO}_2$] $^+$ 131, encontrado 131.

Etapa 2 (D3). A una disolución de D2 (5 g, 21,7 mmol) en DME (250 ml) se le añadió KHCO_3 (17,3 g, 173 mmol) y bromoacetona (8,91 g, 65,1 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió piridina (14,5 g, 184 mmol) y TFAA (18,2 g, 86,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. A la mezcla se le añadió NaHCO_3 (150 ml, sat.) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante columna rápida (EtOAc al 0-20 % en EP) para obtener D3 (3,6 g, 62 %) en forma de un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,73 (s, 1H), 5,38-5,00 (m, 1H), 3,69-3,37 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,38-2,11 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,54-1,29 (m, 9H).

LCMS, Tr = 1,059 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80, pureza del 97,4 % (220 nm), MS ESI calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 269, encontrado 269.

Etapa 3 (D4). A D3 (3,6 g, 13,4 mmol) se le añadió HCl/dioxano (20 ml, 4 M). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (25 ml) y se lavó con MTBE (20 ml). La fase acuosa se basificó con Na_2CO_3 (sat.) hasta pH = 10. La mezcla se extrajo con MTBE (2 × 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 5-metil-2-(pirrolidin-2-il)thiazol, D4 (1 g, pureza del 90 %, rendimiento del 40 %) en forma de un aceite marrón claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,73 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 6,4$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,21-2,04 (a, 1H), 2,00-1,75 (m, 5H).

LCMS, Tr = 0,544 min en cromatografía de 2,0 min, 0-30 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 169, encontrado 169.

Etapa 4 (mezcla del Compuesto 45 y Compuesto 46). A una disolución de C2 (200 mg, 0,548 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (312 mg, 0,822 mmol) y Et_3N (275 mg, 2,73 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió 5-metil-2-(pirrolidin-2-il)thiazol (D4, 138 mg, 0,822 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 10 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua helada (20 ml) y se extrajo con DCM (3 × 5 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener una mezcla racémica del compuesto 45 y el compuesto 46 (200 mg) en forma de un aceite que se purificó aún más.

LCMS, Tr = 0,902 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza del 65 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 515, encontrado 515.

Etapa 5 (Compuesto 45 y Compuesto 46). La mezcla racémica impura del compuesto 45 y el compuesto 46 (200 mg, 0,388 mmol) se separó por SFC (columna: AD (250 mm × 30 mm, 5 μm), gradiente: B del 45-45 % (A= NH_3 al

0,05 %/H₂O, B = MeOH), caudal: 60 ml/min) para obtener el compuesto 45 (pico 1, 33 mg, 16 %) y el compuesto 46 (pico 2, 43 mg, 21 %) en forma de un sólido.

SFC, Pico 1: Tr = 5,407 min y, Pico 2: Tr = 7,126 min en cromatografía de 10 min, AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML. (Columna: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 μm; Fase móvil: A: CO₂, B: isopropanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C).

Compuesto 45

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,83-6,67 (m, 1H), 5,49-5,22 (m, 1H), 3,79-3,59 (m, 2H), 3,56-3,37 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 3H), 2,32-1,90 (m, 6H), 1,88-1,65 (m, 7H), 1,49-1,25 (m, 9H), 1,22-1,19 (m, 3H), 1,18-0,99 (m, 4H), 0,98-0,93 (m, 1H), 0,83 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,261 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₀H₄₇N₂O₃S [M+H]⁺ 515, encontrado 515.

SFC, Tr = 5,390 min en cromatografía de 10 min, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100 % e.d. (Columna: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 μm; Fase móvil: A: CO₂, B: isopropanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C).

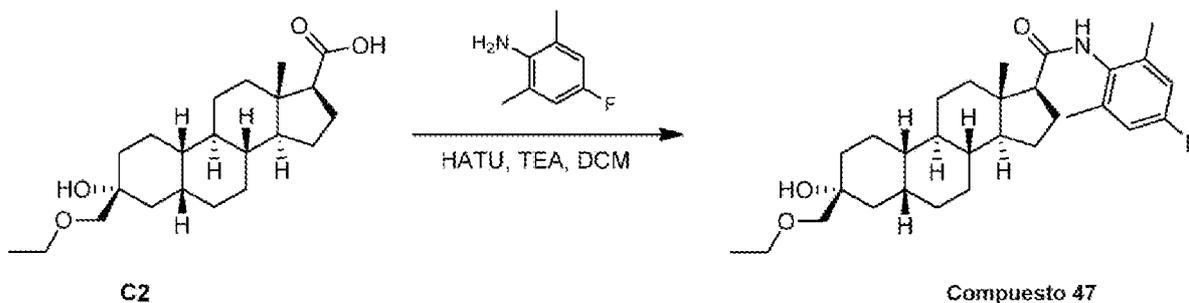
Compuesto 46

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80-6,64 (m, 1H), 5,60-5,35 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,64-3,34 (m, 5H), 2,85-2,55 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 3H), 2,33-2,15 (m, 3H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,89-1,58 (m, 8H), 1,51-1,33 (m, 7H), 1,32-1,02 (m, 10H), 0,74 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,271 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₀H₄₇N₂O₃S [M+H]⁺ 515, encontrado 515.

SFC, Tr = 7,166 min en cromatografía de 10 min, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 99,8 % e.d. (Columna: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 μm; Fase móvil: A: CO₂, B: isopropanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C).

Ejemplo 45. Síntesis del compuesto 47

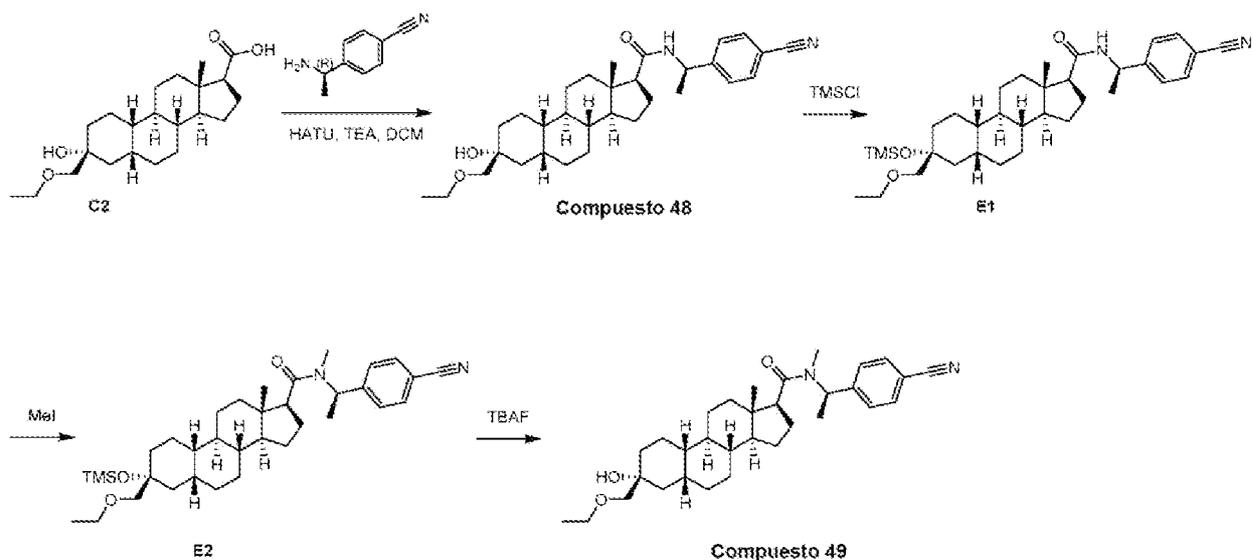


A una solución de C2 (200 mg, 0,548 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (312 mg, 0,822 mmol) y Et₃N (275 mg, 2,73 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió 4-fluoro-2,6-dimetilanilina (114 mg, 0,822 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. Después de agitar a 50 °C durante 10 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con LiCl acuoso al 3 % (2 × 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en EP) para obtener 50 mg de producto impuro, que se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 mm × 5 μm), gradiente: B del 80-100 % (A = agua (HCl al 0,05 %), B = MeCN), caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 47 (12 mg, 24 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,82-6,72 (m, 2H), 6,58-6,48 (m, 1H), 3,61-3,33 (m, 4H), 2,88-2,59 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,94-1,58 (m, 9H), 1,52-1,35 (m, 7H), 1,30-1,06 (m, 9H), 0,81 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,313 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₀H₄₅FNO₃ [M+H]⁺ 486, encontrado 486.

Ejemplo 46. Síntesis del Compuesto 48 y del Compuesto 49



5 Etapa 1 (Compuesto 48). A una disolución de C2 (200 mg, 0,548 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (312 mg, 0,822 mmol) y Et₃N (275 mg, 2,73 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió (R)-4-(1-aminoetil)benzotrile (120 mg, 0,822 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 10 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 5 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (2 × 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-60 % en EP) y TLC preparativa (EP:EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto 48 (150 mg, 55 %) en forma de un sólido.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 5,52-5,44 (m, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,87-1,62 (m, 7H), 1,51-1,32 (m, 9H), 1,32-1,24 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 4H), 1,17-1,02 (m, 4H), 0,68 (s, 3H).

LCMS, Tr = 4,765 min en cromatografía de 7,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₁H₄₅N₂O₃ [M+H]⁺ 493, encontrado 493.

15 Etapa 2 (E1). A una disolución del compuesto 48 (120 mg, 0,275 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron imidazol (198 mg, 2,91 mmol) y TMSCl (236 mg, 2,18 mmol) a 20 °C. Después de agitar a 20 °C durante 30 minutos, la mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener E1 (137 mg, bruto) en forma de un sólido.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 5,52-5,44 (m, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 3,54-3,32 (m, 4H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 7H), 1,52-1,41 (m, 6H), 1,38-1,16 (m, 11H), 1,10-0,97 (m, 3H), 0,69 (s, 3H), 0,11 (s, 9H).

25 Etapa 3 (E2). A una disolución de E1 (137 mg, 0,242 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (96,6 mg, 2,42 mmol, pureza del 60 %) a 0 °C. Tras agitar a 0 °C en N₂ durante 10 minutos, se añadió lentamente MeI (515 mg, 3,63 mmol) a 0 °C en N₂. Tras agitar a esta temperatura durante 10 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 5 ml). La fase orgánica reunida se lavó con LiCl (10 ml, al 3 % acuoso), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener E2 (140 mg, bruto) en forma de un aceite marrón.

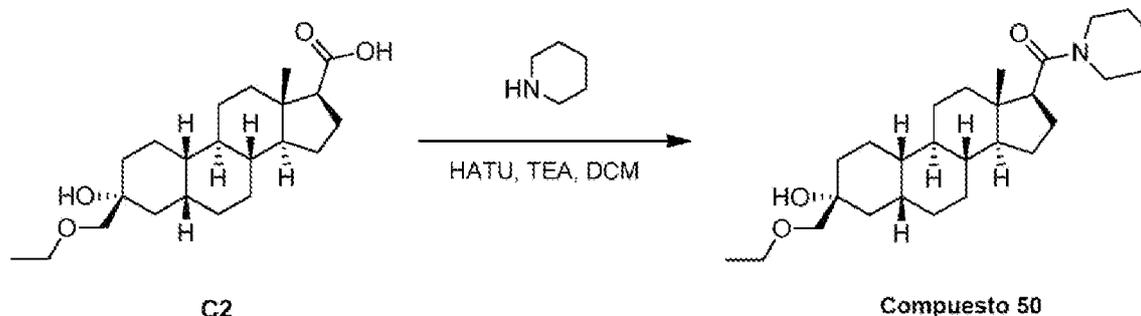
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,57 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,21-6,12 (m, 0,84 H), 5,41-5,28 (m, 0,16 H), 3,55-3,31 (m, 4H), 2,78-2,62 (m, 4H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 9H), 1,53-1,39 (m, 8H), 1,36-1,29 (m, 5H), 1,15-1,04 (m, 6H), 0,91-0,75 (m, 3H), 0,10 (s, 9H).

30 Etapa 4 (Compuesto 49). Una solución de E2 (140 mg, 0,241 mmol) en TBAF (2,4 ml, 2,4 mmol, 1 M en THF) se calentó a 30 °C durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con NH₄Cl al 50 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 5 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-15 % en EP) para obtener el compuesto 49 (18 mg, 15 %) en forma de un sólido.

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,57 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,21-6,12 (m, 0,84 H), 5,41-5,28 (m, 0,16 H), 3,59-3,33 (m, 4H), 2,79-2,56 (m, 5H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,85-1,61 (m, 8H), 1,52-1,33 (m, 10H), 1,32-1,23 (m, 3H), 1,22-1,17 (m, 4H), 1,16-1,06 (m, 3H), 0,91-0,75 (m, 3H).

LCMS, Tr = 1,126 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $C_{32}H_{47}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 507, encontrado 507.

Ejemplo 47. Síntesis del compuesto 50

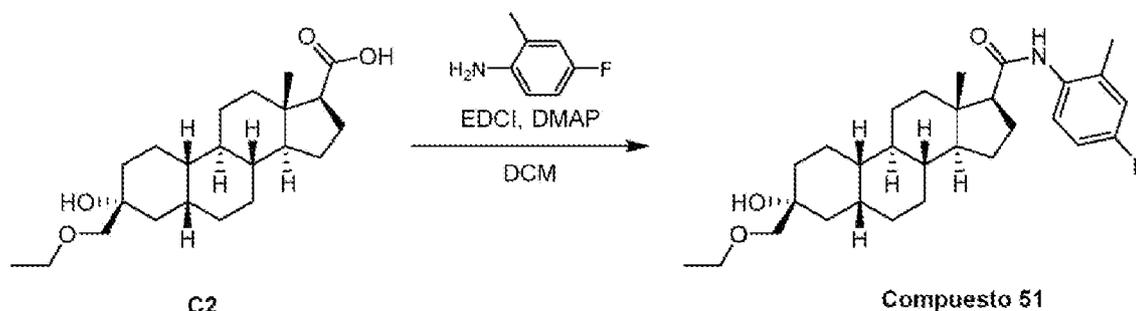


- 5 Etapa 1 (Compuesto 50). A una disolución de C2 (100 mg, 0,274 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron HATU (156 mg, 0,411 mmol) y TEA (137 mg, 1,36 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 10 min, se añadió piperidina (34,9 mg, 0,411 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora y se inactivó con agua helada (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 × 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Instrumento: BQ; Procedimiento: Columna YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 um; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Inicio B: 80; Fin B: 100; Tiempo del gradiente (min): 8; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 2; Caudal (ml/min): 25; Inyecciones: 7) para obtener el compuesto 50 (78 mg, 66 %) en forma de un sólido.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,65-3,38 (m, 8H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 1H), 1,86-1,56 (m, 12H), 1,50-1,00 (m, 19H), 0,72 (s, 3H).

- 15 LCMS, Tr = 1,104 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $C_{27}H_{46}NO_3$ $[M+H]^+$ 432, encontrado 432.

Ejemplo 48. Síntesis del compuesto 51

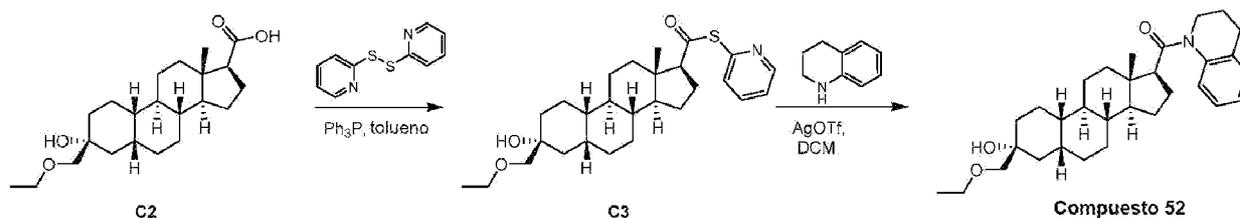


- 20 Etapa 1 (Compuesto 51). A una solución de C2 (100 mg, 0,274 mmol) y 4-fluoro-2-metilanilina (41,0 mg, 0,328 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió EDCI (78,7 mg, 0,411 mmol) y DMAP (16,7 mg, 0,137 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (2 × 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC (Columna: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 um; Condición: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente: B del 60 %-90 %; Caudal: 30 ml/min) para obtener el compuesto 51 (23 mg, 18 %) en forma de un sólido.

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78-7,72 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 5H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 6H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 8H), 1,31-1,09 (m, 9H), 0,77 (s, 3H).

- 30 LCMS, Tr = 1,123 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 % (HPLC), MS ESI calc. para $C_{29}H_{43}FNO_3$ $[M+H]^+$ 472, encontrado 472.

Ejemplo 49. Síntesis del compuesto 52



Etapa 1 (C3). A una disolución de A2 (1 g, 2,74 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió 1,2-di(piridin-2-il)disulfano (1,2 g, 5,48 mmol) y trifetilfosfina (1,43 g, 5,48 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = 5/1) para obtener C3 (800 mg, 64 %) en forma de un sólido.

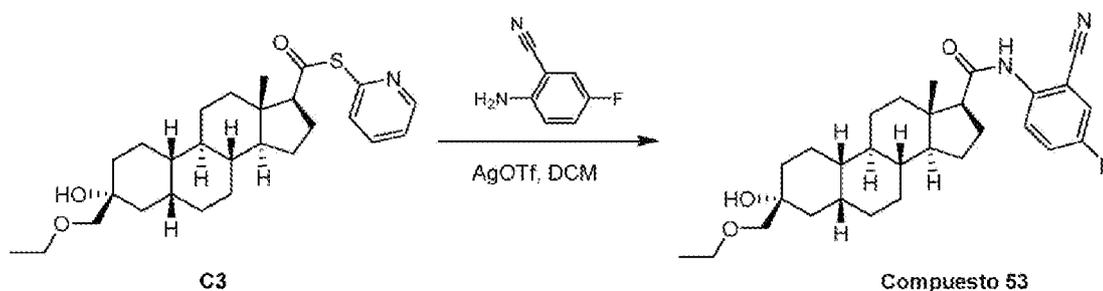
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62-8,61 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 3,53 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3,43 (q, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,94-1,60 (m, 8H), 1,50-1,33 (m, 7H), 1,30-1,03 (m, 9H), 0,74 (s, 3H).

Etapa 2 (Compuesto 52). A una disolución de C2 (100 mg, 0,218 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió AgOTf (56 mg, 0,218 mmol), seguido de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (43,5 mg, 0,327 mmol) a 25 °C. Después de agitar la reacción a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un aceite (95 mg) que se purificó por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 μm ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente: B al 85 %-B al 100 %; Caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 52 (16 mg, 17 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,02 (m, 4H), 4,42-4,22 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,32-3,12 (m, 2H), 2,79-2,59 (m, 3H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 6H), 1,52-1,35 (m, 6H), 1,34-1,24 (m, 4H), 1,22-1,14 (m, 5H), 1,10-0,83 (m, 5H), 0,73 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,190 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480, encontrado 480.

Ejemplo 50. Síntesis del compuesto 53



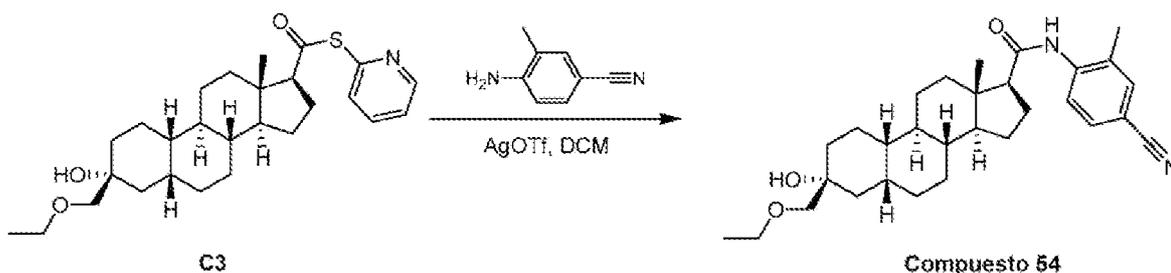
Etapa 1 (Compuesto 53). A una solución de C3 (100 mg, 0,218 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió AgOTf (56 mg, 0,218 mmol), seguido de 2-amino-5-fluorobenzonitrilo (44,5 mg, 0,327 mmol) a 25 °C. Después de agitar la reacción a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un aceite (90 mg) que se purificó por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 μm ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente: B al 75 %-B al 100 %; Caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 53 (18 mg, 20 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46-8,40 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 6H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 7H), 1,34-1,25 (m, 3H), 1,24-1,17 (m, 4H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,75 (s, 3H).

RMN de ^{19}F (400 MHz, CDCl_3) δ -116,43 (s).

LCMS, Tr = 1,094 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483, encontrado 483.

Ejemplo 51. Síntesis del compuesto 54

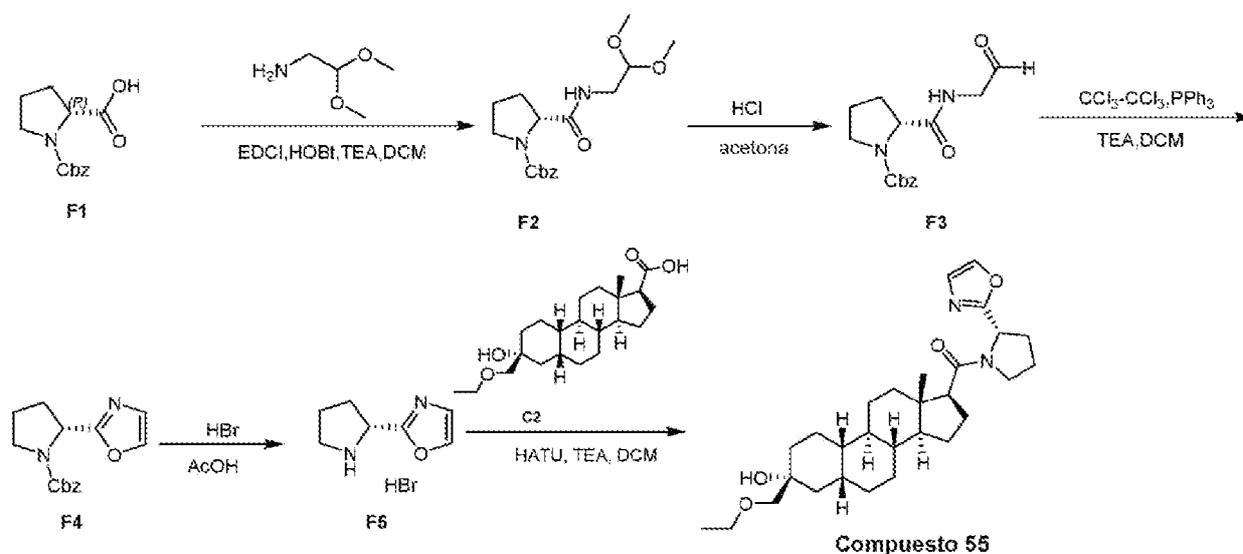


Etapa 1 (Compuesto 54). A una disolución de C3 (100 mg, 0,218 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió AgOTf (56 mg, 0,218 mmol), seguido de 4-amino-3-metilbenzonitrilo (43,2 mg, 0,327 mmol) a 25 °C. Después de agitar la reacción a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un aceite (93 mg) que se purificó por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 um; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente: B al 75 %-B al 100 %; Caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 54 (12 mg, 13 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,40-2,24 (m, 5H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,91-1,72 (m, 6H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 7H), 1,32-1,18 (m, 6H), 1,18-1,04 (m, 3H), 0,75 (s, 2H), 0,77-0,72 (m, 1H).

LCMS, Tr = 1,129 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₀H₄₃N₂O₃ [M+H]⁺ 479, encontrado 479.

Ejemplo 52. Síntesis del compuesto 55



Etapa 1 (F2). A una disolución de F1 disponible en el mercado (20 g, 80,2 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió 2,2-dimetoxietanamina (8,43 g, 80,2 mmol), HOBT (14 g, 104 mmol), EDCI (19,9 g, 104 mmol) y TEA (40,5 g, 401 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 19 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 × 150 ml), salmuera (2 × 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener F2 (27 g, bruto) en forma de un aceite.

Etapa 2 (F3). A una solución de F2 (17 g, 50,5 mmol) en acetona (200 ml) se le añadió HCl acuoso (151 ml, 3 M) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 250 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 × 600 ml), NaHCO₃ saturado (3 × 500 ml), salmuera (3 × 450 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener F3 (5,57 g) en forma de un aceite.

Etapa 3 (F4). A una solución agitada de F3 (5,57 g, 19,1 mmol) y percloroetano (9,04 g, 38,2 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió PPh₃ (10 g, 38,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después se añadió Et₃N (5,51 ml, 38,2 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se lavó con agua (2 × 150 ml), salmuera (2 × 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-65 % en EP) para obtener F4 (2,7 g, 52 %) en forma de un aceite blanco amarillento.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75-7,45 (s, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 5,20-4,95 (m, 3H), 3,75-3,45 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 3H), 2,00-1,95 (m, 1H)

5 Etapa 4 (F5). A una disolución de F4 (1,3 g, 4,77 mmol) en AcOH (5 ml) se le añadió HBr (10 ml, al 35 % en AcOH) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. Se añadió MTBE (25 ml) y se produjo sólido. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (15 ml) y se secó al vacío a 50 °C para obtener F5 (800 mg, 77 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,05-4,80 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 2H)

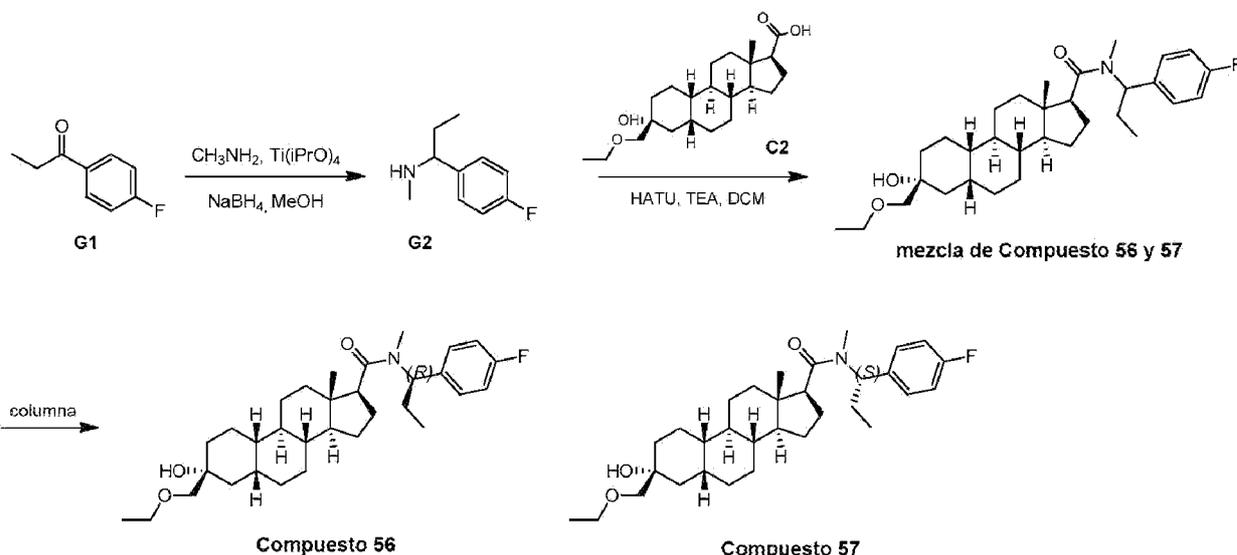
10 Etapa 5 (Compuesto 55). A una disolución de C2 (200 mg, 0,548 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (312 mg, 0,822 mmol) y Et_3N (276 mg, 2,73 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió bromhidrato de (S)-2-(pirrolidin-2-il)oxazol (180 mg, 0,822 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con EP/EtOAc = 0/1-1/1 para obtener el compuesto 55 (200 mg) en forma de un sólido ligero. El compuesto 55 se purificó aún más por HPLC preparativa (Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN, Columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 mm * 10 μm , Tiempo del gradiente: 8 min) para obtener el compuesto 55 (100 mg, 50 %) en forma de un sólido.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62-7,50 (m, 1H), 7,14-6,99 (m, 1H), 5,27-5,11 (m, 1H), 3,93-3,29 (m, 7H), 2,77-2,49 (m, 2H), 2,31-1,99 (m, 5H), 1,84-1,60 (m, 8H), 1,49-1,32 (m, 7H), 1,25-1,17 (m, 6H), 1,16-1,03 (m, 3H), 0,85-0,76 (m, 3H)

LCMS, Tr = 0,977 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %; MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485, encontrado 485.

25 SFC, Tr = 1,488 min en cromatografía de 3,0 min, AD-H_3UM_4_5_40_4ML_3MIN.M, 100 % e.d. (Columna: Chiralpak AD-3 50 * 4,6 mm D.I, 3 μm ; Fase móvil: A: CO_2 B: isopropanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: mantenimiento al 5 % durante 0,2 min, luego B del 5 % al 40 % en 1,4 min y mantenimiento al 40 % durante 1,05 min, luego B al 5 % durante 0,35 min; Caudal: 4 ml/min; Temp. de la columna: 40 °C).

Ejemplo 53. Síntesis del Compuesto 56 y del Compuesto 57



30 Etapa 1 (G2). A una solución de isopropóxido de titanio(IV) (2,51 g, 8,67 mmol) en metanamina (611 mg, 2 M en MeOH) se le añadió 1-(4-fluorofenil)propan-1-ona (G1, 1 g, 6,57 mmol) disponible en el mercado a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. A la mezcla se le añadió NaBH_4 (248 mg, 6,57 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla se vertió en NH_4Cl saturado (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EP (3 * 10 ml). El filtrado se concentró para obtenerlo en la etapa G2 (400 mg, 36 %) en forma de un aceite, que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

35 Etapa 2 (Mezcla de los Compuestos 56 y 57). A una disolución de C2 (200 mg, 0,548 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (312 mg, 0,822 mmol) y Et_3N (276 mg, 2,73 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 0,5 horas, se añadió 1-(4-fluorofenil)-N-metilpropan-1-amina (G2, 137 mg, 0,822 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 horas. El residuo se inactivó con agua helada (10 ml). La fase acuosa

se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (2 × 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener una mezcla de los compuestos 56 y 57 (300 mg, brutos) en forma de un sólido, que se purificó aún más como se describe en la etapa 3 a continuación.

- 5 Etapa 3 (Compuesto 56 y Compuesto 57). Una mezcla de los compuestos 56 y 57 (300 mg, brutos) se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EP:EtOAc = 3/1 para obtener el compuesto 56 (35 mg, 12 %) en forma de un sólido y el compuesto 57 (46 mg, 15 %) en forma de un sólido.

Compuesto 56

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,21 (m, 2H), 7,08-6,94 (m, 2H), 5,97-5,85 (m, 0,9H), 5,08-4,99 (m, 0,1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 4H), 2,39-2,25 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,88-1,60 (m, 10H), 1,51-1,05 (m, 17H), 0,96 (t, J=7,28, 3H), 0,94 (s, 0,4H), 0,80 (s, 2,6H).

LCMS, Tr = 5,531 min en cromatografía de 7 min, 10-80AB, pureza del 98 %, MS ESI calc. para C₃₂H₄₉FNO₃ [M+H]⁺ 514, encontrado 514.

15 SFC, Tr = 4,251 min en cromatografía de 10 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 98 % e.d. (Columna: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 um; Fase móvil: A: CO₂, B:etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C).

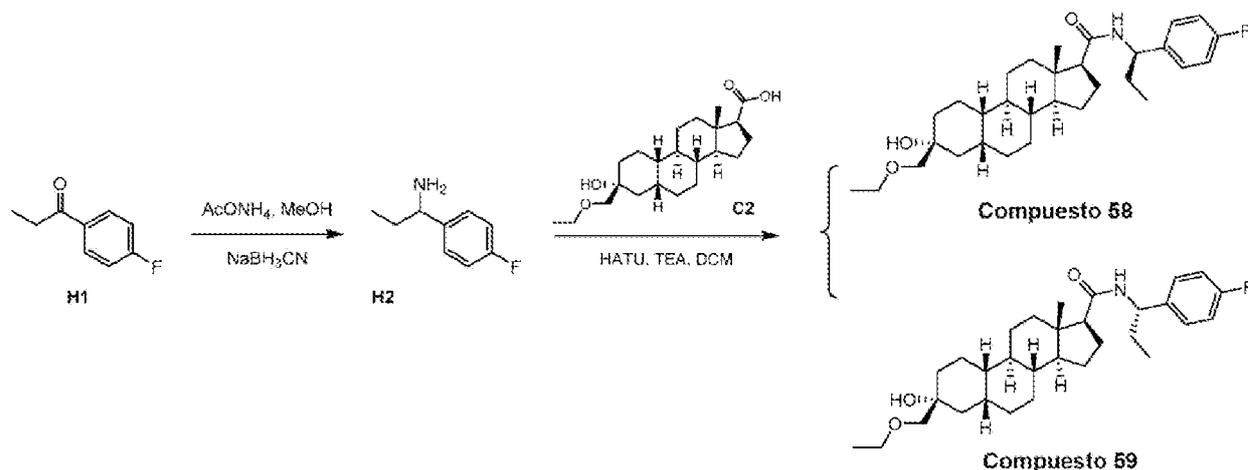
Compuesto 57

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,23 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 0,2H), 7,08-6,96 (m, 1,8H), 5,94-5,75 (m, 0,9H), 5,02-4,94 (m, 0,1H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,79-2,64 (m, 5H), 2,36-2,10 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,86-1,61 (m, 8H), 1,50-0,97 (m, 18H), 0,95-0,88 (m, 3H), 0,87 (s, 0,4H), 0,80 (s, 2,6H).

LCMS, Tr = 5,485 min en cromatografía de 7 min, 10-80AB, pureza del 98 %, MS ESI calc. para C₃₂H₄₉FNO₃ [M+H]⁺ 514, encontrado 514.

25 SFC, Tr = 2,890 min en cromatografía de 10 min, OD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 99 % e.d. (Columna: Chiralcel OD-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 um; Fase móvil: A: CO₂, B:etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C).

Ejemplo 54. Síntesis del Compuesto 58 y del Compuesto 59



- 30 Etapa 1 (H2). A una solución de H1 disponible en el mercado (3 g, 19,7 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió AcONH₄ (15,1 g, 196 mmol) y NaBH₃CN (6,18 g, 98,4 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 19 horas. Se añadió agua (100 ml) y se produjo un sólido. La mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 × 80 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (2 × 100 ml), salmuera (2 × 80 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener H2 (2,15 g, 71 %) en forma de un aceite blanco amarillento, que se utilizó en el paso siguiente sin más purificación.

- 35 Etapa 2 (Compuesto 58 y Compuesto 59). A una disolución de C2 (200 mg, 0,548 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (312 mg, 0,822 mmol) y TEA (276 mg, 2,73 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió 1-(4-fluorofenil)propan-1-amina H2 (125 mg, 0,822 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 horas. El residuo se inactivó con agua helada (10 ml). La fase acuosa se

extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (2 × 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EP:EtOAc = 3/1 para obtener el compuesto 58 (100 mg, 37 %, R_f = 0,6 en EP/EtOAc = 3/1) en forma de un sólido y el compuesto 59 (100 mg, 37 % R_f = 0,5 en EP/EtOAc = 3/1) en forma de un sólido.

- 5 El compuesto 58 (100 mg) se purificó dos veces más por cromatografía en gel de sílice y después por SFC (Columna: Chiralcel OJ-3 150 × 4,6 mm D.l., 3 μm; Fase móvil: A: CO₂, B:etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C) para obtener el compuesto 58 (23 mg, rendimiento) en forma de un sólido.

- 10 El compuesto 59 (100 mg) se purificó por SFC dos veces (Columna: Chiralcel OJ-3 150 × 4,6 mm D.l., 3 μm; Fase móvil: A: CO₂, B:etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C) para obtener el compuesto 59 (17 mg, rendimiento) en forma de un sólido.

Compuesto 58

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,21 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 5,46-5,40 (m, 1H), 4,88 (q, J = 7,53 Hz, 1H), 3,53 (q, J = 7,03 Hz, 2H), 3,43 (q, J = 9,54, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,22-2,03 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,87-1,61 (m, 9H), 1,51-1,02 (m, 17H), 0,89 (t, J = 7,53, 3H), 0,70 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,334 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₁H₄₇FNO₃ [M+H]⁺ 500, encontrado 500.

- 20 SFC, Tr = 2,890 min en cromatografía de 10 min, OJ_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 98 % e.d. (Columna: Chiralcel OJ-3 150 × 4,6 mm D.l., 3 μm; Fase móvil: A: CO₂, B:etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C).

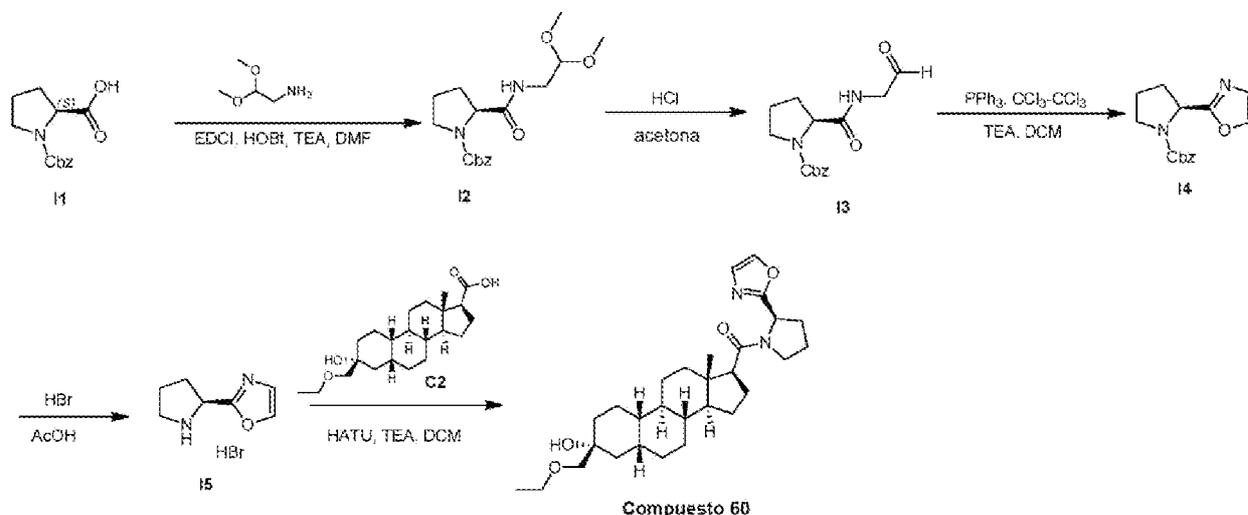
Compuesto 59

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,21 (m, 2H), 7,04-6,96 (m, 2H), 5,49-5,40 (m, 1H), 4,85 (q, J = 7,36 Hz, 1H), 3,53 (q, J = 6,86 Hz, 2H), 3,42 (q, J = 9,12 Hz, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,22-2,07 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 7H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,49-0,95 (m, 18H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,49 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,322 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₁H₄₇FNO₃ [M+H]⁺ 500, encontrado 500.

- 30 SFC, Tr = 2,668 min en cromatografía de 10 min, OJ_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 95 % e.d. (Columna: Chiralcel OJ-3 150 × 4,6 mm D.l., 3 μm; Fase móvil: A: CO₂, B:etanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C).

Ejemplo 55. Síntesis del compuesto 60



- 35 Etapa 1 (12). A una disolución de 11 disponible en el mercado (20 g, 80,2 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió 2, 2-dimetoxietanamina (8,43 g, 80,2 mmol), HOBT (14 g, 104 mmol), EDCl (19,9 g, 104 mmol) y TEA (40,5 g, 401 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 19 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener un

ES 2 965 214 T3

producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-70 % en EP) para obtener 12 (20 g, 74 %) en forma de un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (s, 5H), 5,20-5,00 (m, 2H), 3,55-3,20 (m, 10H), 2,40-1,80 (m, 5H)

5 Etapa 2 (13). A una disolución de I2 (9,9 g, 29,4 mmol) en acetona (200 ml, 29,4 mmol) se le añadió HCl (176 ml, 1 M) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se reunió con otro lote preparado a partir de 100 mg de I2. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (3 × 300 ml) y salmuera (2 × 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener 13 (2,4 g, bruto) en forma de un aceite.

10 Etapa 3 (14). A una solución agitada de F3 (2,4 g, 8,26 mmol) y percloroetano (3,9 g, 16,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió PPh_3 (4,32 g, 16,5 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. A continuación, se añadió TEA (1,66 g, 16,5 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla se lavó con agua (2 × 80 ml), salmuera (2 × 80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-65 % en EP) para obtener 14 (630 mg, 32 %) en forma de un aceite, que se usó directamente para la siguiente etapa.

15 Etapa 4 (15). A una disolución de I4 (530 mg, 1,94 mmol) en AcOH (3 ml) se le añadió HBr (6 ml, al 35 % en AcOH) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió MTBE (15 ml) y se produjo un sólido. La mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con MTBE (15 ml) y se secó al vacío a 50 °C para obtener 15 (430 mg, bruto) en forma de un sólido.

20 RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,05 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,05-4,85 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H)

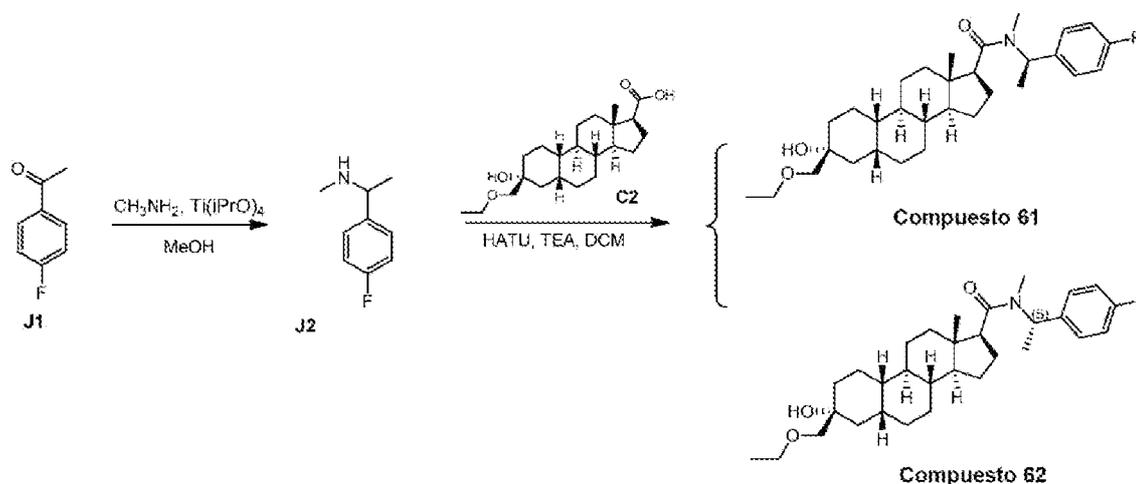
25 Etapa 5 (Compuesto 60). A una solución de 2 (200 mg, 0,548 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (313 mg, 1,30 mmol) y Et_3N (276 mg, 2,73 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se añadió bromhidrato de (R)-2-(pirrolidin-2-il)oxazol 15 (180 mg, 0,822 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice con EP:EtOAc = 0:1-1:1 para obtener el compuesto 60 (190 mg) en forma de un sólido. El producto se purificó aún más por HPLC preparativa (Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN, Columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 mm * 10 μm , Tiempo del gradiente: 8 min) para obtener el compuesto 60 (98 mg) en forma de un sólido. El sólido se purificó de nuevo por SFC (Columna: AD (250 mm * 30 mm, 10 μm), Condiciones: NH_3 al 0,1 %- H_2O IPA, Gradiente: desde el 45 %, Caudal (ml/min): 80 ml/min, 25 °C) para obtener el compuesto 60 (67 mg, 25 %) en forma de un sólido.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,50 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 5,33-5,23 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,74-2,42 (m, 2H), 2,30-2,07 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 6H), 1,51-1,32 (m, 8H), 1,28-1,04 (m, 10H), 0,77-0,62 (m, 3H).

35 LCMS, Tr = 0,977 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %; MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485, encontrado 485.

40 SFC, Tr = 1,961 min en cromatografía de 3 min, AD-H_3UM_4_5_40_4ML, 100 % e.d. (Columna: Chiralpak AD-3 50 * 4,6 mm D.I, 3 μm ; Fase móvil: A: CO_2 , B: isopropanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: mantenimiento al 5 % durante 0,2 min, luego B del 5 % al 40 % en 1,4 min y mantenimiento al 40 % durante 1,05 min, luego B al 5 % durante 0,35 min; Caudal: 4 ml/min; Temp. de la columna: 40 °C).

Ejemplo 56. Síntesis del Compuesto 61 y del Compuesto 62



Etapa 1 (J2). Se añadió $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (5,31 g, 18,7 mmol) a metanamina en MeOH (14,4 ml, 2 M), seguido de la adición de J1 disponible en el mercado (2 g, 14,4 mmol). Tras agitar a 25 °C durante 3 horas, se añadió NaBH_4 (544 mg, 14,4 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas y se inactivó con agua (15 ml). Apareció un sólido que se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (2 × 40 ml), salmuera (2 × 40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener J2 (2,9 g, impuro) en forma de un aceite, que se utilizó directamente.

Etapa 2 (Compuesto 61 y Compuesto 62). A una solución de C2 (200 mg, 0,548 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (312 mg, 0,822 mmol) y TEA (276 mg, 2,73 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 0,5 horas, se añadió 1-(4-fluorofenil)-N-metiletanamina J2 (134 mg, 0,876 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 horas, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con EP/EtOAc = 0/1-10/1 para obtener el compuesto 61 (50 mg, Rf = 0,50 en EP/EtOAc = 2/1) y el compuesto 62 (50 mg, Rf = 0,45 en EP/EtOAc = 2/1) en forma de un sólido.

El compuesto 61 se purificó aún más por SFC (Columna: AD (250 mm × 30 mm, 5 μm), Condiciones: NH_3 al 0,1 % H_2O IPA, Gradiente: desde el 35 %, Caudal (ml/min): 60 ml/min, 25 °C) para obtener el compuesto 61 (25 mg, 9 %) en forma de un sólido.

El compuesto 62 impuro (50 mg, 0,100 mmol) se trituró con hexano (3 ml) para obtener el compuesto 62 (40 mg, 14 %) en forma de un sólido.

20 Compuesto 61

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,22 (m, 2H), 7,09-6,97 (m, 2H), 6,17-6,11 (m, 0,9H), 5,28 (s, 0,1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 5H), 2,57 (s, 0,5H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 6H), 1,47-1,42 (m, 6H), 1,40-1,32 (m, 4H), 1,30-1,18 (m, 8H), 1,16-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 0,6H), 0,79 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,173 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %; MS ESI calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500, encontrado 500.

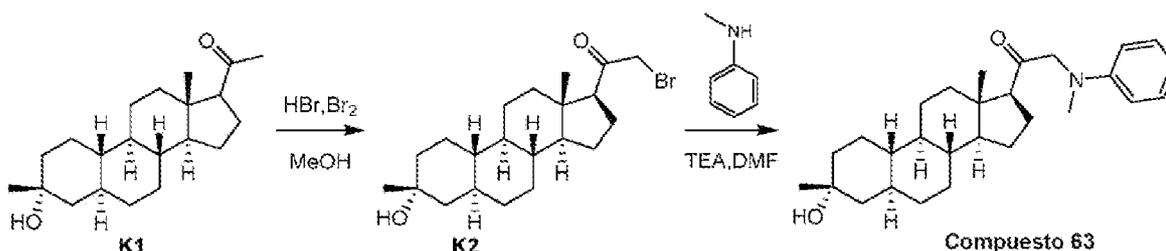
SFC, Tr = 5,128 min en cromatografía de 10 min, AD_3_IPA_DEA_5_40_25ML, 98,36 % e.d. (Columna: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 μm; Fase móvil: A: CO_2 , B: isopropanol (DEA al 0,05 %); Gradiente: B del 5 % al 40 % en 5 min y mantenimiento al 40 % durante 2,5 min, luego B al 5 % durante 2,5 min; Caudal: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 °C)

30 Compuesto 62

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,22 (m, 1,6H), 7,17-7,11 (m, 0,4H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,15-6,09 (m, 0,7H), 5,36-5,28 (m, 0,2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,82-2,65 (m, 5H), 2,40-2,24 (m, 1H), 1,89-1,68 (m, 5H), 1,67-1,57 (m, 4H), 1,50-1,17 (m, 16H), 1,16-1,04 (m, 3H), 0,82 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,178 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %; MS ESI calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500, encontrado 500.

Ejemplo 57. Síntesis del compuesto 63



La síntesis de K1 se describe en el documento WO2016/123056.

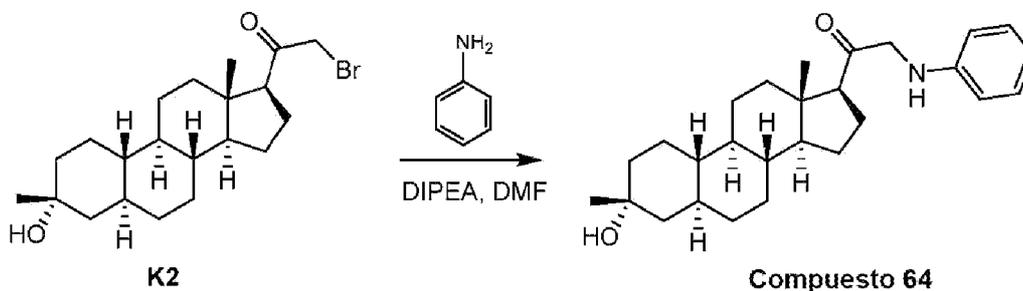
Etapa 1 (K2). A una disolución de K1 (1 g, 3,13 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HBr (125 mg, 0,626 mmol, al 40 % en agua) y Br₂ (500 mg, 3,19 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso sat. (10 ml), se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener K2 (1,2 g) en forma de un sólido, que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2 (Compuesto 63). A una disolución de K2 (100 mg, 0,251 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron N-metilanilina (32,2 mg, 0,301 mmol) y TEA (76,1 mg, 0,753 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h para obtener una solución amarilla. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Gemini 150 × 25 5 μ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 27 %-52 %; Caudal (ml/min): 30) para obtener el compuesto 63 (4 mg, 4 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,29 (m, 2H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 3H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,52-1,24 (m, 10H), 1,20 (s, 3H), 1,13-0,92 (m, 6H), 0,73-0,61 (m, 2H), 0,55 (s, 3H)

LCMS, Tr = 2,147 en cromatografía de 3,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₈H₄₂NO₂ [M+H]⁺ 424, encontrado 424.

Ejemplo 58. Síntesis del compuesto 64

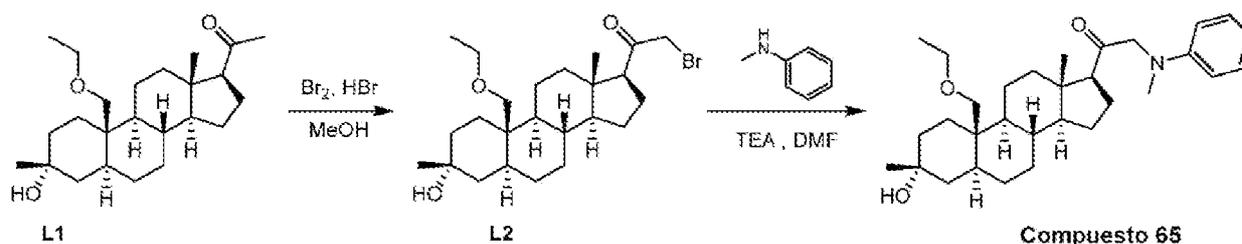


Etapa 1 (Compuesto 64). A una solución de K2 (60 mg, 0,151 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (25,3 mg, 0,196 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min a 20 °C. A la mezcla se le añadió anilina (18,2 mg, 0,196 mmol). La mezcla se agitó 16 horas más a 20 °C. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 × 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 mm × 10 μm, gradiente: B del 70-100 %, Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN, caudal: 30 ml/min) para obtener el compuesto 64 (10 mg, 16,1 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21(t, J = 8 Hz, 2H), 7,76-7,69 (m, 1H), 6,62-6,58 (m, 2H), 4,70 (s a, 1H), 4,41-3,86 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,88-1,64 (m, 7H), 1,47-1,16 (m, 10H), 1,13-0,96 (m, 6H), 0,79-0,64 (m, 5H).

LCMS, Tr = 1,173 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 95 %, MS ESI calc. para C₂₇H₄₀NO₂ [M+H]⁺ 410, encontrado 410.

Ejemplo 59. Síntesis del compuesto 65



La síntesis de L1 se describe en el documento WO2015/27227.

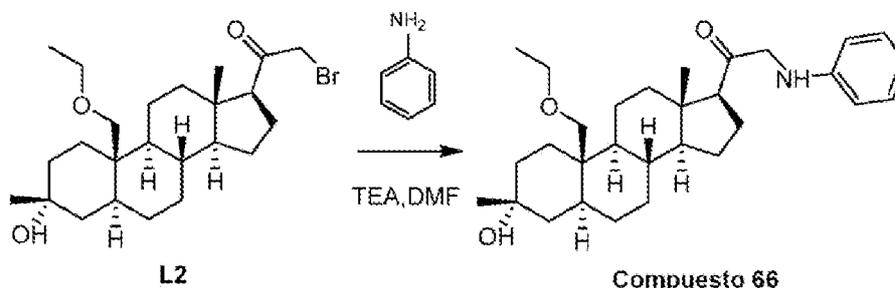
5 Etapa 1 (L2). A una disolución de L1 (1,2 g, 2,77 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HBr (110 mg, 0,554 mmol, al 40 % en agua) y Br₂ (442 mg, 2,82 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado acuoso (10 ml), se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener L2 (1,4 g) en forma de un sólido que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

10 Etapa 2 (Compuesto 65). A una solución de L2 (100 mg, 0,219 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió N-metilanilina (28 mg, 0,262 mmol) y TEA (66,4 mg, 657 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h para obtener una solución amarilla. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Gemini 150 * 25 5 u; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 62 %-87 %; Caudal (ml/min): 30) para obtener el compuesto 65 (3 mg, 3 %) en forma de un sólido.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,17 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 2H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,53-3,50 (s, 1H), 3,43-3,35 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,52-1,45 (m, 5H), 1,26-1,14 (m, 15H), 1,00-0,93 (m, 1H), 0,88-0,77 (m, 2H), 0,67 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,254 en cromatografía en 2,0 min, 30-90AB, pureza del 95 %, MS ESI calc. para C₃₁H₄₆NO₃ [M+H]⁺ 482, encontrado 482.

Ejemplo 60. Síntesis del compuesto 66

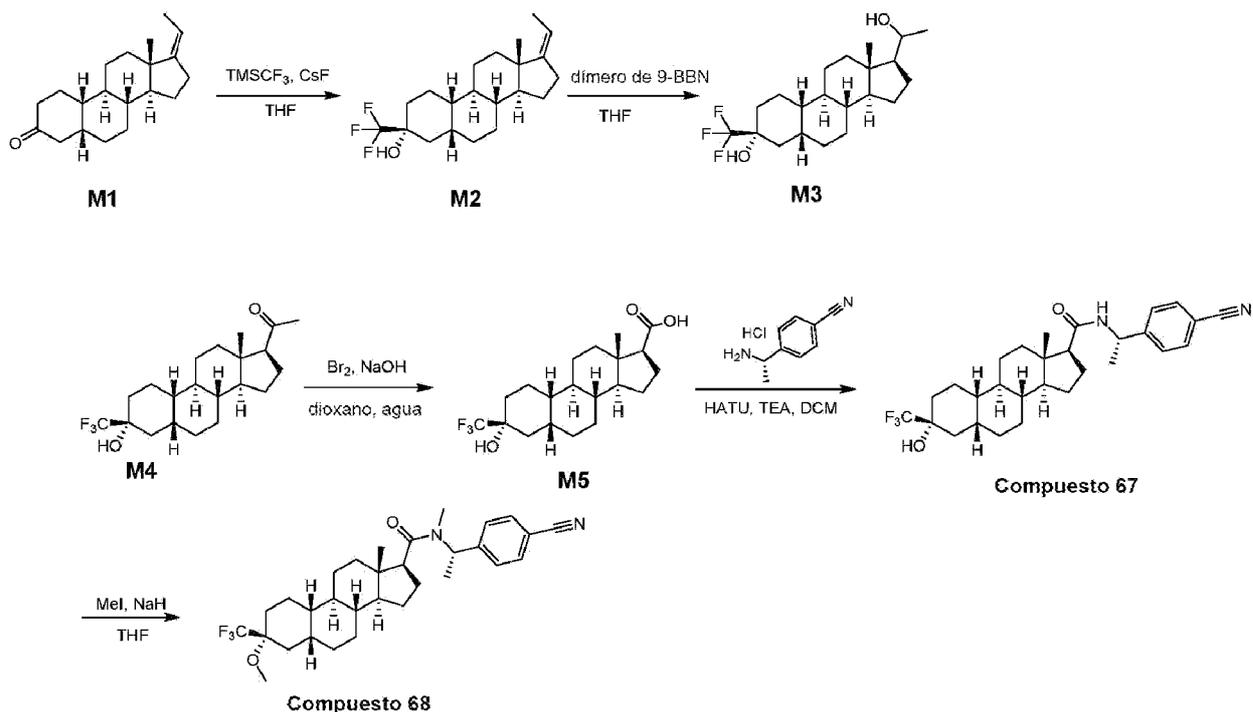


20 Etapa 1 (Compuesto 66). A una solución de DIPEA (18,2 mg, 0,141 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadió anilina (20,3 mg, 0,218 mmol) a 10 °C en N₂. Tras agitar a 10 °C durante 30 min, se añadió L2 (50 mg, 0,109 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción otro lote de DIPEA (36,5 mg, 0,283 mmol) y anilina (40,6 mg, 0,436 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas más. La mezcla de reacción se trató con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v-ACN), Columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 mm * 10 μm, Tiempo del gradiente: 8 min). Se eliminó el disolvente para obtener el compuesto 66 (19 mg, 37 %) en forma de un sólido.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (t, 2H), 6,72 (t, 1H), 6,60 (d, 2H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 2,57 (t a, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,71 (d a, 4H), 1,65-1,59 (m, 3H), 1,51-1,46 (m, 4H), 1,39-1,24 (m, 5H), 1,23-1,19 (m, 5H), 1,15 (t, 4H), 1,12-1,06 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 1H), 0,65 (s, 3H).

LCMS, Tr = 2,391 min en cromatografía de 3 min, 30-90CD, pureza del 97,8 %, MS ESI calc. para C₃₀H₄₆NO₃ [M+H]⁺ 468, encontrado 468.

Ejemplo 61. Síntesis del Compuesto 67 y del Compuesto 68



5 Etapa 1 (M2). A una mezcla de M2 (5 g, 17,4 mmol) y CsF (1,32 g, 8,70 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota TMSCF_3 (6,17 g, 43,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió TBAF (52 ml, 1 M en THF, 52 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h más. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 × 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = 5/1-3/1) para obtener M2 impuro (4,6 g) en forma de un sólido. El producto bruto se volvió a cristalizar a partir de MeCN (3 ml) a 25~50 °C para dar M2 (2,64 g, 40%) en forma de un sólido.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,16-5,08 (m, 1H), 2,40-2,13 (m, 3H), 2,05-1,74 (m, 1H), 1,73-1,42 (m, 12H), 1,30-1,04 (m, 6H), 0,88 (s, 3H).

15 Etapa 2 (M3). A una solución de M2 (1 g, 2,80 mmol) en THF (30 ml) se le añadió el dímero de 9-BBN (2 g, 8,19 mmol) a 0 °C en N_2 . La solución se agitó a 65 °C durante 1 h. Tras enfriar la mezcla hasta 0 °C, se añadió muy lentamente una solución de NaOH (6 ml, 5 M, 30 mmol). Se añadió lentamente H_2O_2 (4 g, 35,2 mmol, al 30 % en agua) y se mantuvo la temperatura interior por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó a 60 °C en N_2 durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 30 °C y se añadió agua (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener M3 (1,43 g, bruto) en forma de un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,88-3,65 (m, 3H), 1,96-1,76 (m, 6H), 1,73-1,38 (m, 10H), 1,27-1,02 (m, 11H), 0,67 (s, 3H).

20 Etapa 3 (M4). A una disolución de M3 (1,43 g, 3,81 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DMP (3,23 g, 7,62 mmol) lentamente a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (30 ml) y se extrajo con DCM (2 × 30 ml). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera (2 × 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna (EP/EtOAc = 5/1-3/1) para obtener M4 (570 mg, 40%) en forma de un sólido.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,57-2,51 (m, 1H), 2,20-1,93 (m, 8H), 1,86-1,44 (m, 13H), 1,81-1,06 (m, 6H), 0,62 (s, 3H).

30 Etapa 4 (M5). Se añadió lentamente bromo líquido (1,91 g, 12,0 mmol) a una disolución acuosa de hidróxido de sodio (16,0 ml, 3 M, 48,2 mmol) a 0 °C agitada enérgicamente. Cuando todo el bromo se disolvió, la mezcla se diluyó con dioxano frío (4,5 ml) y se añadió lentamente a una solución agitada de M4 (1,5 g, 4,02 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (4,5 ml). La solución amarilla homogénea se volvió incolora lentamente y se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. El reactivo oxidante remanente se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (30 ml) y la mezcla se calentó hasta 80 °C hasta que se disolvió el material sólido. La solución se acidificó con HCl acuoso (3 M, 30 ml) y precipitó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 × 50 ml) para obtener un sólido que se secó con tolueno (2 × 40 ml) al vacío para obtener M5 (1,1 g, 73%) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,89 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 2,29 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 1,99-1,87 (m, 4H), 1,85-1,51 (m, 7H), 1,49-1,32 (m, 5H), 1,30-1,15 (m, 4H), 1,12-0,96 (m, 3H), 0,64 (s, 3H).

- 5 Etapa 5 (Compuesto 67). A una solución de M5 (200 mg, 0,534 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió clorhidrato de (S)-4-(1-aminoetil)benzocnitrilo disponible en el mercado (146 mg, 0,801 mmol), TEA (269 mg, 2,66 mmol) y HATU (304 mg, 0,801 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se lavó con agua (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Instrumento: FB; Columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 mm * 10 μm ; Condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN; Inicio B: 58; Fin B: 88; Tiempo del gradiente (min): 8; B al 100 %, Tiempo de mantenimiento (min): 2; Caudal (ml/min): 30; Inyecciones: 7) para obtener el compuesto 67 (170 mg, 63 %) en forma de un sólido.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,20-5,08 (m, 1H), 2,21-1,89 (m, 5H), 1,86-1,61 (m, 8H), 1,55-1,39 (m, 8H), 1,30-1,04 (m, 7H), 0,55 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,257 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503, encontrado 503.

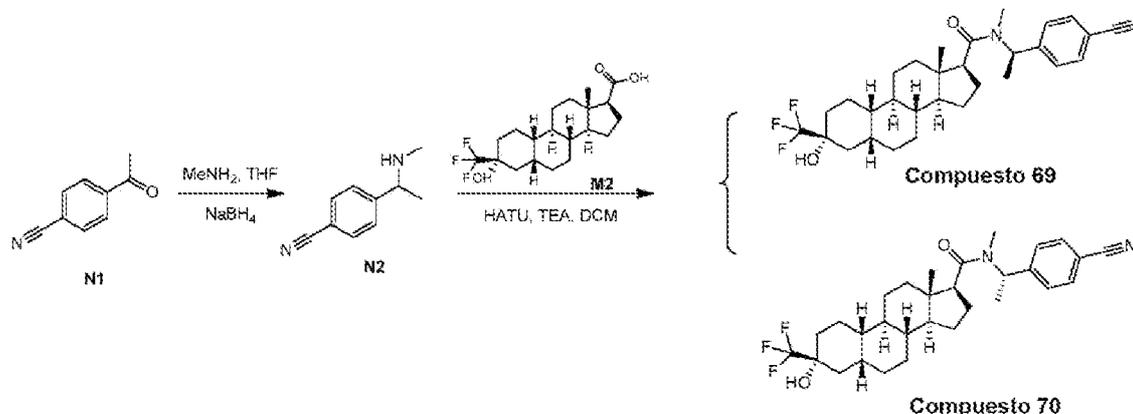
HPLC, Tr = 6,04 min en cromatografía de 10 min, 10-80, 100 % e.d.

- 15 Etapa 6 (Compuesto 68). A una solución del Compuesto 67 (120 mg, 0,238 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió NaH (9,51 mg, al 60 %, 0,238 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 min. A continuación, se añadió MeI (33,7 mg, 0,238 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 15 min. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml). La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en EP) para obtener el compuesto 68 (10 mg, 8 %) en forma de un sólido.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,80-2,67 (m, 4H), 2,39-2,24 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 8H), 1,52-1,02 (m, 15H), 0,82 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,254 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 531, encontrado 531.

- 25 Ejemplo 62. Síntesis del Compuesto 69 y del Compuesto 70



- 30 Etapa 1 (N2). Se agitó a 20 °C durante 16 h una disolución de 4-acetilbenzocnitrilo N1 disponible en el mercado (1 g, 6,88 mmol) en MeNH₂ (20,6 ml, 41,2 mmol, 2 M en EtOH). Se añadió NaBH₄ (1,30 g, 34,4 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl al 50 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en EP) para obtener el compuesto impuro (900 mg, 82 %) en forma de un aceite, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66-7,58 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,37-1,31 (m, 3H).

- 35 Etapa 2 (Compuesto 69 y Compuesto 70). A una solución de M2 (160 mg, 0,427 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (249 mg, 0,640 mmol), TEA (215 mg, 2,13 mmol) y 4-(1-(metilamino)etil)benzocnitrilo N2 (136 mg, 0,854 mmol). Tras agitar a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La fase orgánica reunida se lavó con HCl (2 x 20 ml, 2 M), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (EP/EtOAc = 2/1) para obtener el compuesto 69 (60 mg) y el compuesto 70 (35 mg, 16 %) en forma de un aceite.
- 40

Se separaron 60 mg del compuesto 69 por SFC (columna: AD (250 mm * 30 mm, 5 μ m), gradiente: B del 50-50 % (A = NH₃ al 0,05 %/H₂O, B = MeOH), caudal: 60 ml/min) para obtener el compuesto 69 impuro (35 mg), que se separó por SFC (columna: AD (250 mm * 30 mm, 5 μ m), gradiente: B del 50-50 % (A = NH₃ al 0,05 %/H₂O, B = MeOH), caudal: 60 ml/min) para obtener el compuesto 69 puro (16 mg, 7 %) en forma de un sólido.

5 Compuesto 69

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,57 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 6,22-6,12 (m, 0,9H), 5,37-5,28 (m, 0,1H), 2,78-2,57 (m, 4H), 2,37-2,24 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,87-1,64 (m, 8H), 1,56-1,41 (m, 8H), 1,37-1,06 (m, 7H), 0,92-0,75 (m, 3H).

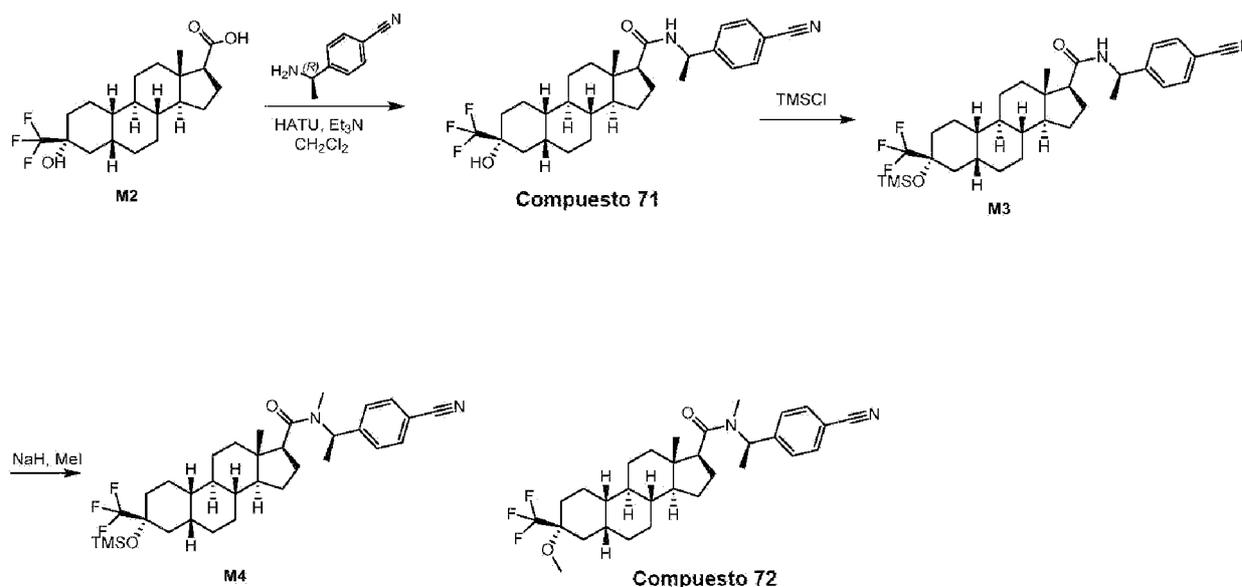
10 LCMS, Tr = 3,583 min en cromatografía de 7,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₀H₄₀F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 517, encontrado 517.

Compuesto 70

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,60 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1,5H), 7,31-7,27 (m, 0,5H), 6,20-6,11 (m, 0,8H), 5,41-5,32 (m, 0,2H), 2,77-2,68 (m, 4H), 2,43-2,44 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 3H), 1,85-1,61 (m, 9H), 1,53-1,44 (m, 6H), 1,41-1,24 (m, 4H), 1,24-1,02 (m, 4H), 0,81 (s, 3H).

15 LCMS, Tr = 3,489 min en cromatografía de 7,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₀H₄₀F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 517, encontrado 517.

Ejemplo 63. Síntesis de los Compuestos 71 y 72

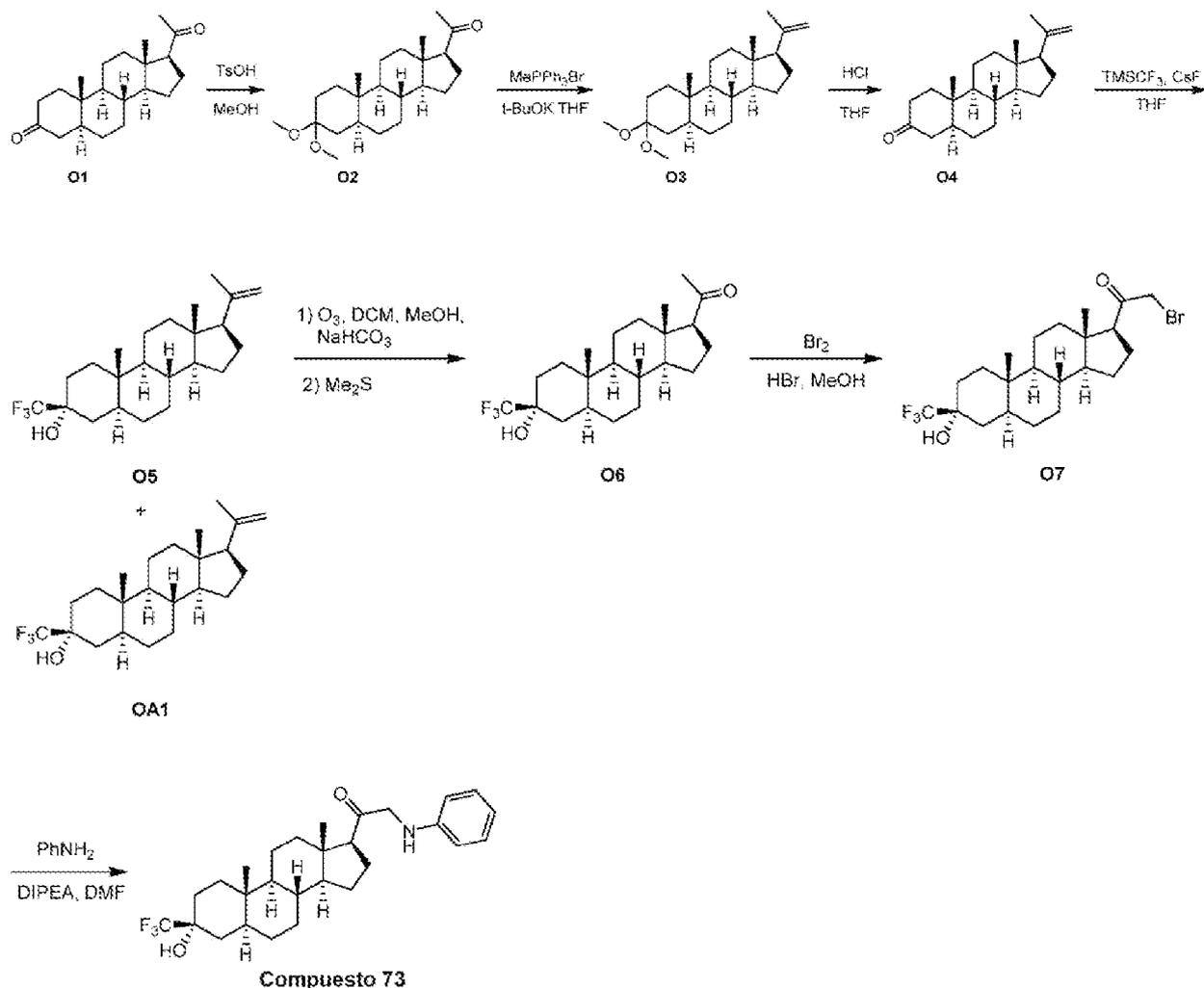


20 Etapa 1 (Compuesto 71). A una solución de M2 (200 mg, 0,534 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió HATU (312 mg, 0,801 mmol), Et₃N (268 mg, 2,66 mmol) y (R)-4-(1-aminoetil)benzotrile (117 mg, 0,801 mmol). Tras agitar a 25 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 μ m), gradiente: B del 75-100 % (A = agua (HCl al 0,05 %), B = MeCN), caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 71 (200 mg, 75 %) en forma de un sólido.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 5,52-5,45 (m, 1H), 5,21-5,12 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,77-1,58 (m, 5H), 1,54-1,45 (m, 6H), 1,35-1,05 (m, 8H), 0,69 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,287 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza del 99 %, MS ESI calc. para C₂₉H₃₈F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 503, encontrado 503.

30 Ejemplo 64. Síntesis del compuesto 73



5 Etapa 1 (O2): A una disolución de O1 (50 g, 157 mmol) en MeOH (500 ml) se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (2,70 g, 15,7 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se añadió TEA (2,16 ml, 15,7 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con metanol (2 x 100 ml) para obtener O2 (50 g, bruto) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,25-3,05 (m, 6H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 4H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,49-1,05 (m, 12H), 1,04-0,95 (m, 1H), 0,78 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

10 Etapa 2 (O3): A una disolución de bromo(metil)trifenilfosforano (73,2 g, 205 mmol) en THF (500 ml) se le añadió t-BuOK (23,0 g, 205 mmol) a 25 °C. La mezcla se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió O2 (50 g, 137 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con NH₄Cl (200 ml) y se extrajo con THF (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró para obtener una mezcla de productos que incluía O3 (50 g, 500 ml), que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

15 Etapa 3 (O4): A una solución de la mezcla que contenía O3 (50 g, 138 mmol) en THF (500 ml) se le añadió HCl acuoso (207 ml, 1 M en agua). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener O4 (39 g, 90 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,45-2,20 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 3H), 1,90-1,65 (m, 8H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,45-1,05 (m, 8H), 1,00 (s, 3H) 0,90-0,85 (m, 1H), 0,80-0,75 (m, 1H), 0,58 (s, 3H).

20 Etapa 4 (O5): A una solución de O4 (27 g, 85,8 mmol) en THF (200 ml) se le añadió CsF (25,9 g, 171 mmol) y TMSCF₃ (24,3 g, 171 mmol). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 h. A la mezcla se le añadió agua (10 ml) y TBAF·3H₂O (30 g). La mezcla se agitó a 30°C durante otras 2 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con agua (2 x 500 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante columna rápida [DCM/EtOAc (1:1) en EP, al 0-10 %] para obtener O5 (27 g, 82 %) y el subproducto OSA (3,5 g, 11 %) en forma de sólidos.

O5:

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,84 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 5H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,45-1,09 (m, 10H), 1,01-0,89 (m, 1H), 0,85 (s, 3H), 0,78-0,68 (m, 1H), 0,56 (s, 3H).

5 Etapa 5 (O6). A una solución de O5 (1 g, 2,6 mmol) en DCM (30 ml) y MeOH (30 ml) se le añadió NaHCO_3 (1 g, 11,9 mmol). Se burbujeó ozono (1 atm) a -78°C en la mezcla hasta que se volvió azul (aprox. 2 min). Se burbujeó N_2 durante 5 min más hasta que la mezcla se volvió incolora. A la mezcla se le añadió Me_2S (1,3 g, 20,9 mmol), y la mezcla se agitó a 15°C durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío y se trituró con MeCN (10 ml) para obtener O6 (0,8 g, 80 %) en forma de un sólido.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,52 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,85-1,52 (m, 10H), 1,47-1,11 (m, 9H), 1,03-0,89 (m, 1H), 0,86-0,76 (m, 4H), 0,61 (s, 3H).

15 Etapa 6 (O7). A una disolución de K1 (0,8 g, 2,06 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HBr (82,2 mg, 0,412 mmol, al 40 % en agua) y Br_2 (329 mg, 2,10 mmol) a 25°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO_3 acuoso sat. (10 ml), se trató con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2×20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener O7 (0,9 g, 94 %) en forma de un sólido.

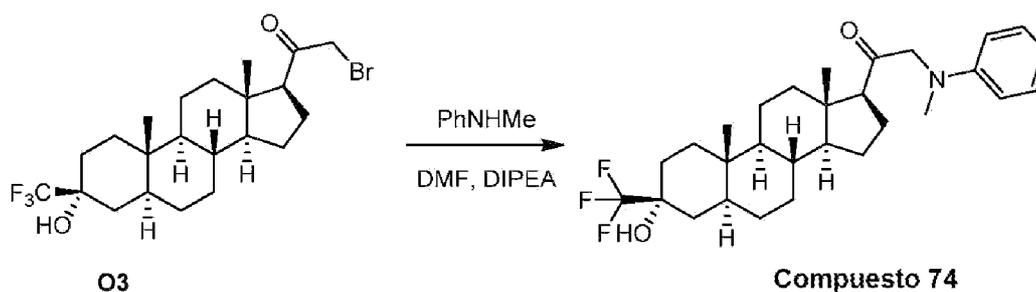
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,95-3,90 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 10H), 1,45-1,15 (m, 9H), 1,00-0,75 (m, 5H), 0,65 (s, 3H).

20 Etapa 7 (Compuesto 73). A una disolución de DIPEA (21,4 mg, 0,166 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió PhNH_2 (23,8 mg, 0,256 mmol) a 25°C . La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min. Se añadió O7 (60 mg, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2×10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con H_2O (10 ml) a 25°C para obtener el compuesto 73 (20 mg, bruto) en forma de un sólido, que se purificó por HPLC (Instrumento: BQ; Procedimiento: Columna YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 μm ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 80 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 9,5) para obtener el compuesto 73 (9 mg, 15 %) en forma de un sólido.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,72 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,02-3,85 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,83-1,60 (m, 9H), 1,46-1,16 (m, 10H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 4H), 0,64 (s, 3H).

30 LCMS, Tr = 1,228 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478, encontrado 478.

Ejemplo 65. Síntesis del compuesto 74

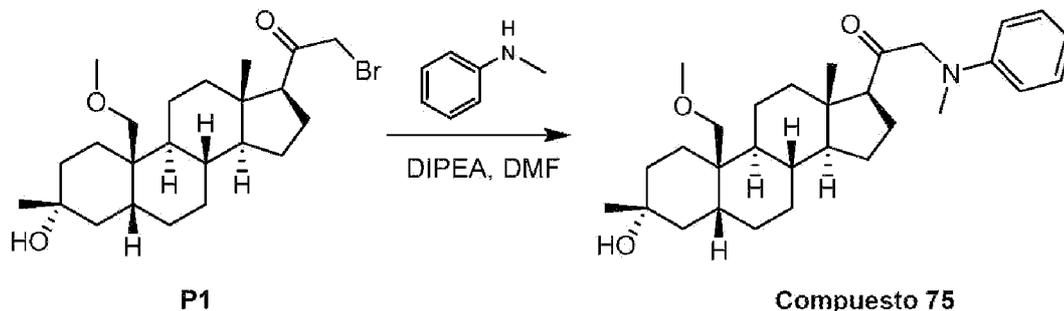


35 Etapa 1 (Compuesto 74). A una disolución de DIPEA (21,4 mg, 0,166 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió PhNHMe (27,3 mg, 0,256 mmol) a 25°C . La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 0,5 horas. Se añadió O7 (60 mg, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20 h y se inactivó con agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2×10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con H_2O (10 ml) a 25°C para obtener el compuesto 74 (21 mg, bruto) en forma de un sólido. El producto bruto se purificó por HPLC (Instrumento: BQ; Procedimiento: Columna YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 μm ; Condición: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 80 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 9,5) para obtener el compuesto 74 (8 mg, 38 %) en forma de un sólido.

40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,17 (m, 2H), 6,71 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,11-3,96 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,86-1,57 (m, 9H), 1,46-1,19 (m, 9H), 1,18-0,89 (m, 2H), 0,85-0,76 (m, 4H), 0,67 (s, 3H)

45 LCMS, Tr = 1,227 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 100 % ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492 encontrado 492

Ejemplo 66. Síntesis del compuesto 75

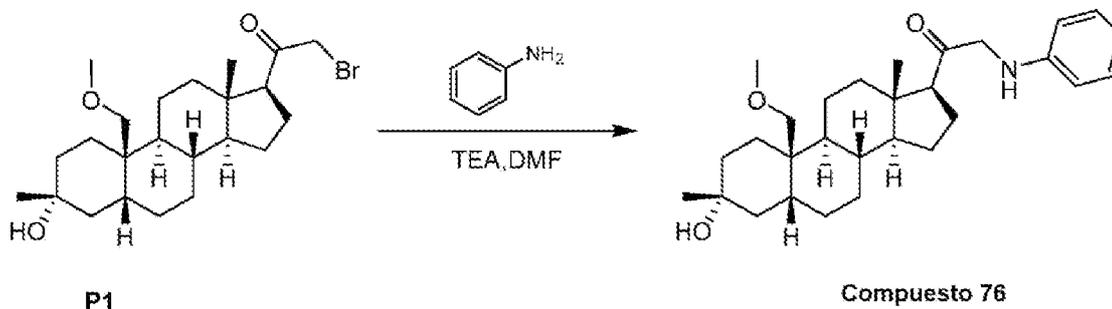


La síntesis de P1 se describe en el documento WO2016/123056.

- 5 A una solución de DIPEA (18,8 mg, 146 μ mol) en DMF (3 ml) se le añadió N-metilánilina (24,2 mg, 226 μ mol) a 10 °C en N_2 a 10 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. A continuación, se añadió P1 (50 mg, 0,113 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para obtener un aceite amarillo claro, que se purificó por HPLC (Columna: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μ m; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 63 %-88 %; Tiempo del gradiente (min): 9,5) para obtener el compuesto 75 (7,00 mg, 13 %) en forma de un sólido.
- 10 RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35-7,20 (m, 2H), 7,05-6,86 (m, 3H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,54 (s a, 1H), 2,20-2,03 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,82-1,33 (m, 12H), 1,33-1,06 (m, 10H), 0,58 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,943 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $C_{30}H_{46}NO_3$ $[M+H]^+$ 468, encontrado 468.

15 Ejemplo 67. Síntesis del compuesto 76

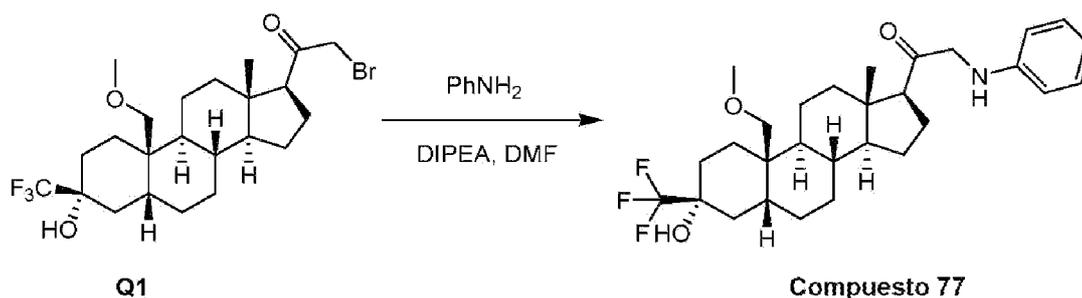


- Etapa 1 (Compuesto 76). A una solución de P1 (100 mg, 0,226 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió anilina (25,2 mg, 0,271 mmol) y TEA (68,6 mg, 0,678 mmol) a 25 °C en N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h para obtener una solución amarilla. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Columna: Gemini 150 * 25 5 μ u; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 66 %-91 %; Tiempo del gradiente (min): 30) para obtener el compuesto 76 (15 mg, 15 %) en forma de un sólido.
- 20

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,33 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 3H), 1,80-1,71 (m, 3H), 1,63-1,40 (m, 10H), 1,28-1,15 (m, 10H), 0,58 (s, 3H).

- 25 LCMS, Tr = 2,014 en cromatografía de 3,0 min, 10-80AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $C_{29}H_{44}NO_3$ $[M+H]^+$ 454, encontrado 454.

Ejemplo 68. Síntesis del compuesto 77



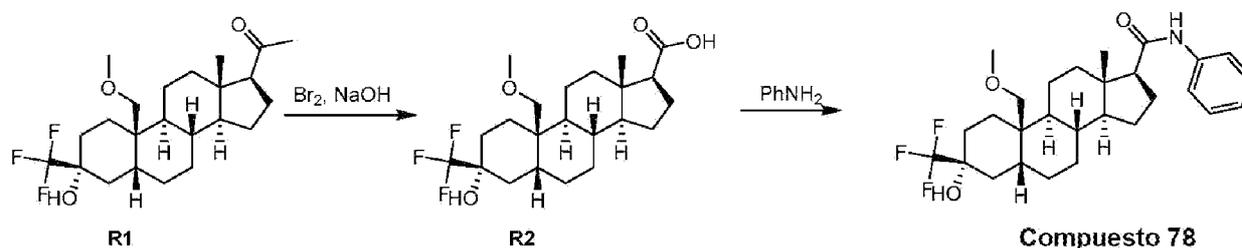
La síntesis de Q1 se describe en el documento WO2015/27227 A1.

A una solución de Q1 (80 mg, 0,1614 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (52,1 mg, 0,4035 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. Se añadió anilina (37,5 mg, 0,4035 mmol) a la mezcla de reacción. Tras agitar a 20 °C 12 horas más, la mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 × 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 mm * 10 um, gradiente: B del 78-88 %B, condiciones: agua (hidróxido de amonio al 0,05 % v/v)-ACN, caudal: 30 ml/min) para obtener el compuesto 77 (35 mg, 43 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,17 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,0-3,87 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,29-1,68 (m, 11H), 1,65-1,21 (m, 12H), 0,65 (s, 3H).

LCMS, Tr = 2,273 min en cromatografía de 3 min, 30-90CD, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₉H₄₁F₃NO₃ [M+H]⁺ 508, encontrado 508.

15 Ejemplo 69. Síntesis del compuesto 78



La síntesis de R1 se describe en el documento WO2015/27227 A1.

Etapa 1 (R2). Se añadió lentamente bromo líquido (1,9 g, 0,61 ml, 11,9 mmol) a una disolución acuosa de hidróxido de sodio (9 ml, 4 M, 36 mmol) a 0 °C agitada energicamente. Cuando todo el bromo se disolvió, la mezcla se diluyó con dioxano frío (0,75 ml) y se añadió lentamente a una disolución agitada de R1 (500 mg, 1,2 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,75 ml). La solución amarilla homogénea se volvió incolora lentamente y se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. El reactivo oxidante restante se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C hasta que se disolvió el material sólido. La acidificación de la solución con ácido clorhídrico (3 N) produjo un precipitado blanco. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 20 ml) para obtener un sólido, que se secó al vacío para obtener R2 (600 mg, bruto) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,70 (s, 1H), 3,59-3,44 (m, 1H), 3,26-3,15 (m, 4H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,07-1,32 (m, 17H), 1,27-0,98 (m, 6H), 0,68-0,56 (m, 3H).

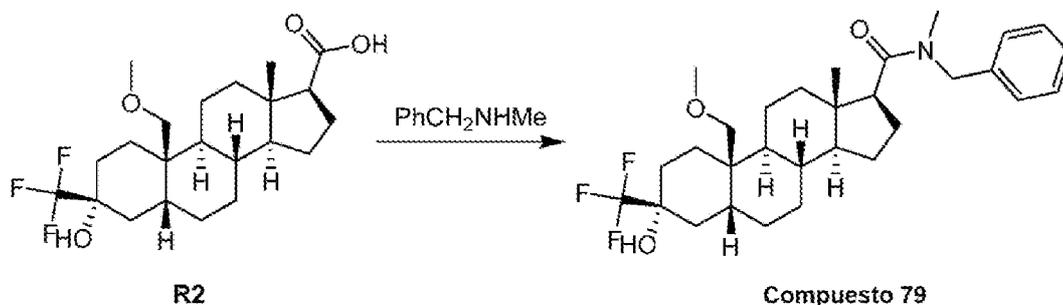
LCMS, Tr = 0,948 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 97 %, MS ESI calc. para C₂₂H₃₂F₃O₄ [M-H]⁻ 417, encontrado 417.

Etapa 2 (Compuesto 78). A R2 (60 mg, 0,14 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (81,3 mg, 0,21 mmol) y Et₃N (72,3 mg, 0,71 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 0,5 horas, se añadió anilina (21,2 mg, 0,228 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 horas y se trató con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (2 × 10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (columna: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 um), Condiciones: agua (AF al 0,225 %)-ACN, gradiente: B del 75-95 %, Tiempo del gradiente: 13 min, B al 100 %, Tiempo de mantenimiento: 2,5 min, Caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 78 (21 mg, 29 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,46 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 4H), 1,89-1,61 (m, 7H), 1,51-1,42 (m, 3H), 1,41-1,04 (m, 7H), 0,75 (s, 3H).

5 LCMS, Tr = 1,101 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494, encontrado 494.

Ejemplo 70. Síntesis del compuesto 79

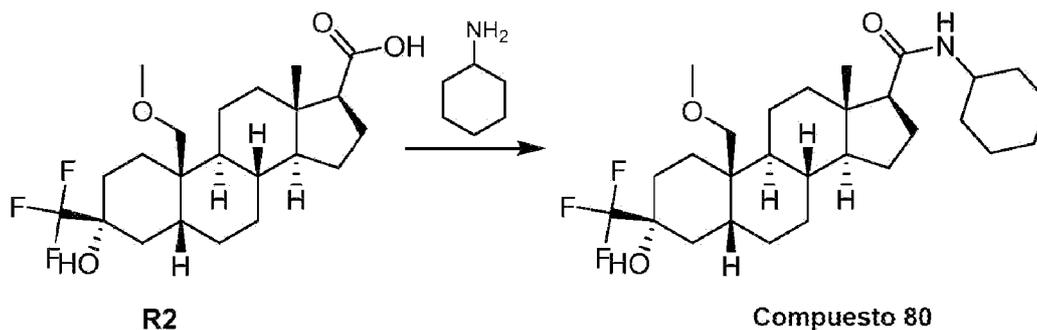


10 Etapa 1 (Compuesto 79). A R2 (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (135 mg, 0,35 mmol) y Et_3N (120 mg, 1,19 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 0,5 horas, se añadió N-metil-1-fenilmetanamina (46 mg, 0,38 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 10 horas y se trató con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC (columna: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm), Condiciones: agua (AF al 0,225 %)-ACN, gradiente: B del 70-100 %, Tiempo del gradiente: 13 min, B al 100 %, Tiempo de mantenimiento: 2,5 min, Caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 79 (46 mg, 37 %) en forma de un sólido.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,28 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 4,37-4,21 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 3H), 2,83-2,67 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,15-1,86 (m, 4H), 1,84-1,59 (m, 7H), 1,54-1,18 (m, 10H), 1,16-0,98 (m, 1H), 0,80 (s, 3H).

20 LCMS, Tr = 1,110 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522, encontrado 522.

Ejemplo 71. Síntesis del compuesto 80

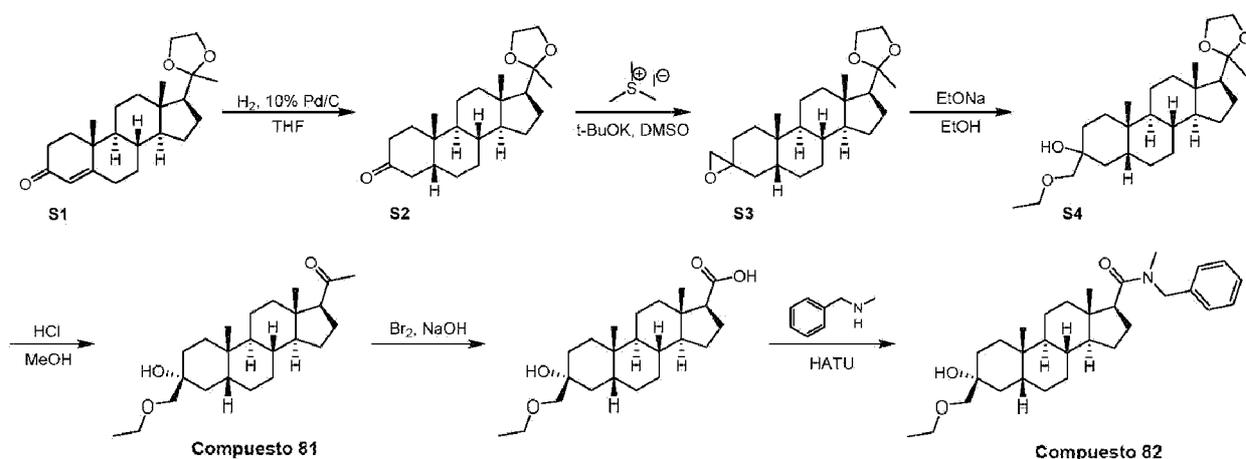


25 Etapa 1 (Compuesto 80). A R2 (100 mg, 0,23 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (135 mg, 0,35 mmol) y Et_3N (120 mg, 1,19 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 0,5 horas, se añadió ciclohexanamina (37,6 mg, 0,38 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 horas y se trató con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por trituración con MeCN (5 ml) para obtener el compuesto 80 (49 mg, 40 %) en forma de un sólido.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,16-5,07 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,23-1,86 (m, 9H), 1,79-1,62 (m, 8H), 1,55-1,33 (m, 8H), 1,29-1,02 (m, 9H), 0,66 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,107 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 97 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500, encontrado 500.

Ejemplo 72. Síntesis del Compuesto 81 y del Compuesto 82



La síntesis de S1 se describe en Russian Chemical Bulletin, 2013, vol. 62, 9, págs. 2086-2087.

Etapa 1 (S2). A una solución de S1 (5,00 g, 13,9 mmol) en THF (100 ml) se le añadió Pd/C (húmedo, 1,5 g).

5 La mezcla se agitó en H₂ (103421 Pa = 15 psi) a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener S2 (4,80 g, 96 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,03-3,80 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,40-1,98 (m, 5H), 1,98-1,56 (m, 6H), 1,56-1,05 (m, 12H), 1,01 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

10 Etapa 2 (S3). Una solución de yoduro de trimetilsulfonio (5,42 g, 26,6 mmol) y NaH (1,06 g, 26,6 mmol, pureza del 60 %) en DMSO (50 ml) se agitó a 25 °C durante 1,0 h en N₂. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de S2 (4,80 g, 13,3 mmol) en DMSO (20 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se trató con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener S3 (4,80 g, 48 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,89-3,86 (m, 4H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,07-1,56 (m, 8H), 1,50-1,05 (m, 11H), 1,05-0,93 (m, 7H), 0,93-0,78 (m, 2H), 0,76 (s, 3H).

15 Etapa 3 (S4). A etanol anhidro (100 ml) se le añadió Na (2,94 g, 128 mmol) en cinco porciones. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió S3 (4,8 g, 12,8 mmol) en THF (50 ml) y se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 0 °C, se inactivó añadiendo H₂O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener S4 (4,80 g, 89 %) en forma de un sólido.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06-3,85 (m, 3H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,08-1,56 (m, 8H), 1,56-1,05 (m, 21H), 1,05-0,78 (m, 5H), 0,73 (s, 3H).

25 Etapa 4 (Compuesto 81). A una disolución de S4 (4,80 g, 11,4 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (22,8 ml, 1 M en H₂O) gota a gota a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener un producto impuro en forma de un sólido, que se volvió a purificar por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto 81 (600 mg) en forma de un aceite amarillo claro, que se trituró con MeCN (10 ml) a 25 °C durante 2 horas para obtener el compuesto 81 (500 mg, 10 %) en forma de un aceite amarillo claro.

30 La estructura del compuesto 81 se confirmó por NOE.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,58-3,49 (q, J = 6,8 Hz, J = 14 Hz, 2H), 3,47-3,36 (q, J = 8,8 Hz, J = 20,8 Hz, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,57-2,48 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,78 (m, 3H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,55-1,32 (m, 8H), 1,31-1,12 (m, 8H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).

35 LCMS, Tr = 1,113 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₄H₃₉O₂ [M+H-H₂O]⁺ 359, encontrado 359.

Etapa 5 (S5). Se añadió lentamente bromo líquido (848 mg, 0,271 ml, 5,31 mmol) a una disolución acuosa de hidróxido de sodio (5,30 ml, 4 M, 21,2 mmol) a 0 °C agitada enérgicamente. Cuando todo el bromo se disolvió, la mezcla se diluyó con dioxano frío (0 °C) (2 ml) y se añadió lentamente a una solución agitada del compuesto 81 (200 mg, 0,531 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (1,5 ml). La solución amarilla homogénea se volvió incolora lentamente y se formó un

precipitado blanco La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas más. El reactivo oxidante restante se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso (1,5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C hasta que se disolvió el material sólido. La acidificación de la solución con ácido clorhídrico acuoso (3 N) produjo un precipitado blanco. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 × 20 ml) para obtener un sólido, que se secó al vacío para obtener S5 (380 mg, bruto) en forma de un aceite.

5

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,58-3,50 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,96-1,30 (m, 14H), 1,26-1,10 (m, 11H), 1,03-0,90 (m, 4H), 0,71 (s, 3H).

Etapa 6 (Compuesto 82). A una disolución de S5 (200 mg, 0,528 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió HATU (301 mg, 0,792 mmol) y Et₃N (266 mg, 2,63 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 10 min, se añadió N-metil-1-fenilmetanamina (95,9 mg, 0,792 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1,5 horas y se inactivó con agua helada (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (2 × 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en EP) para obtener el compuesto 82 (100 mg) en forma de un sólido. El compuesto 82 se volvió a disolver en EtOAc (20 ml) y se lavó con H₂O (3 × 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto 82 (78 mg, 31 %) en forma de un sólido.

10

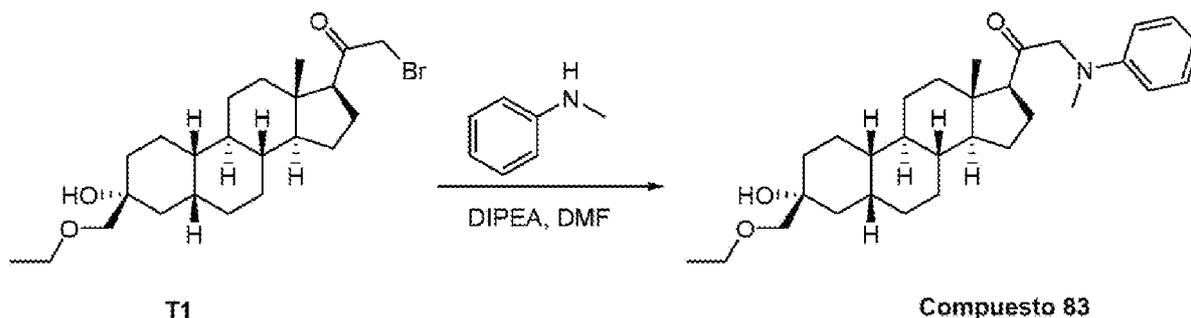
15

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,29 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,08-4,88 (m, 1H), 4,37-4,22 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 3H), 2,88-2,64 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 6H), 1,52-0,98 (m, 17H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

20

LCMS, Tr = 1,172 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₁H₄₈NO₃ [M+H]⁺ 482, encontrado 482.

Ejemplo 73. Síntesis del compuesto 83



La síntesis de T1 se describe en el documento WO2015/180679.

25

Etapa 1 (Compuesto 83). A una solución de DIPEA (37,8 mg, 0,293 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió N-metilanilina (48,4 mg, 0,452 mmol) a 25 °C en N₂. Tras agitar a 25 °C durante 30 min, se añadió T1 (100 mg, 226 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas y se concentró para obtener un aceite amarillo claro, que se purificó por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 um; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 80 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 9,5) para obtener el compuesto 83 (32,0 mg, 30 %) en forma de un sólido.

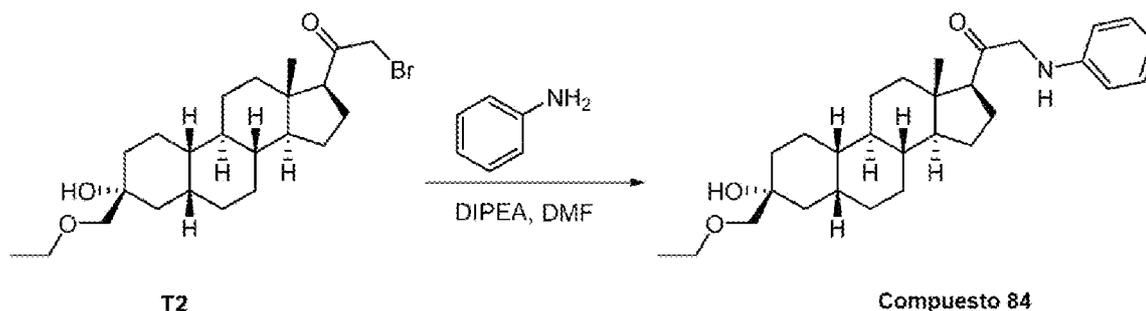
30

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,18 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,58-3,38 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,22-2,05 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,85-1,53 (m, 7H), 1,53-1,33 (m, 7H), 1,33-1,02 (m, 10H), 0,67 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,031 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₃₀H₄₆NO₃ [M+H]⁺ 468, encontrado 468.

35

Ejemplo 74. Síntesis del compuesto 84

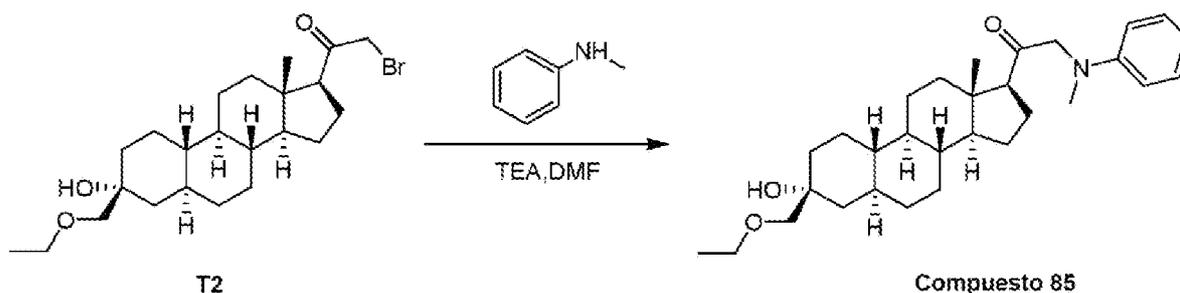


- 5 Etapa 1 (Compuesto 84). A una solución de DIPEA (37,8 mg, 293 μmol) en DMF (3 ml) se le añadió anilina (42,0 mg, 452 μmol) a 25 °C en N_2 . Tras agitar a 25 °C durante 30 min, se añadió T1 (100 mg, 0,226 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas y se concentró para obtener un aceite amarillo claro, que se purificó por HPLC (Columna: YMC-Actus Triart C18 100 * 30 mm * 5 μm ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 75 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 8) para obtener el compuesto 84 (22,0 mg, 21 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,13 (m, 2H), 6,75-6,68 (m, 1H), 6,62-6,53 (m, 2H), 4,69 (s a, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,58-3,35 (m, 4H), 2,73 (s, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,85-1,53 (m, 7H), 1,53-1,31 (m, 7H), 1,31-0,98 (m, 10H), 0,84 (s, 3H).

- 10 LCMS, Tr = 0,989 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454, encontrado 454.

Ejemplo 75. Síntesis del compuesto 85

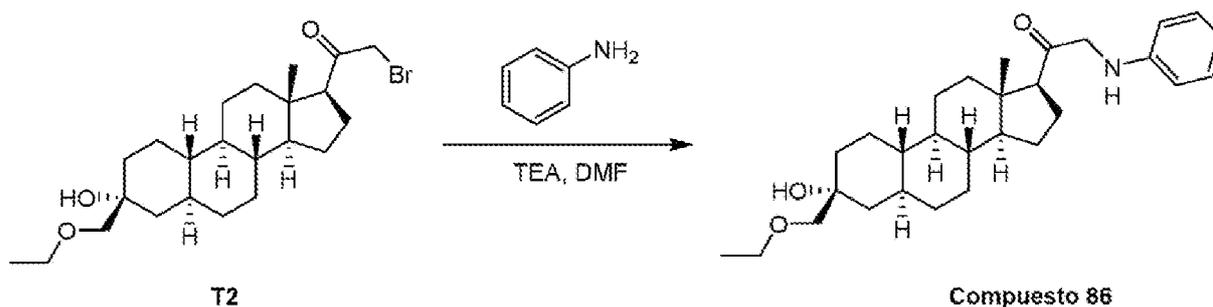


- 15 Etapa 1 (Compuesto 85). A una solución de T2 (50 mg, 0,113 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió N-metilanilina (14,4 mg, 0,135 mmol) y TEA (34,3 mg, 0,339 mmol) a 25 °C en N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h para obtener una solución amarilla. La solución se vertió en LiCl acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (2 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un sólido ligero. El sólido se purificó por HPLC (Columna: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μm ; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 70 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 10) para obtener el compuesto 85 (31,0 mg, 59 %) en forma de un sólido ligero.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,13 (m, 2H), 6,74-6,65 (m, 1H), 6,59-6,54 (m, 2H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,30-1,50 (m, 8H), 1,50-1,05 (m, 14H), 1,05-0,70 (m, 3H), 0,70-0,65 (m, 5H).

- 25 LCMS, Tr = 1,029 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468, encontrado 468.

Ejemplo 76. Síntesis del compuesto 86

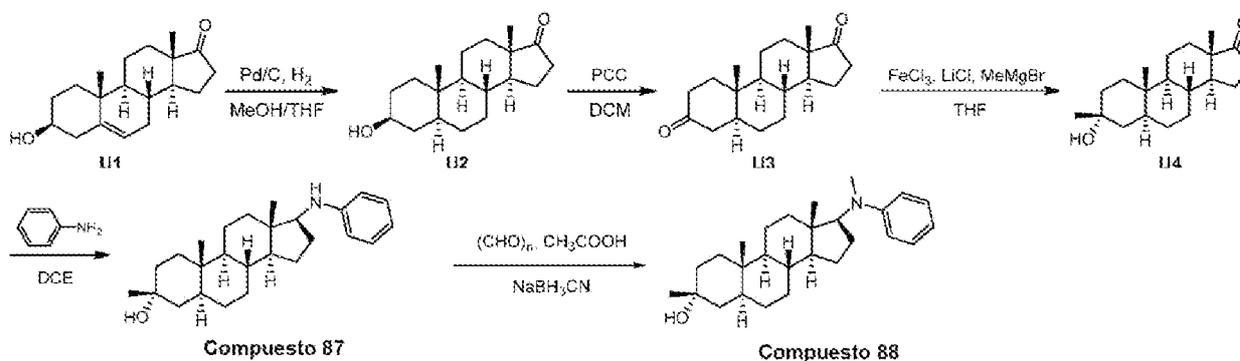


Etapa 1 (Compuesto 86). A una solución de T2 (50 mg, 0,113 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió anilina (12,5 mg, 0,135 mmol) y TEA (34,3 mg, 0,339 mmol) a 25 °C en N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 h para obtener una solución amarilla. La mezcla se vertió en LiCl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (2 × 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener un sólido ligero, que se purificó por HPLC (Columna: Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 µm; Condiciones: agua (HCl al 0,05 %)-ACN; Gradiente, B del 70 %-100 %; Tiempo del gradiente (min): 10) para obtener el compuesto 86 (7,00 mg, 14 %) en forma de un sólido ligero.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,10 (m, 2H), 6,74-6,65 (m, 1H), 6,59-6,52 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,02-3,82 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,98-1,50 (m, 7H), 1,50-0,92 (m, 15H), 0,90-0,65 (m, 3H), 0,65 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,019 min en cromatografía de 2,0 min, 5-95 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₉H₄₄NO₃ [M+H]⁺ 454, encontrado 454.

Ejemplo 77. Síntesis del Compuesto 87 y del Compuesto 88



Etapa 1 (U2). A una disolución de deshidroisandrosterona U1 (47 g, 162 mmol) disponible en el mercado en MeOH (200 ml) y THF (200 ml) se le añadió Pd/C (5 g, <1 % agua) y la disolución se hidrogenó en 206843 Pa (30 psi) de hidrógeno a 25 °C durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener U2 (45 g, 91 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65-3,54 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,59-1,07 (m, 12H), 1,03-0,94 (m, 2H), 0,89-0,79 (m, 6H), 0,74-0,63 (m, 1H).

Etapa 2 (U3). A una solución de U2 (160 g, 550 mmol) y gel de sílice (300 g) en DCM (2 L) se le añadió PCC (237 g, 1100 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó durante 1 h. La solución se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (500 ml). El filtrado se diluyó con EP (2 L) y se agitó con gel de sílice (100 g) durante 30 min. El gel de sílice se retiró por filtración y se lavó con DCM (300 ml). El filtrado reunido se concentró al vacío para obtener U3 (150 g, bruto) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,50-2,20 (m, 4H), 2,25-1,90 (m, 4H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 3H), 1,45-1,20 (m, 6H), 1,05-0,90 (m, 4H), 0,89-0,75 (m, 4H).

Etapa 3 (U4). Una suspensión de LiCl (6,14 g, 145 mmol, anhidro) en THF (600 ml, anhidro) se agitó a 10 °C durante 30 min en N₂. Se añadió FeCl₃ (12,3 g, 76,2 mmol, anhidro) a 10 °C. La mezcla se enfrió hasta -30 °C. A la mezcla se le añadió MeMgBr (92,3 ml, 3 M en éter dietílico) gota a gota a -30 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 10 minutos. Se añadió U3 (20 g, 69,3 mmol) a -30 °C. La mezcla se agitó a -15 °C durante 2 horas. A la mezcla se le añadió ácido cítrico (400 ml, al 10 % ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = 1/10-1/5) para obtener U4 (18,5 g, 88 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,45-2,39 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 7H), 1,33-1,22 (m, 8H), 1,20 (s, 3H), 1,08-0,95 (m, 1H), 0,86 (s, 3H), 0,84-0,79 (m, 1H), 0,77 (s, 3H)

Etapa 5 (Compuesto 87). A una solución de anilina (61 mg, 0,656 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió U4 (100 mg, 0,328 mmol) y HOAc (39,3 mg, 0,656 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadió NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,656 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso sat. (20 ml) y se extrajo con DCM (3 × 10 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en (EP y NH₃/H₂O, v:v = 100:1) para obtener el compuesto 87 impuro (20 mg) en forma de un sólido, que se trituró con hexano (3 ml). La mezcla

se filtró y la torta de filtración se lavó con hexano (3 × 1 ml) para obtener el compuesto 87 puro (12 mg, 10 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17-7,07 (m, 2H), 6,66-6,58 (m, 3H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,46-3,31 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 4H), 1,53-1,36 (m, 6H), 1,35-1,23 (m, 5H), 1,21-1,07 (m, 8H), 1,00-0,89 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 7H).

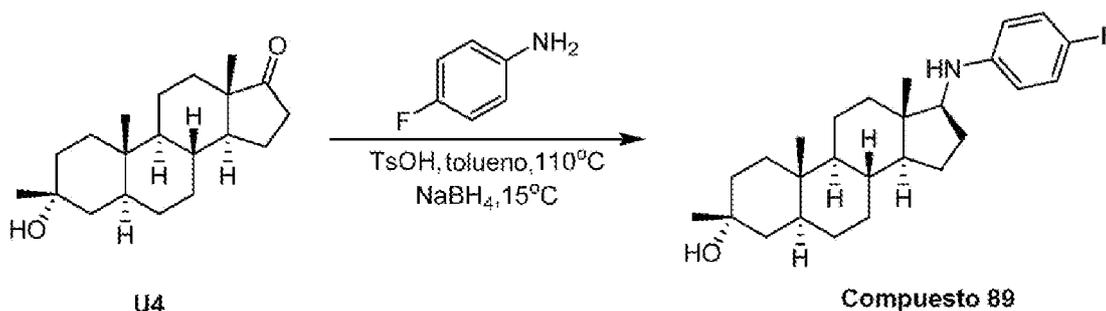
LCMS, Tr = 0,918 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382, encontrado 382.

Etapa 6 (Compuesto 88). A una solución del compuesto 87 (500 mg, 1,31 mmol en THF (10 ml) se le añadió ácido acético (157 mg, 2,62 mmol) y paraformaldehído (486 mg, 5,24 mmol). Tras agitar a 25 °C durante 2,5 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (205 mg, 3,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 × 40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = 10/1 a 4/1) para obtener el compuesto 88 (37 mg, 12 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,17 (m, 2H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,74-6,67 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 3H), 2,02-1,62 (m, 5H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 4H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 6H), 1,21-1,16 (m, 5H), 1,15-1,04 (m, 1H), 1,03-0,86 (m, 1H), 0,83-0,77 (m, 4H), 0,75 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,734 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396, encontrado 396.

Ejemplo 78. Síntesis del compuesto 89



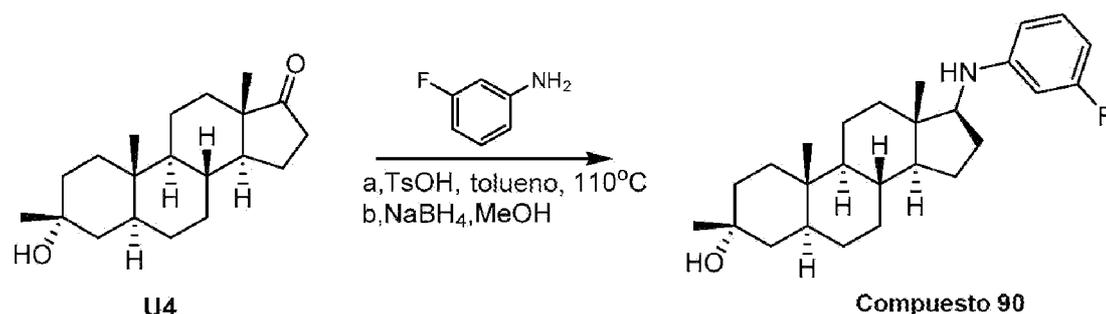
La síntesis de U4 se describe en el documento WO2016/61527.

Etapa 1 (Compuesto 89). A una solución de U4 (200 mg, 0,656 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió 4-fluoroanilina (145 mg, 1,31 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (112 mg, 0,656 mmol) a 15 °C en N_2 . La mezcla se sometió a reflujo a 110 °C durante 16 h. Tras enfriar hasta 15 °C, se añadió NaBH_4 (49,5 mg, 1,31 mmol). La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-15 % en EP) para obtener el compuesto 89 (11 mg, 4 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,87-6,79 (m, 2H), 6,60-6,50 (m, 2H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,43-1,32 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 5H), 1,21-1,14 (m, 7H), 1,14-1,06 (m, 1H), 1,03-0,86 (m, 1H), 0,84-0,69 (m, 7H).

LCMS, Tr = 1,066 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400, encontrado 400.

Ejemplo 79. Síntesis del compuesto 90



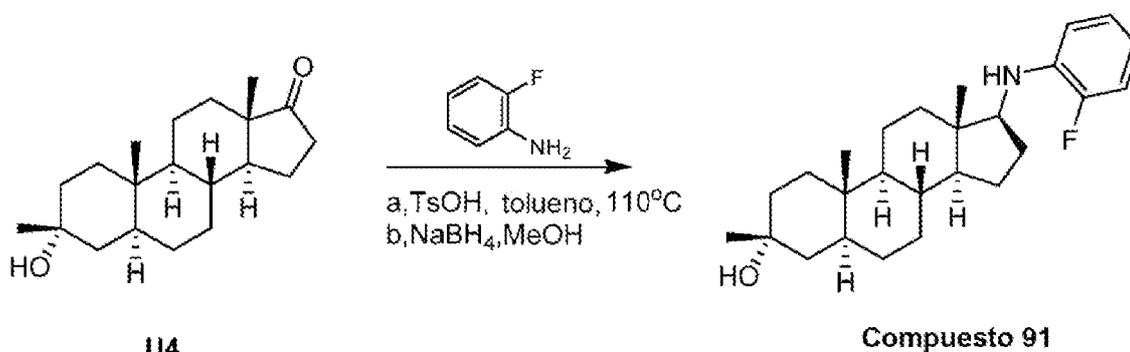
Etapa 1 (Compuesto 90). Una disolución de U4 (200 mg, 0,656 mmol), 3-fluoroanilina (109 mg, 0,984 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico (56,4 mg, 0,328 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de enfriar hasta 25 °C, se añadió NaBH₄ (49,5 mg, 1,31 mmol) y 5 ml de MeOH. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm, gradiente: B del 95-95 % (A = HCl al 0,05 %-ACN, B = acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 90 (16 mg, 6 %) en forma de un sólido.

La estructura se asignó basándose en una aminación reductora similar en la bibliografía (Steroids, 2011, 1098-1102).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06-7,00 (m, 1H), 6,38-6,28 (m, 3H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 3H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,54-1,34 (m, 7H), 1,32-1,08 (m, 11H), 1,04-0,85 (m, 2H), 0,83-0,74 (m, 6H).

LCMS, Tr = 1,309 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 96,5 %, MS ESI calc. para C₂₆H₃₉FNO [M+H]⁺ 400, encontrado 400.

Ejemplo 80. Síntesis del compuesto 91



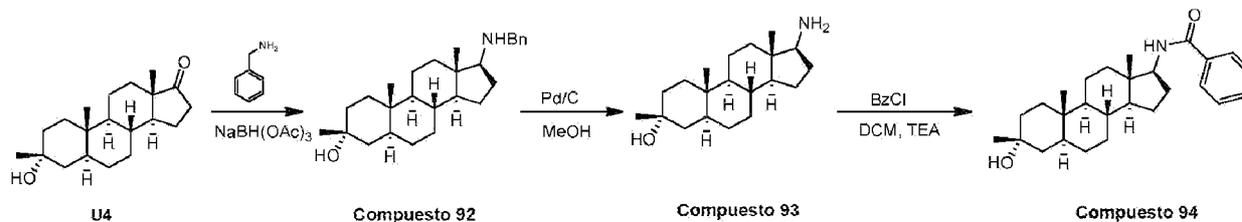
Etapa 1 (Compuesto 91). Una disolución de U4 (200 mg, 0,656 mmol), 2-fluoroanilina (109 mg, 0,984 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico (56,4 mg, 0,328 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 110 °C durante 12 horas. Después de enfriar hasta 25 °C, se añadió NaBH₄ (49,5 mg, 1,31 mmol) y 5 ml de MeOH. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna: Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm, gradiente: B del 93-93 % (A = HCl al 0,05 %-ACN, B = acetonitrilo), caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 91 (6 mg, 2 %) en forma de un sólido.

La estructura se asignó basándose en una aminación reductora similar en la bibliografía (Steroids, 2011, 1098-1102).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95-6,90 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,56-6,52 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,62-1,32 (m, 10H), 1,30-1,06 (m, 11H), 1,05-0,86 (m, 2H), 0,83-0,66 (m, 6H).

LCMS, Tr = 1,393 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₆H₃₉FNO [M+H]⁺ 400, encontrado 400.

Ejemplo 81. Síntesis del Compuesto 92, Compuesto 93 y Compuesto 94



Etapa 1 (Compuesto 92). Se agitó a 25 °C durante 12 horas una disolución de U4 (3 g, 9,85 mmol), fenilmetanamina (4,22 g, 39,4 mmol), NaBH(OAc)₃ (5,21 g, 24,6 mmol), HOAc (2,36 g, 39,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml). Se añadió Na₂CO₃ saturado (10 ml) a la mezcla y se agitó durante 10 min. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 × 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto 92 (2,3 g, 59 %) en forma de un sólido. El compuesto 92 (100 mg, 0,252 mmol) se volvió a purificar por HPLC preparativa (columna: Gemini 150 × 25 5 μm, gradiente: del 85-100 %, caudal: 25 ml/min) para obtener el compuesto 92 (16 mg, 6 %) en forma de un sólido.

Condiciones: agua (NH_4HCO_3 10 mM)-ACN, caudal: 30 ml/min) para obtener el compuesto 54 (13 mg, 13 %) en forma de un sólido.

La estructura se asignó basándose en una aminación reductora similar en la bibliografía (Steroids, 2011, 1098-1102).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,39 (m, 2H), 7,33 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 3,99-3,81 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 5H), 1,46-1,10 (m, 15H), 1,07-0,82 (m, 7H), 0,77-0,68 (m, 4H).

LCMS, Tr = 0,783 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396, encontrado 396.

10 Etapa 2 (Compuesto 93). A una solución del compuesto 92 (2,3 g, 5,81 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd/C (0,5 g, <1% agua). A continuación, la solución se hidrogenó en 344738 Pa (50 psi) de hidrógeno a 25 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto 93 (1,5 g, 85 %) en forma de un sólido. El compuesto 93 (100 mg, 0,327 mmol) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para obtener el compuesto 93 (14 mg, 14 %) en forma de un sólido. en forma de un sólido.

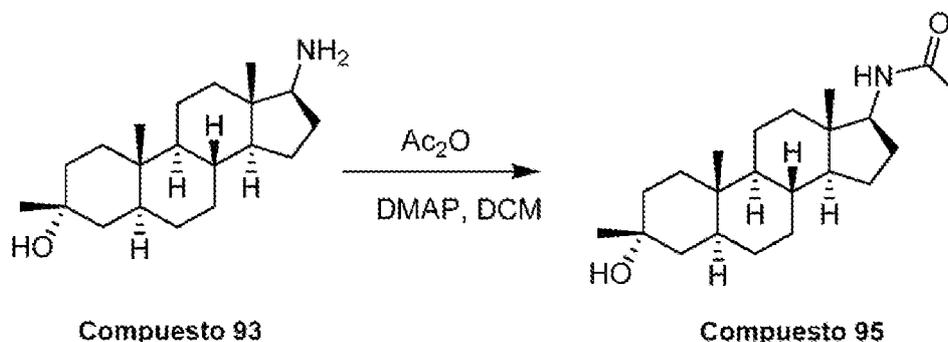
15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,67-2,62 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 4H), 1,40-1,09 (m, 16H), 1,01-0,85 (m, 3H), 0,79-0,71 (m, 4H), 0,62 (s, 3H). LCMS, Tr = 4,746 min en cromatografía de 7,0 min, 30-90 CD, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306, encontrado 306

20 Etapa 3 (Compuesto 94). A una disolución del compuesto 93 (200 mg, 0,65 mmol) y TEA (164 mg, 1,63 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (182 mg, 1,3 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas en N_2 . La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml \times 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc/EP = 3/1) para obtener el compuesto 94 (120 mg, 45 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76-7,74 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 5,95-5,92 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 3H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,53-1,23 (m, 13H), 1,2-1,16 (m, 5H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,87-0,76 (m, 7H).

25 LCMS, Tr = 1,355 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410, encontrado 410.

Ejemplo 82. Síntesis del compuesto 95



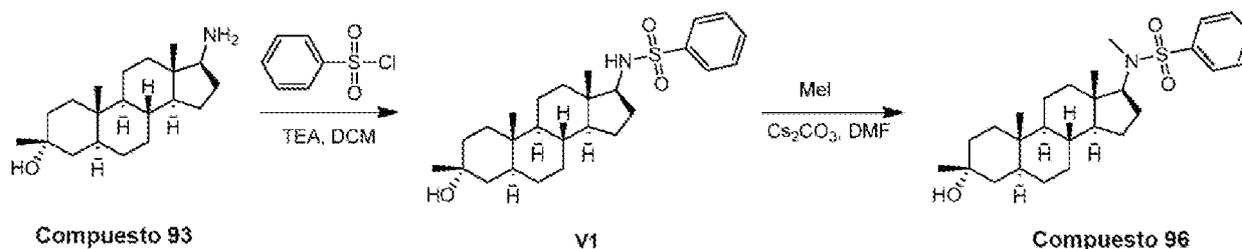
30 Etapa 1 (Compuesto 95). A una disolución del compuesto 93 (200 mg, 0,65 mmol) y DMAP (198 mg, 1,63 mmo) en DCM (3 ml) se le añadió anhídrido acético (132 mg, 1,3 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 \times 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = 3/1) para obtener el compuesto 95 (60 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido.

35 La estructura se asignó basándose en una aminación reductora similar en la bibliografía (Steroids, 2011, 1098-1102).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,25-5,23 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,71-1,62 (m, 3H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,42-1,04 (m, 16H), 0,99-0,88 (m, 1H), 0,81-0,73 (m, 4H), 0,67 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,869 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348, encontrado 348.

40 Ejemplo 83. Síntesis del compuesto 96



5 Etapa 1 (Compuesto 96). A una disolución del compuesto 93 (200 mg, 0,65 mmol) y TEA (164 mg, 1,63 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (229 mg, 1,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C 1 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna rápida (EP/EtOAc = 5/1~3/1) para obtener V1 (80 mg, 40 %) en forma de un sólido.

La estructura se asignó basándose en una aminación reductora similar en la bibliografía (Steroids, 2011, 1098-1102).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88-7,86 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 3H), 4,37-4,34 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,63-1,39 (m, 11H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,23-1,15 (m, 8H), 0,95-0,75 (m, 6H), 0,72 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

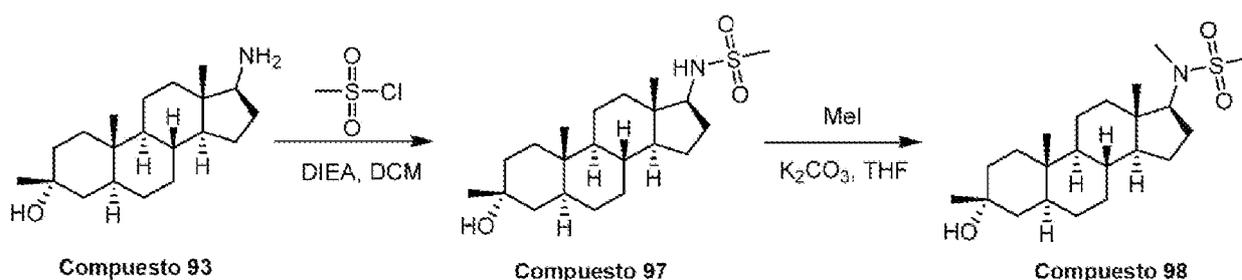
10 LCMS, Tr = 1,251 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₆H₄₀NO₃S [M+H]⁺ 446, encontrado 446.

15 Etapa 2 (Compuesto 96). A una disolución de V1 (40 mg, 0,090 mmol) y Cs₂CO₃ (58,3 mg, 0,179 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió yodometano (19 mg, 0,134 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = de 5/1 a 3/1) para obtener el compuesto 96 (32 mg, 78 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 3H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 3H), 1,39-1,09 (m, 15H), 1,02-0,86 (m, 2H), 0,79-0,74 (m, 7H).

20 LCMS, Tr = 1,221 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 98,5 %, MS ESI calc. para C₂₇H₄₀NO₂S [M-H₂O+H]⁺ 442, encontrado 442.

Ejemplo 84. Síntesis del Compuesto 97 y del Compuesto 98



25 Etapa 1 (Compuesto 97). A una disolución del compuesto 93 (100 mg, 0,327 mmol) y DIEA (105 mg, 0,817 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (74,9 mg, 0,654 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EP/EtOAc = 2/1) para obtener el compuesto 97 (50 mg, 40 %) en forma de un sólido.

La estructura se asignó basándose en una aminación reductora similar en la bibliografía (Steroids, 2011, 1098-1102).

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,13-4,11 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 3H), 1,55-1,35 (m, 7H), 1,29-1,09 (m, 11H), 1,05-0,87 (m, 2H), 0,81-0,73 (4H), 0,69 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,869 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 98,8 %, MS ESI calc. para C₂₁H₃₆NO₂S [M-H₂O+H]⁺ 366, encontrado 366.

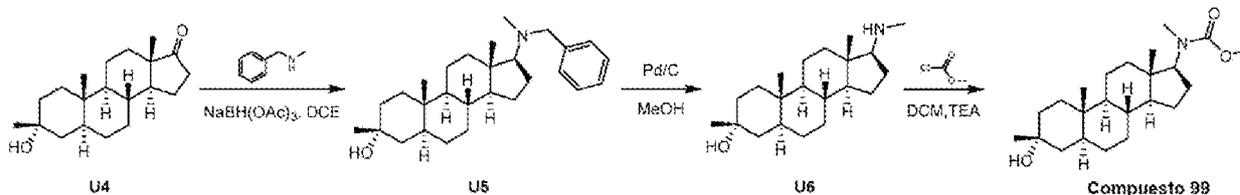
35 Etapa 2 (Compuesto 98). A una disolución del compuesto 97 (40 mg, 0,90 mmol) y Cs₂CO₃ (84,7 mg, 260 umol) en DMF (2 ml) se le añadió yodometano (29,5 mg, 0,208 mmol) a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 16 h, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se filtró. La torta de filtración se concentró para obtener el compuesto 98 (35 mg, 85 %) en forma de un sólido.

La estructura se asignó basándose en una aminación reductora similar en la bibliografía (Steroids, 2011, 1098-1102).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,65-3,60 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 4H), 1,36-1,12 (m, 13H), 1,06-0,89 (m, 2H), 0,77-0,73 (m, 7H).

MS ESI calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398, encontrado 398.

5 Ejemplo 85. Síntesis del compuesto 99



10 Etapa 1 (U5). Una disolución de U4 (3 g, 9,85 mmol), N-metil-1-fenilmetanamina (4,77 g, 39,4 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,21 g, 24,6 mmol) y HOAc (2,36 g, 39,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas. Después se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (10 ml) a la mezcla y se agitó durante 10 min. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2×100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron concentrándose al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 1/1) para obtener U5 (0,5 g, 12 %) en forma de un sólido.

La estructura se asignó basándose en una aminación reductora similar en la bibliografía (Steroids, 2011, 1098-1102).

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,28 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 1H), 3,64-3,36 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 4H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,56-1,34 (m, 7H), 1,32-1,04 (m, 12H), 0,98-0,86 (m, 5H), 0,78-0,71 (m, 4H).

20 Etapa 2 (U6). A una disolución de U5 (500 mg, 1,22 mmol) en THF/MeOH (10 ml, 1/1) se le añadió Pd/C (0,5 g, agua <1 %) a 25°C . La solución se hidrógeno en 344738 Pa (50 psi) de hidrógeno a 25°C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener U6 (300 mg, 60 %) en forma de un sólido.

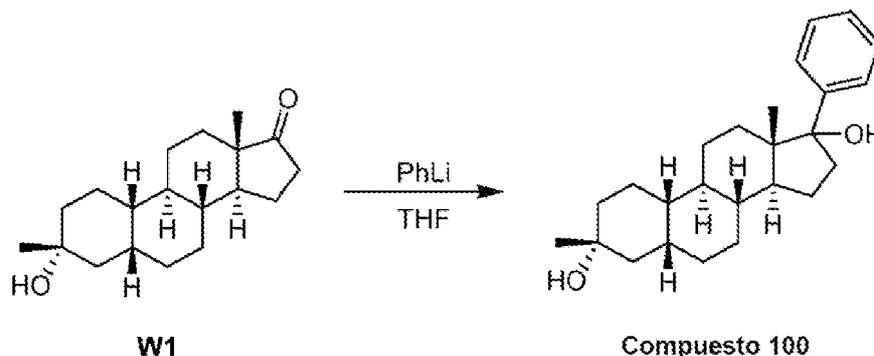
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,45-2,43 (m, 4H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,82-1,80 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,63-1,43 (m, 9H), 1,60-1,36 (m, 6H), 1,35-1,11 (m, 5H), 1,03-0,82 (m, 3H), 0,77-0,74 (m, 4H), 0,69 (s, 3H).

25 Etapa 3 (Compuesto 99). A una solución de U6 (100 mg, 0,31 mmol) y TEA (69,2 mg, 0,69 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (58,9 mg, 0,62 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2×20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = 5/1-3/1) para obtener el compuesto 99 (27 mg, 23 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,07-3,95 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,90-1,31 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 4H), 1,39-1,15 (m, 13H), 1,10-0,81 (m, 3H), 0,79-0,73 (m, 4H), 0,69 (s, 3H).

30 LCMS, Tr = 1,259 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 99,3 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378, encontrado 378.

Ejemplo 86. Síntesis del compuesto 100



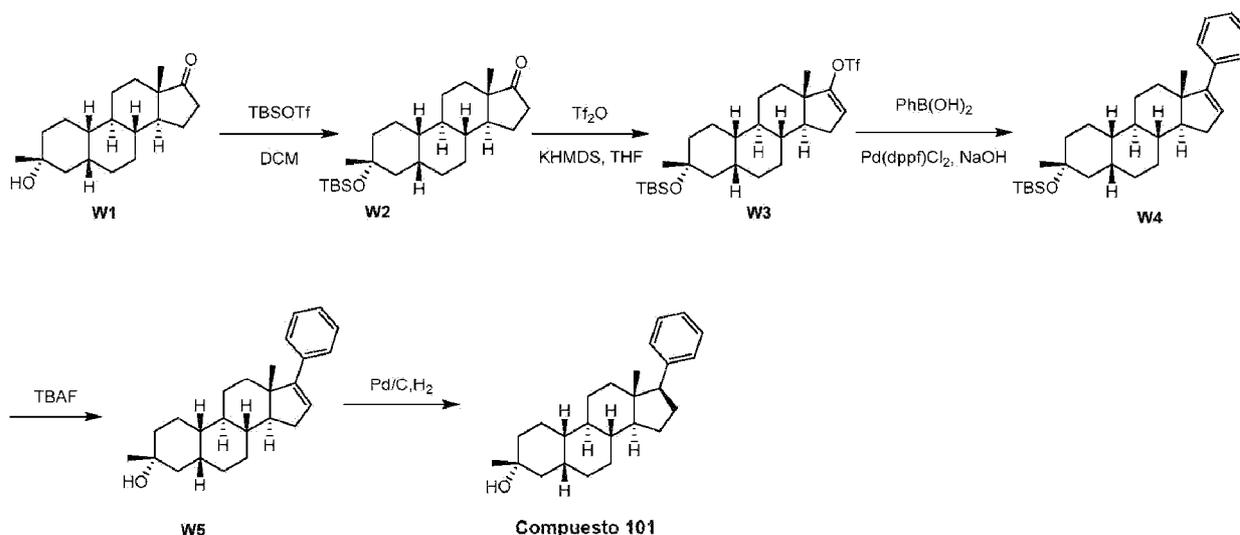
La síntesis de W1 se describe en el documento WO2014/169833.

Etapa 1 (Compuesto 100). A una solución de W1 (0,24 g, 0,83 mmol) en THF (10 ml) se le añadió PhLi (11 ml, 1,5 M en éter, 16,5 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 4 h. Tras enfriar, se añadió NH₄Cl (10 ml, sat.). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, purificándose por cromatografía en gel de sílice (EP/EtOAc = de 6/1 a 5/1) para obtener el compuesto 100 (120 mg) en forma de un aceite marrón claro. El producto bruto se disolvió en MeCN (20 ml) y se añadió agua (5 ml). La mezcla se concentró al vacío para obtener un aceite marrón. El residuo se disolvió en DCM (3 ml) y se concentró al vacío para obtener el compuesto 100 (83 mg, 27 %) en forma de un sólido ligero.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 2,47-2,32 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,80-1,60 (m, 5H), 1,53-1,41 (m, 5H), 1,34-1,20 (m, 10H), 1,13-0,92 (m, 7H), 0,48-0,37 (m, 1H).

LCMS, Tr = 0,975 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90AB, pureza del 98,2 %, MS ESI calc. para C₂₅H₃₃ [M+H-2H₂O]⁺ 333, encontrado 333.

Ejemplo 87. Síntesis del compuesto 101



Etapa 1 (W2). A una disolución de W1 (5 g, 17,2 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (4,59 g, 42,9 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (9,09 g, 34,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 16 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, EP/EtOAc = 10/1) para obtener W2 (6 g, 86 %) en forma de un aceite.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,50-2,40 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 4H), 1,70-0,95 (m, 18H), 0,95-0,60 (m, 1H), 0,95-0,75 (m, 12H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 2 (W3). A KHMDS (9,88 ml, 1 M en THF) se le añadió una disolución de W2 (2 g, 4,94 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Después de calentar hasta 20 °C y agitar a 20 °C durante 30 minutos, se añadió a 0 °C una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (2,64 g, 7,41 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 17 horas. A continuación, la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 × 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP, 60 min) para obtener W3 (1,47 g, 56 %) en forma de un aceite.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,56 (s, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 7H), 1,55-1,05 (m, 15H), 0,96 (s, 3H), 0,90-0,80 (m, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa 3 (W4). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), ácido fenilborónico (58,8 mg, 0,48 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (28,3 mg, 0,0372 mmol) en THF (4 ml) se le añadió NaOH (0,24 ml, 2 M en agua). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener W4 (232 mg, bruto) en forma de un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 5,91-5,87 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,89-1,62 (m, 7H), 1,59-1,48 (m, 4H), 1,48-1,37 (m, 5H), 1,37-1,18 (m, 6H), 1,02 (s, 3H), 1,02-0,70 (m, 8H), 0,07 (s, 6H).

5 Etapa 5 (W5). A una mezcla de W4 (232 mg, 0,499 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (332 mg, 0,998 mmol) a 80 °C. Después de agitar a 80 °C durante 18 h, la mezcla se enfrió a 15 °C, se trató con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 \times 10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 \times 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP) para obtener W5 (160 mg, 94 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,35 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 5,91-5,87 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 3H), 1,80-1,61 (m, 3H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,52-1,48 (s, 3H), 1,48-1,32 (m, 3H), 1,32-1,15 (m, 5H), 1,02 (s, 3H), 0,92-0,82 (m, 3H).

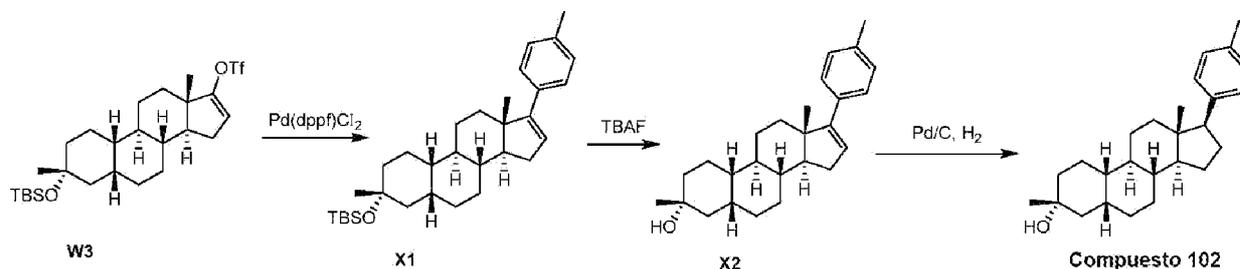
15 Etapa 6 (Compuesto 101). A una solución de W5 (130 mg, 0,37 mmol) en EtOAc (15 ml) se le añadió Pd/C (húmedo, al 10 %, 0,1 g) en N_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó en H_2 (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 0,5 horas para obtener una suspensión negra. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP) para obtener el compuesto 101 (33 mg, 25 %) en forma de un sólido.

La estructura del compuesto 101 fue confirmada por cristalografía de rayos X.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,27 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 3H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 4H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 3H), 1,52-1,41 (m, 4H), 1,41-1,38 (s, 2H), 1,38-1,21 (m, 6H), 1,21-1,09 (m, 2H), 1,05-0,79 (m, 2H), 0,46 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,398 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 335, encontrado 335.

Ejemplo 88. Síntesis del compuesto 102



25 Etapa 1 (X1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), ácido p-metilfenilborónico (65,6 mg, 0,48 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (28,3 mg, 0,0372 mmol) en THF (4 ml) se le añadió NaOH (0,24 ml, 2 M en agua). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 \times 5 ml), las capas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener X1 (240 mg, impuro) en forma de un aceite.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,25 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 5,89-5,85 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,33-2,15 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,90-1,61 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 3H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 7H), 1,21-1,08 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,90-0,81 (m, 6H), 0,07 (s, 6H).

35 Etapa 2 (X2). A una mezcla de X1 (232 mg, 0,484 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (322 mg, 0,968 mmol) a 80 °C. Después de agitar a 80 °C durante 18 h, la mezcla se enfrió a 15 °C, se trató con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 \times 10 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera saturada (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP) para obtener X2 (100 mg, 56 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite.

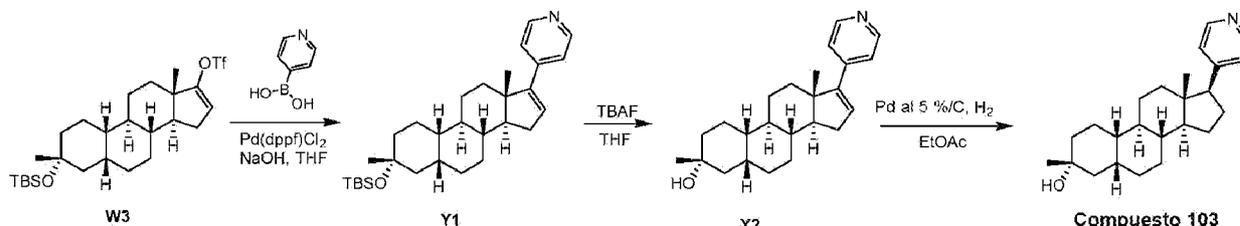
40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32-7,25 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 5,87-5,84 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,79-1,55 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 5H), 0,99-1,91 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,79-1,55 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 5H), 1,40-1,12 (m, 9H), 1,00 (s, 3H), 0,90-0,80 (m, 1H).

45 Etapa 3 (Compuesto 102). A una solución de W5 (100 mg, 0,274 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (húmedo, al 10 %, 0,1 g) en N_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó en H_2 (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 0,5 horas para obtener una suspensión negra. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP) para obtener el compuesto 102 (17 mg, 17 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12-7,05 (m, 4H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 5H), 1,71-1,52 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 3H), 1,42-1,32 (m, 4H), 1,32-1,15 (m, 7H), 1,15-0,90 (m, 3H), 0,46 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,472 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 98 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 349, encontrado 349.

5 Ejemplo 89. Síntesis del compuesto 103



Etapa 1 (Y1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (59,3 mg, 0,483 mmol) y NaOH (0,241 ml, 2 M en agua) en THF (4 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (5 mg, 0,00656 mmol) en N₂. La suspensión se agitó a 80 °C durante 1 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener Y1 (210 mg, impuro) en forma de un aceite.

10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53-8,45 (d, 2H), 7,31-7,20 (d, 2H), 6,20-6,10 (m, 1H), 2,32-2,20 (s, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,87-1,59 (m, 6H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,42-1,38 (m, 6H), 1,38-1,12 (m, 9H), 1,03 (s, 3H), 0,91-0,81 (m, 5H), 0,06 (s, 6H).

15

Etapa 2 (Y2). A una mezcla de Y1 (210 mg, impuro) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (328 mg, 0,985 mmol). La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna rápida (EtOAc al 0-30 % en EP) para obtener Y2 (56 mg, 32 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido.

20

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55-8,45 (m 2H), 7,31-7,20 (m, 2H), 6,19-6,15 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,58-1,39 (m, 7H), 1,39-1,12 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).

Etapa 3 (Compuesto 103). A una mezcla de Y2 (56 mg, 0,159 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, al 5 %, húmedo) en N₂. La mezcla se agitó en H₂ (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 15 h para obtener una suspensión negra, que se filtró y concentró para obtener el compuesto 103 (10 mg) en forma de un sólido.

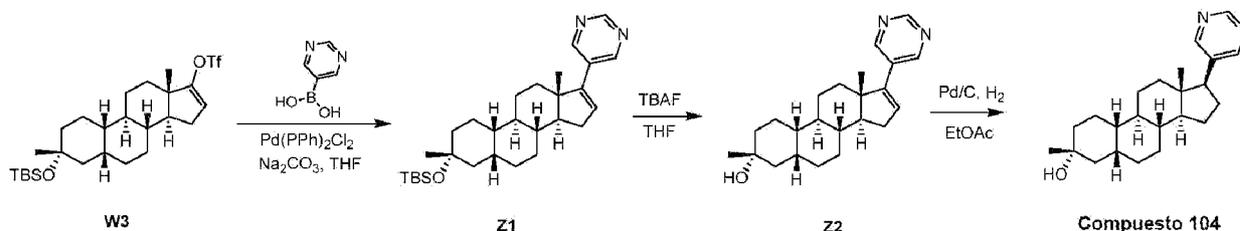
25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52-8,40 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,71-1,52 (m, 4H), 1,52-1,45 (m, 3H), 1,38-1,22 (m, 7H), 1,22-0,95 (m, 5H), 0,92-0,81 (m, 2H), 0,45 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,570 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354, encontrado 354.

30

Ejemplo 90. Síntesis del compuesto 104



Etapa 1 (Z1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), pirimidin-5-ilborónico (69,1 mg, 0,558 mmol) y Na₂CO₃ (0,372 ml, 2 M en agua) en THF (10 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg, 0,00712 mmol). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO₃ acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 15 % en EP) para obtener Z1 (140 mg, 81 %) en forma de un aceite.

35

La estructura del compuesto 104 se confirmó mediante cristalografía de rayos X.

40

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 6,12-6,08 (m, 1H), 2,35-2,25 (s, 1H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,87-1,51 (m, 7H), 1,62-1,42 (m, 4H), 1,42-1,38 (m, 4H), 1,38-1,12 (m, 7H), 1,00 (s, 3H), 0,91-0,81 (m, 8H), 0,06 (s, 6H).

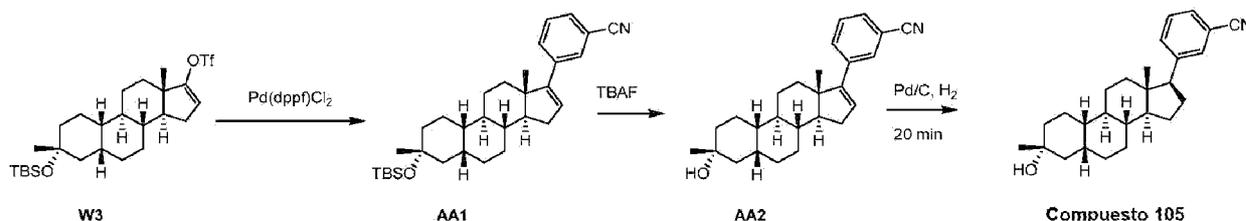
5 Etapa 2 (Z2). A una mezcla de Z1 (140 mg, impuro) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (199 mg, 0,598 mmol). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener Z2 (70 mg, 67 %) en forma de un sólido.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 6,11-6,05 (m, 1H), 2,32-2,15 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,91-1,72 (m, 4H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 5H), 1,42-1,25 (m, 8H), 1,25-1,15 (m, 2H), 1,00 (s, 3H).

15 Etapa 3 (Compuesto 104). A una mezcla de CC2 (100 mg, 0,283 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, al 5 %, húmedo) en N_2 . La mezcla se agitó en H_2 (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 15 h para obtener una suspensión negra, que se filtró y concentró para obtener el compuesto 104 (31 mg, 31 %) en forma de un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,15-1,98 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,61-1,42 (m, 6H), 1,42-1,31 (m, 7H), 1,31-1,22 (m, 3H), 1,22-1,08 (m, 3H), 0,51 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,017 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355, encontrado 355.

Ejemplo 91. Síntesis del compuesto 105



20 Etapa 1 (AA1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), ácido (3-cianofenil)borónico (70,9 mg, 0,483 mmol) y NaOH (0,241 ml, 2 M en agua) en THF (4 ml) se le añadió Pd(dppf) Cl_2 (5 mg). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con N_2 . Tras agitar a 80 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener AA1 (150 mg, 82 %) en forma de un aceite.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H), 7,60-7,57 (d, 1H), 7,52-7,47 (d, 1H), 7,41-7,33 (t, 1H), 6,03-5,95 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,89-1,59 (m, 7H), 1,59-1,38 (m, 6H), 1,38-1,11 (m, 9H), 1,01 (s, 3H), 0,91-0,78 (m, 9H), 0,06 (s, 6H).

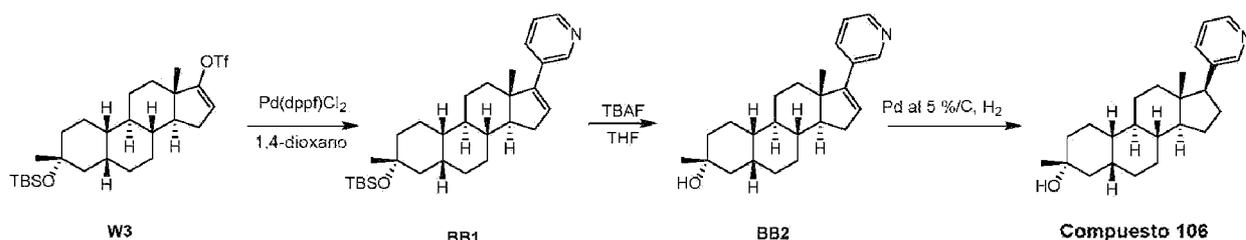
30 Etapa 2 (AA2). A una mezcla de AA1 (150 mg) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (203 mg, 0,612 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h para obtener un aceite negro. Se añadió agua (5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP) para obtener AA2 (80 mg, 70 %) en forma de un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s, 1H), 7,60-7,57 (d, 1H), 7,52-7,47 (d, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 6,03-5,95 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 3H), 1,80-1,57 (m, 4H), 1,57-1,32 (m, 5H), 1,32-1,12 (m, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,99-0,80 (m, 3H).

35 Etapa 3 (Compuesto 105). A una mezcla de AA2 (80 mg, 0,213 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, al 10 %, húmedo) en N_2 . La mezcla se agitó en H_2 (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 20 min para obtener una suspensión negra, que se filtró y concentró para obtener el compuesto 105 (17 mg, 21 %) en forma de un sólido.

40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51-7,47 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 4H), 1,45-1,37 (m, 4H), 1,37-1,19 (m, 6H), 1,19-0,78 (m, 5H), 0,44 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,269 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 360, encontrado 360.

45 Ejemplo 92. Síntesis del compuesto 106



Etapa 1 (BB1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (68,5 mg, 0,588 mmol) y Na_2CO_3 (0,74 ml, 2 M en agua) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mg, 0,00656 mmol) en N_2 . Después de agitar a 80°C durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. de NaHCO_3 (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2×5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener CC1 (150 mg, 87%) en forma de un sólido.

5

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69-8,60 (m, 1H), 8,49-8,40 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,05-5,93 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 4H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 3H), 1,45-1,30 (m, 5H), 1,30-1,14 (m, 7H), 1,00 (s, 3H), 0,92-0,82 (m, 9H), 0,06 (s, 6H).

10

Etapa 2 (BB2). A una mezcla de BB1 (150 mg) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (214 mg, 0,644 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción.

La mezcla se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener BB2 (89 mg, 79 %) en forma de un sólido.

15

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,69-8,60 (m, 1H), 8,49-8,40 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,00-5,93 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 3H), 1,81-1,61 (m, 3H), 1,61-1,39 (m, 6H), 1,39-1,13 (m, 10H), 1,00 (s, 3H).

Etapa 3 (Compuesto 106). A una mezcla de BB2 (79 mg, 0,224 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, al 5 %, húmedo) en N_2 . La mezcla se agitó en H_2 (103421 Pa = 15 psi) a 15°C durante 15 h para obtener una suspensión negra, que se filtró y concentró para obtener el compuesto 106 (10 mg, 21 %) en forma de un sólido.

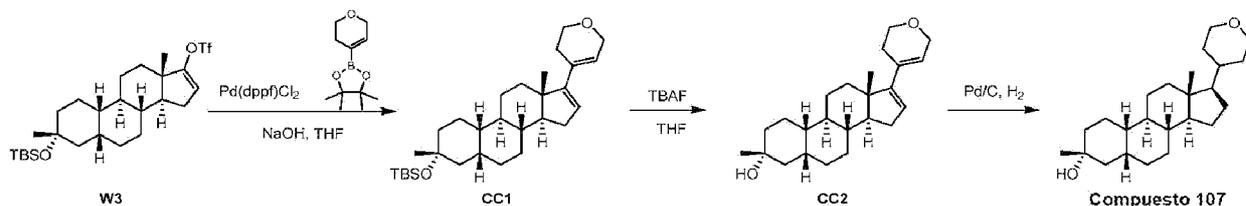
20

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,50-8,40 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 4H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,42-1,31 (m, 5H), 1,31-1,17 (m, 5H), 1,17-0,90 (m, 3H), 0,47 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,640 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354, encontrado 354.

25

Ejemplo 93. Síntesis del compuesto 107



Etapa 1 (CC1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (101 mg, 0,502 mmol) y NaOH (0,241 ml, 2 M en agua) en THF (4 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mg) en N_2 . La mezcla se agitó a 80°C durante 15 h y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2×5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener CC1 (170 mg, 97%) en forma de un sólido.

30

35

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,87-5,80 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 3H), 1,90-1,79 (m, 5H), 1,69-1,51 (m, 4H), 1,49-1,30 (m, 5H), 1,30-1,09 (m, 8H), 1,04-0,78 (m, 12H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 2 (CC2). A una mezcla de AA1 (170 mg) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (240 mg, 0,722 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron

40

y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener CC2 (70 mg, 55 %) en forma de un sólido.

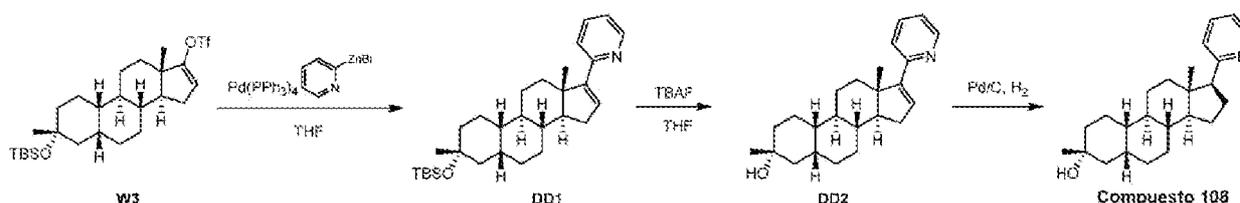
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,87-5,80 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 2H), 3,90-3,76 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,28-2,07 (m, 3H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,61-1,39 (m, 9H), 1,39-1,09 (m, 8H), 0,92 (s, 3H).

- 5 Etapa 3 (Compuesto 107). A una mezcla de CC2 (70 mg, 0,196 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, al 5 %, húmedo) en N_2 . La mezcla se agitó en H_2 (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 15 h para obtener una suspensión negra, que se filtró y concentró para obtener el compuesto 107 (37 mg, 52 %) en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,97-3,87 (m, 2H), 3,41-3,28 (m, 2H), 1,94-1,73 (m, 6H), 1,66-1,51 (m, 5H), 1,50-1,33 (m, 8H), 1,33-1,19 (m, 8H), 1,19-0,98 (m, 6H), 0,68 (s, 3H).

- 10 LCMS, Tr = 1,297 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343, encontrado 343.

Ejemplo 94. Síntesis del compuesto 108



- 15 Etapa 1 (DD1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol) en THF (10 ml) se le añadió bromuro de 2-piridilzinc (0,966 ml, 0,5 M) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21,4 mg, 0,0186 mmol) en N_2 . La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h, después se inactivó con NaHCO_3 acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2×5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener DD1 (170 mg, 99 %) en forma de un sólido.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58-8,52 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,37-6,32 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,90-1,62 (m, 6H), 1,52-1,29 (m, 9H), 1,29-1,18 (m, 7H), 1,11 (s, 3H), 0,91-0,80 (m, 8H), 0,06 (s, 6H).

- 25 Etapa 2 (DD2). A una mezcla de AA1 (170 mg) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (242 mg, 0,728 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h para obtener un aceite negro. Se añadió agua (5 ml) al aceite. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP) para obtener DD2 (90 mg, 71 %) en forma de un sólido.

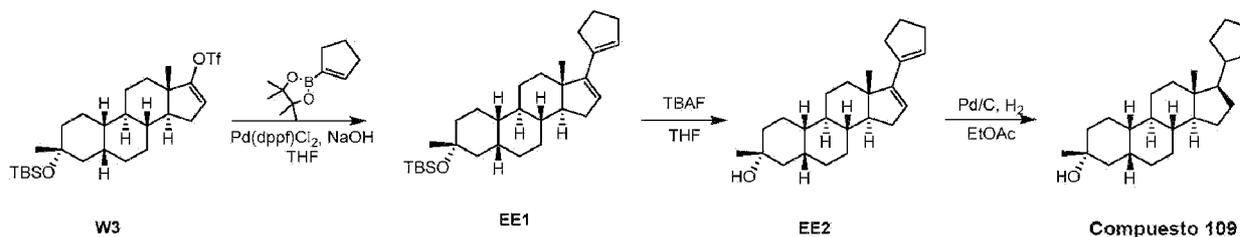
- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58-8,52 (m, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 6,40-6,30 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,79-1,62 (m, 3H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,42-1,32 (m, 5H), 1,32-1,17 (m, 6H), 1,11 (s, 3H).

- 35 Etapa 3 (Compuesto 108). A una mezcla de DD2 (30 mg, 0,085 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (50 mg, 5 %, húmedo) en N_2 . La mezcla se agitó en H_2 (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 15 h para obtener una suspensión negra, que se filtró y concentró para obtener el compuesto 108 (11 mg, 34 %) en forma de un sólido.

- RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58-8,52 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,01-1,52 (m, 8H), 1,52-1,43 (m, 3H), 1,43-1,29 (m, 6H), 1,29-1,19 (m, 5H), 1,19-0,91 (m, 4H), 0,46 (s, 3H).

LCMS, Tr = 0,653 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354, encontrado 354.

Ejemplo 95. Síntesis del compuesto 109



Etapa 1 (EE1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol) en THF (4 ml) se le añadieron 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (93,7 mg, 0,483 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (5 mg) en N₂. Tras agitar a 80 °C durante 15 horas, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener EE1 (160 mg, 95 %) en forma de un aceite.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,81-5,75 (m, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 2,54-2,37 (m, 4H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,91-1,58 (m, 7H), 1,58-1,45 (m, 3H), 1,45-1,31 (m, 6H), 1,31-1,09 (m, 9H), 0,94-0,72 (m, 12H), 0,06 (s, 6H).

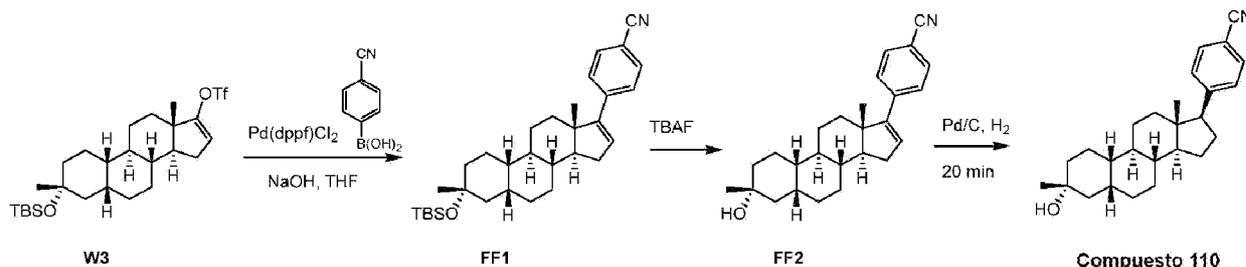
Etapa 2 (EE2). A una mezcla de EE1 (160 mg) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (233 mg, 0,702 mmol). Tras agitar a 80 °C durante 18 h, el aceite negro resultante se trató con agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP) para obtener EE2 (90 mg, 75 %) en forma de un aceite.

Etapa 3 (Compuesto 109). A una solución de EE2 (90 mg) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, al 5 %, húmedo) en N₂. La mezcla se agitó en H₂ (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 15 h para obtener una suspensión negra, que se filtró y concentró para obtener el compuesto 109 (33 mg, 36 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,91-1,80 (m, 3H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 5H), 1,50-1,42 (m, 3H), 1,42-1,34 (m, 5H), 1,34-1,31 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 5H), 1,18-1,08 (m, 4H), 1,08-0,91 (m, 4H), 0,91-0,80 (m, 1H), 0,63 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,564 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₄H₃₉ [M+H-H₂O]⁺ 327, encontrado 327.

Ejemplo 96. Síntesis del compuesto 110



Etapa 1 (FF1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (70,9 mg, 0,483 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂ (5 mg, 0,00656 mmol) en THF (4 ml) se le añadió NaOH (0,241 ml, 2 M en agua). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N₂ durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con NaHCO₃ acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 5 % en EP) para obtener FF1 (230 mg, impuro) en forma de un aceite.

Etapa 2 (FF2). A una mezcla de FF1 (230 mg, impuro) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (307 mg, 0,921 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 18 h para obtener un aceite negro oscuro, que se trató con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 0-30 % en EP) para obtener FF2 (106 mg, 76 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,53 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,12-6,01 (m, 1H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,21-1,96 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,60-1,13 (m, 16H), 1,03 (s, 3H).

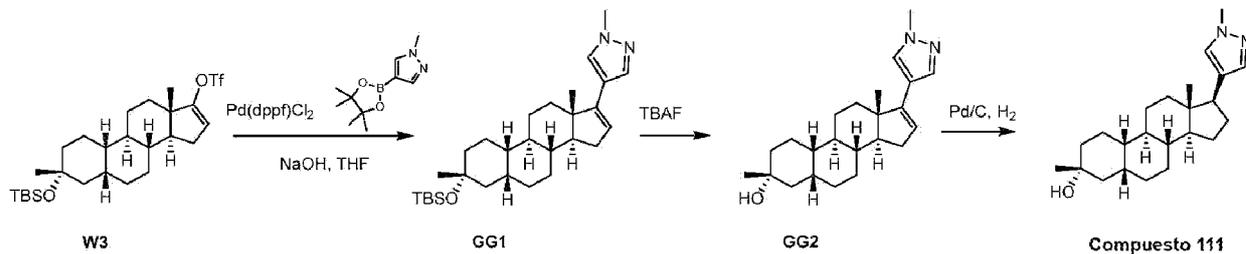
Etapa 3 (Compuesto 110). A una solución de FF2 (30 mg, 0,0798 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (húmedo, al 10 %, 40 mg) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ tres veces. La mezcla se agitó en H₂ (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 0,5 horas para obtener una suspensión negra.

La mezcla de reacción se filtró y concentró para obtener el compuesto 110 (12 mg, 40 %) en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,53 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 2,81-2,67 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 3H), 1,42-1,38 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,31-1,24 (m, 6H), 1,20-1,11 (m, 1H), 1,11-1,02 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 1H), 0,44 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,275 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 99 %, MS ESI calc. para C₂₆H₃₄N [M+H-H₂O]⁺ 360, encontrado 360.

Ejemplo 97. Síntesis del compuesto 111



Etapa 1 (GG1). A una mezcla de W3 (200 mg, 0,372 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,483 mmol) y NaOH (0,241 ml, 0,482 mmol, 2 M en agua) en THF (4 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (5 mg). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con N₂. Tras agitar a 80 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso sat. (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en EP) para obtener GG1 (180 mg, impuro) en forma de un aceite.

5
10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,75-5,71 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 4H), 1,72-1,52 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 6H), 1,39-1,12 (m, 12H), 0,97-0,81 (m, 7H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 2 (GG2). A una mezcla de Y1 (180 mg, impuro) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (255 mg, 0,766 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h para obtener un aceite negro. Se añadió agua (5 ml) al aceite. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en EP) para obtener GG2 (100 mg, 76 % en 2 etapas) en forma de un sólido.

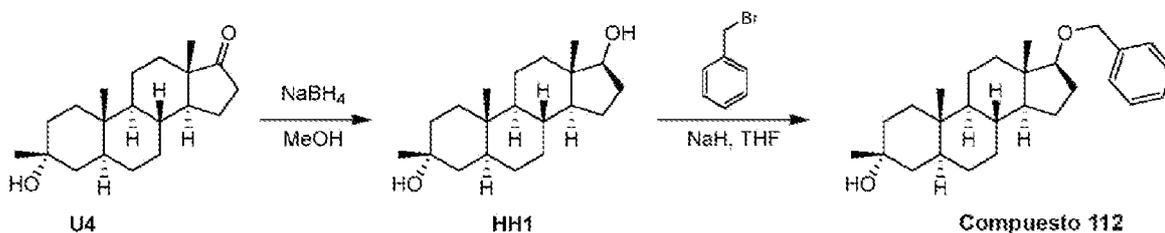
15
20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,81-5,70 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,32-2,12 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 3H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,61-1,38 (m, 7H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,34-1,12 (m, 9H), 0,90 (s, 3H).

Etapa 3 (Compuesto 111). A una mezcla de GG2 (80 mg, 0,213 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, al 10 %, húmedo) en N₂. La mezcla se agitó en H₂ (103421 Pa = 15 psi) a 15 °C durante 20 min para obtener una suspensión negra, que se filtró y concentró para obtener el compuesto 111 (17 mg, 22 %) en forma de un sólido.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,58-2,41 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,89-1,60 (m, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,51-1,36 (m, 5H), 1,36-1,23 (m, 6H), 1,23-0,95 (m, 5H), 0,91-0,81 (m, 1H), 0,47 (s, 3H).

LCMS, Tr = 1,075 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₃H₃₇N₂O [M+H]⁺ 357, encontrado 357.

Ejemplo 98. Síntesis del compuesto 112



30 Etapa 1 (HH1). A una disolución de U4 (2 g, 6,56 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaBH₄ (495 mg, 13,1 mmol) en porciones a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después la mezcla se agitó a 15 °C durante 48 h más. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-15 % en EP) para obtener HH1 (1,5 g, 75 %) en forma de un sólido.

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65-3,57 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,31 (m, 12H), 1,30-1,12 (m, 10H), 1,11-0,84 (m, 3H), 0,77-0,74 (m, 3H), 0,73-0,69 (m, 3H).

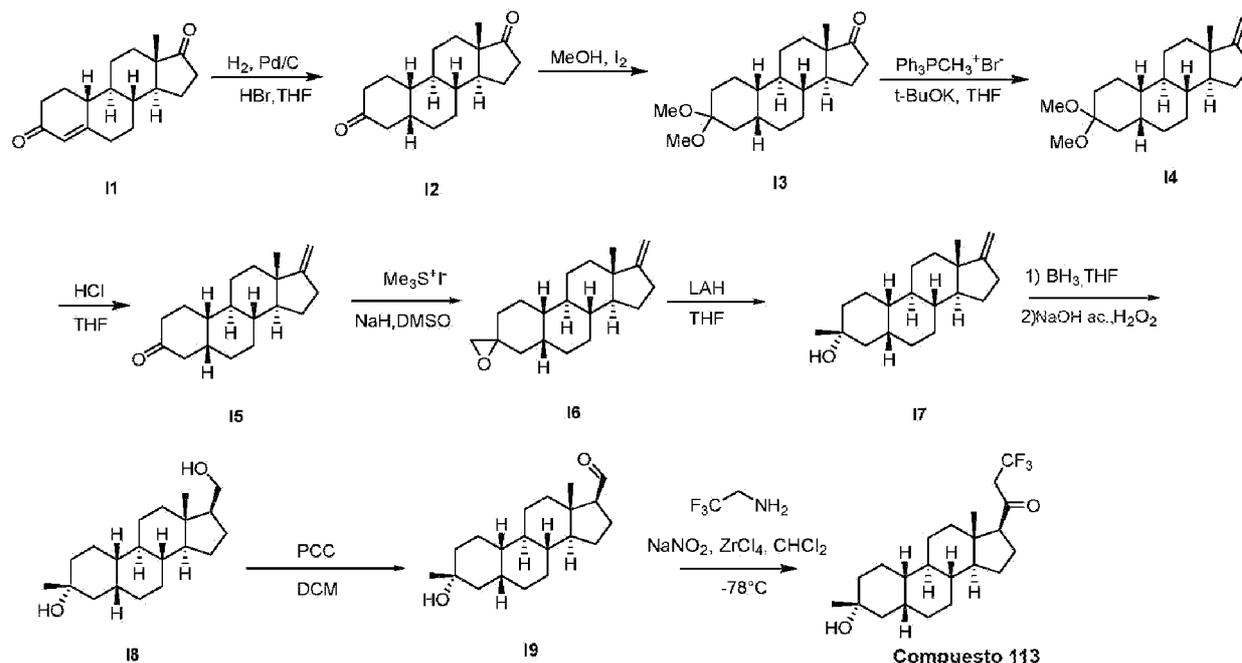
40 Etapa 2 (Compuesto 112). A una disolución de HH1 (200 mg, 0,652 mmol) en THF (2 ml) se le añadió NaH (77,8 mg, 1,95 mmol, al 60 %) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. A continuación, se añadió (bromometil)benceno (167 mg, 0,978 mmol) gota a gota a la solución. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La

mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para obtener el compuesto 112 (30 mg, 12 %) en forma de un sólido.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,30 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,51-1,08 (m, 18H), 0,99-0,85 (m, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,76 (s, 3H), 0,74-0,69 (m, 1H).

LCMS, Tr = 1,344 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para C₂₇H₃₉O [M-H₂O+H]⁺ 379, encontrado 379.

Ejemplo 99. Síntesis del compuesto 113



10

Etapa 1 (12). Una mezcla de 11 (500 mg, 1,84 mmol) Pd al 10 %/negro (50 mg) y ácido bromhídrico concentrado (0,02 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se hidrogenó a 1 atm. durante 24 h, después la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La recrystalización a partir de acetona produjo 12 (367 mg, 73 %).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 2,58 (t, 1H, J = 14 Hz), 2,45 (dd, 1H, J = 19 Hz, 9 Hz), 0,98 (s, 3H)

- 15 Etapa 2 (13). A una solución de 12 (274 mg, 1,0 mmol) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió yodo (0,1 mmol). Tras agitar a 60 °C durante 12 h, el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina básica (éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto 13 (280 mg, 88 %).

- 20 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3,19 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,43 (dd, 1H, J = 19,2 Hz, 8,8 Hz), 0,83 (s, 3H).

Etapa 3 (14). A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (10,26 g, 28,84 mmol) en THF (30 ml) se le añadió KOt-Bu (3,23 g, 28,80 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h, después se añadió 13 (3,23 g, 9,6 mmol) a la mezcla. La solución se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (300 ml) y se evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP:EtOAc = 3:1) para obtener 14 en forma de un sólido (2,1 g, 65 %).

25

Etapa 4 (15). A una disolución de 14 (1 g, 3,1 mmol) en THF (20 ml) se le añadió HCl 2 M (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (100 ml) y se evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP:EtOAc = 10:1) para obtener 15 en forma de un sólido (710 mg, 2,6 mmol, 83 %).

- 30 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4,65 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 0,82 (s, 3H).

Etapa 5 (16). A una suspensión agitada de yoduro de trimetilsulfonio (6,4 g, 23,5 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió NaH (al 60 %, 800 mg, 31,5 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una

suspensión del compuesto I5 (870 mg, 3,2 mmol) en DMSO (5 ml). Tras 15 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (300 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó y se evaporó al vacío. A continuación, el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP:EtOAc = 10:1) para obtener una mezcla de I6 y su isómero C-3 en forma de un sólido (695 mg, 10 %).

- 5 Etapa 6 (I7). A una disolución de I6 y su isómero C-3 (129 mg, 0,45 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiAlH₄ (50 mg, 1,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se evaporó al vacío y el residuo bruto resultante se purificó por cromatografía (EP:EtOAc = 3:1) para obtener I7 en forma de un sólido (62 mg, 48 %).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4,63 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

- 10 Etapa 7 (I8). A una solución de I7 (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 se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml), seguido de una solución acuosa de H₂O₂ al 30 % (1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener I8 bruto en forma de un sólido (83 mg, 91 %). El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

- 20 Etapa 8 (I9). A una solución de I8 (150 mg, 0,49 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió PCC (320 mg, 1,47 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite, se evaporó al vacío y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EP:EtOAc = 10:1) para obtener I9 en forma de un sólido (80 mg, 53 %).

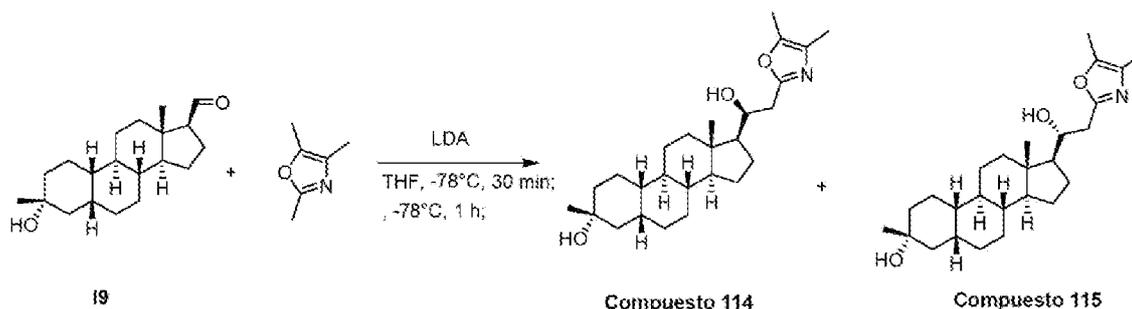
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 9,77 (s, 1H), 2,31 (t, 1H, J = 9 Hz), 1,27 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

- 25 Etapa 9 (Compuesto 113). Se disolvieron clorhidrato de trifluoroetilamina (90 mg, 0,66 mmol) y NaNO₂ (50 mg, 0,79 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂/agua (3 ml/0,1 ml) y se agitaron durante una hora en un tubo Schlenk cerrado herméticamente y enfriado en un baño de agua/hielo. La mezcla se volvió a enfriar hasta -78 °C en un baño de hielo seco/acetona y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadieron a la mezcla I9 (0,1 g, 0,33 mmol) y ZrCl₄ (100 mg, 0,43 mmol, 1,3 equiv.). Tras 45 min, la mezcla resultante se inactivó añadiendo MeOH (3 ml), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (pentano/éter dietílico = 10:1) para obtener el compuesto 113 (12 mg, 9 %) en forma de un sólido.

- 30 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 3,20 (m, 2H), 2,57 (1H, t, J = 9 Hz), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

RMN de ¹⁹F (376,5 MHz, CDCl₃), δ (ppm), -62,28.

Ejemplo 100. Síntesis del Compuesto 114 y del Compuesto 115



- 35 Etapa 1 (Compuesto 114 y Compuesto 115). A una disolución agitada de 2,4,5-trimetiloxazol (0,37 g, 3,3 mmol) en 10 ml de THF se le añadió LDA (2,0 M; 0,82 ml, 1,64 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió gota a gota una disolución de I9 (0,1 g, 0,33 mmol) en 2 ml de THF a -78 °C. Tras agitar a -78 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo bruto resultante se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto 114 (54 mg, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido, y el compuesto 115 (22 mg, 16,1 % de rendimiento) en forma de un sólido.

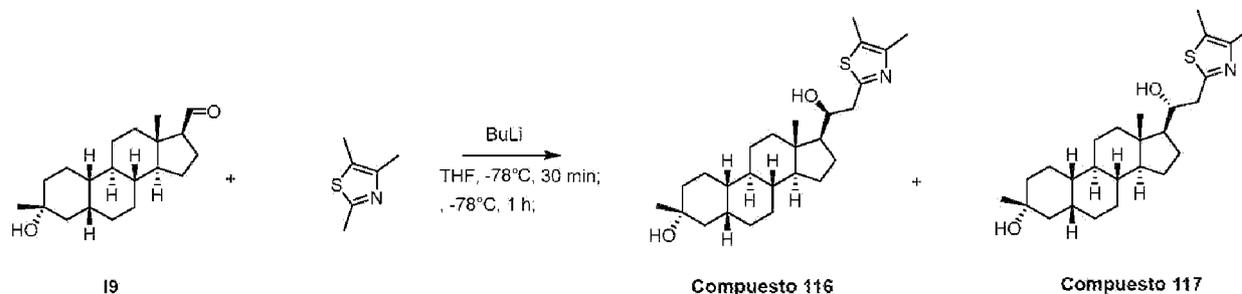
Compuesto 114

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm), 4,0 (1H, t, J = 7 Hz), 3,68 (s, 1H), 2,94 (1H, d, J = 13 Hz), 2,70 (dd, 1H, J = 16 Hz, 10 Hz), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Compuesto 115

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 3,96 (1H, t, $J = 7$ Hz), 3,40-3,60 (1H, a), 2,82 (1H, d, $J = 13$ Hz), 2,62 (dd, 1H, $J = 16$ Hz, 9 Hz), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo 101. Síntesis del Compuesto 116 y del Compuesto 117



Etapa 1 (Compuesto 116 y Compuesto 117). A una disolución agitada de 2,4,5-trimetiltiazol (0,21 g, 1,64 mmol) en 10 ml de THF se le añadió nBuLi (2,5 M; 0,66 ml, 1,64 mmol) a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 30 min, se añadió gota a gota una disolución de 19 (0,1 g, 0,33 mmol) en 2 ml de THF a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó al vacío, después se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto 116 (44 mg, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido y el compuesto 117 (27 mg, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido.

10

Compuesto 116

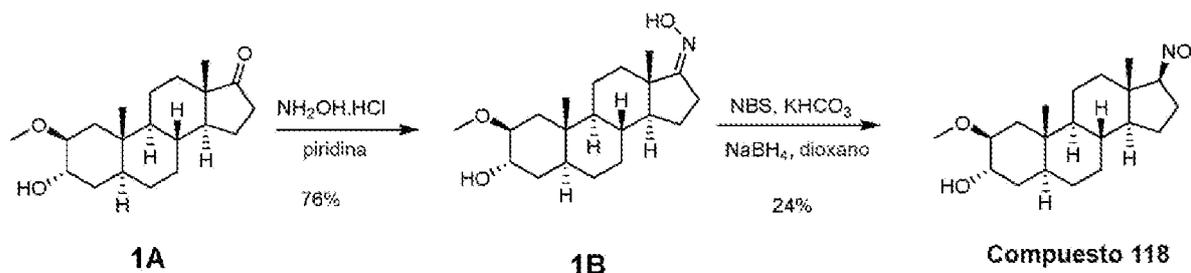
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 4,10 (s a, 1H), 3,97 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 3,14 (dd, 1H, $J = 15,3$ Hz, $J = 2,8$ Hz), 2,88 (dd, 1H, $J = 14,8$ Hz, $J = 9,6$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

15

Compuesto 117

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm), 3,91 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,03 (dd, 1H, $J = 14,4$ Hz, $J = 1,9$ Hz), 2,78 (dd, 1H, $J = 14,4$ Hz, $J = 7,8$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Ejemplo 102. Síntesis del compuesto 118



La síntesis de 1A se describe en el documento WO 2015/010054.

Etapa 1: Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (154 mg, 2,2 mmol) a una solución del compuesto 1A (350 mg, 1,09 mmol) en piridina anhidra (10 ml). La solución se dejó en agitación a 20°C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml). El sólido se recogió y se secó para obtener el compuesto 1B (280 mg, 76 %) en forma de un sólido blanquecino.

25

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 6,82 (a, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 4H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,90-1,52 (m, 6H), 1,45-0,94 (m, 12H), 0,87 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,78-0,67 (m, 1H).

Etapa 2: Se añadió una solución de KHCO_3 (500 mg, 5 mmol) en H_2O (5 ml) a una solución de NBS (440 mg, 2,5 mmol) en dioxano (5 ml). La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,25 h y se añadió gota a gota una solución del compuesto 1B (280 mg, 0,835 mmol) en dioxano (10 ml). Rápidamente se desarrolló un color verde pálido y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 h. La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió NaBH_4 (220 mg, 5,85 mmol) en porciones. Se observó una gran evolución de gas y la reacción se dejó en agitación durante toda la noche, calentándose gradualmente hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 ml). La suspensión resultante se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (50 ml), y se separó la capa orgánica. A continuación, se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se reunieron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El aceite

30

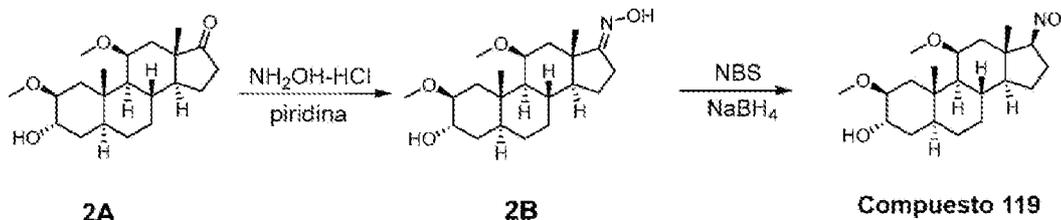
35

resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto 118 (70 mg, 24 %) en forma de un polvo blanquecino.

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4,36 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 4H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,95-1,62 (m, 5H), 1,50-1,38 (m, 3H), 1,37-1,23 (m, 8H), 1,03-0,94 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,80-0,75 (m, 1H), 0,71 (s, 3H).

5

Ejemplo 103. Síntesis del compuesto 119



La síntesis de 2A se describe en el documento WO 2015/010054.

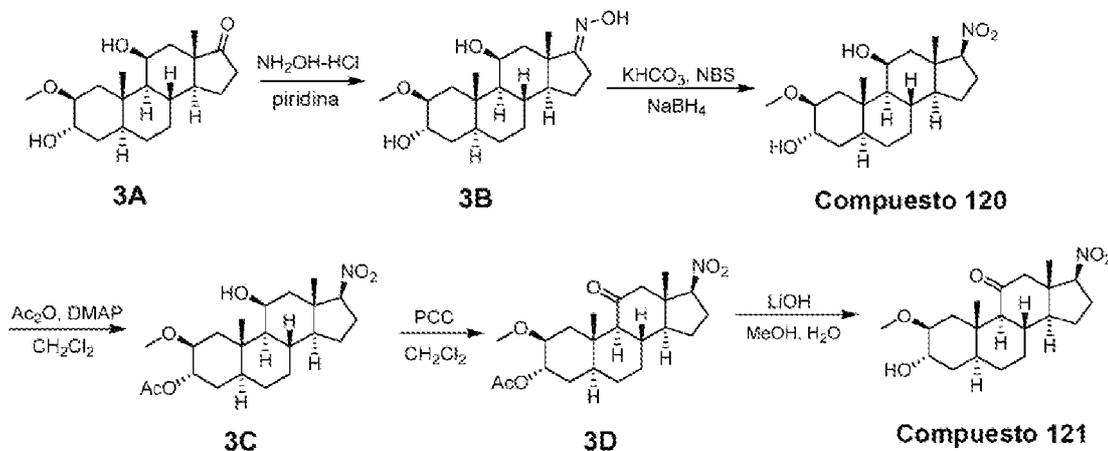
10 Etapa 1: Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (178 mg, 2,58 mmol) a 2A (300 mg, 0,86 mmol) en piridina anhidra (3 ml). La solución se dejó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua lentamente y se precipitó el sólido blanquecino. El sólido se filtró y se evaporó hasta la sequedad. Se recogió 2B (200 mg, 64 %). Se utilizó para la siguiente etapa aso sin purificación.

RMN de ^1H : (400 MHz, metanol- d_4) δ 3,83-3,80 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 2,44-2,43 (m, 3H), 1,95-1,11 (m, 12H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 1H), 0,88-0,81 (m, 1H).

15 Etapa 2: Se añadió una solución de K_2CO_3 (330 mg, 3,3 mmol) en H_2O (3 ml) a una solución de NBS (290 mg, 1,65 mmol) en dioxano (2 ml). La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió gota a gota 2B (200 mg, 0,55 mmol) en dioxano (3 ml). Rápidamente se desarrolló un color verde pálido y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió NaBH_4 (146,3 mg, 3,85 mmol) en porciones. Se observó una gran evolución de gas y la reacción se dejó en agitación durante toda la noche, calentándose gradualmente hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se reunieron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto 119 (73 mg, 35 %) en forma de un sólido blanquecino.

25 RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4,33-4,30 (m, 1H), 3,96-3,95 (m, 1H), 3,71-3,31 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 5H), 1,54-1,10 (m, 9H), 1,08 (s, 3H), 0,98-0,91 (m, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,79-0,76 (m, 1H).

Ejemplo 104. Síntesis de los Compuestos 120 y 121



30 La síntesis de 3A se describe en el documento WO 2015/010054.

Etapa 1: Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (509 mg, 7,32 mmol) a 2A (800 mg, 2,38 mmol) en piridina anhidra (5 ml). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml) y H_2O (40 ml). La fase orgánica se lavó con HCl (80 ml, 0,5 M), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para obtener el producto bruto 3B (700 mg, 84 %) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 2: Se añadió una solución de K_2CO_3 (1,20 g, 11,96 mmol) en H_2O (8 ml) a una solución de NBS (1,05 g, 5,97 mmol) en dioxano (3 ml). La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió gota a gota 2B (700 mg, 1,99 mmol) en dioxano (3 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió $NaBH_4$ (529,34 mg, 13,93 mmol) en porciones. Se observó una gran evolución de gas y la reacción se dejó en agitación durante toda la noche, calentándose gradualmente hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se reunieron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto 120 (400 mg, 55 %) en forma de un sólido blanquecino.

RMN de 1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,41-4,33 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,36-3,35 (m, 4H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,89-1,53 (m, 4H), 1,51-1,20 (m, 8H), 1,17-1,10 (m, 4H), 1,09-1,07 (m, 1H), 1,10-0,94 (m, 4H), 0,83-0,79 (m, 1H).

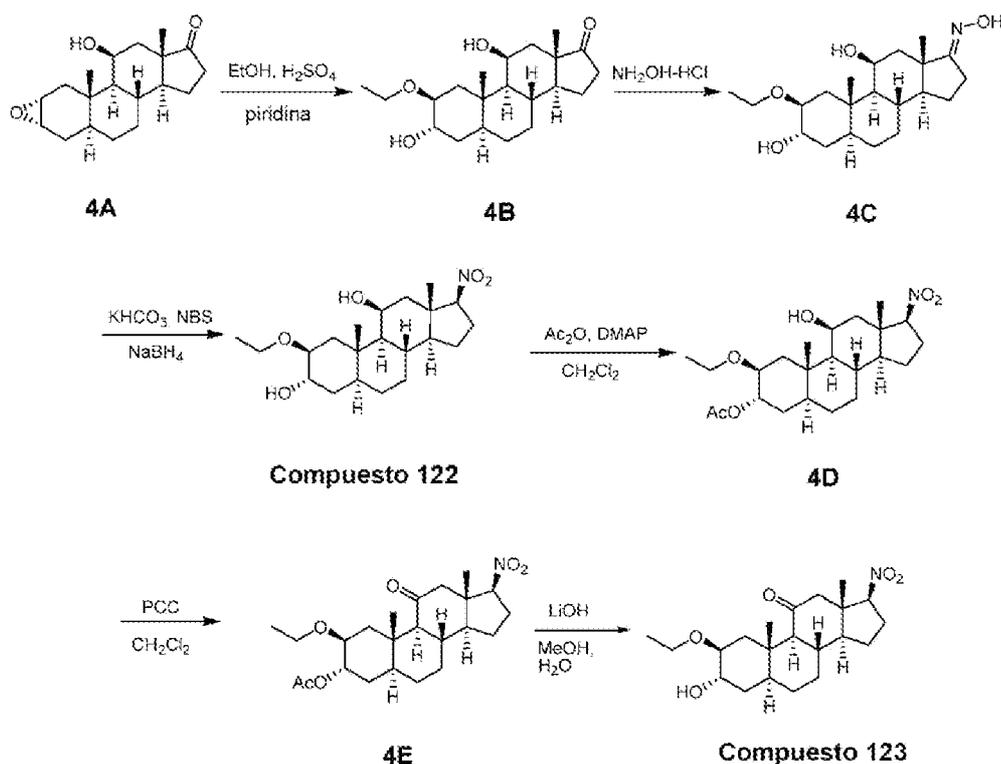
Etapa 3: A una solución agitada del compuesto 120 (250 mg, 0,68 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió Ac_2O (69,54 mg, 0,68 mmol) y DMAP (17 mg, 0,14 mmol). A continuación, se añadió Et_3N (137,5 mg, 1,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto bruto 3C (200 mg, 80 %), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4: A una solución agitada de 3C (200 mg, 0,49 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se le añadió PCC (211 mg, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener 3D (130 mg, 65 %) en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 5: A una solución agitada de 3D (130 mg, 0,32 mmol) en MeOH (3 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió LiOH (60,8 mg, 1,60 mmol). La mezcla se agitó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas. Se eliminó el disolvente, el residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para obtener el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto 121 (41 mg, 18 %) en forma de un sólido blanquecino.

RMN de 1H : (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,57-4,52 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 3,93-3,92 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,28-3,27 (m, 1H), 2,78-2,74 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 6H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,33-1,20 (m, 3H), 1,18-1,10 (m, 5H), 0,68 (s, 3H).

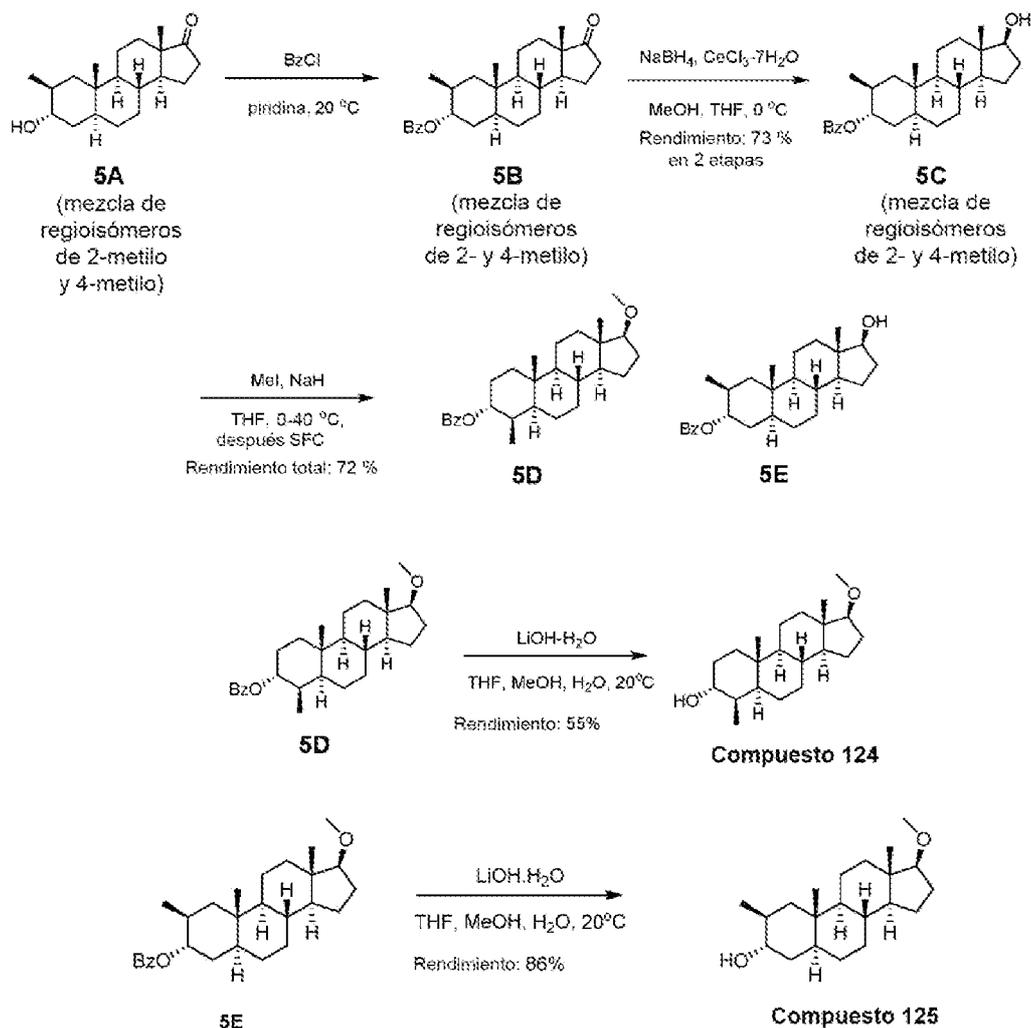
Ejemplo 105. Síntesis de los Compuestos 5 y 6



La síntesis de 4A se describe en el documento WO 2015/010054.

- 5 Etapa 1: Una solución de 4A (2,0 g, 6,57 mmol) en EtOH (20 ml) se trató con 5 gotas de H₂SO₄ humeante a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso (10 ml). La solución resultante se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 6:1) para obtener 4B (800 mg, 35 %) en forma de un sólido blanquecino.
- RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4,44-4,41 (m, 1H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,45-3,454 (m, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,09-1,83 (m, 7H), 1,61-1,58 (m, 3H), 1,45-1,20 (m, 14H), 1,18-1,12 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 1,06-1,02 (m, 1H), 0,83-0,80 (m, 1H).
- 10 Etapa 2: Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (458 mg, 6,60 mmol) a 4B (770 mg, 2,20 mmol) en piridina anhidra (5 ml). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml) y H₂O (80 ml). La fase orgánica se lavó con HCl (80 ml, 0,5 M), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el producto bruto 4C (720 mg, 90 %) en forma de un sólido blanquecino.
- 15 Etapa 3: Se añadió una solución de K₂CO₃ (1,15 g, 11,5 mmol) en H₂O (5 ml) a una solución de NBS (1,0 g, 5,73 mmol) en dioxano (3 ml). La suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió gota a gota 4C (700 mg, 1,91 mmol) en dioxano (3 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió NaBH₄ (508,46 mg, 13,37 mmol) en porciones. Se observó una gran evolución de gas y la reacción se dejó en agitación durante toda la noche, calentándose gradualmente hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se reunieron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto 5 (350 mg, 48 %) en forma de un sólido blanquecino.
- 20 RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4,41-4,40 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,89-1,70 (m, 4H), 1,54-1,19 (m, 8H), 1,18-1,15 (m, 7H), 1,12-1,10 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 4H), 0,83-0,79 (m, 1H).
- 25 Etapa 4: A una solución agitada del compuesto 122 (350 mg, 0,92 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió Ac₂O (93,6 mg, 0,92 mmol) y DMAP (22,5 mg, 0,18 mmol). A continuación, se añadió Et₃N (196,2 mg, 1,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener 4D bruto (147 mg, 38 %), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.
- 30 Etapa 5: A una solución agitada de 3C (110 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió PCC (112 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener 4E (88 mg, 81 %) en forma de un sólido blanquecino.
- 35 RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4,92-4,90 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,70 (m, 5H), 1,51-1,20 (m, 6H), 1,18-1,15 (m, 6H), 1,104-1,00 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,68 (s, 3H).
- 40 Etapa 6: A una solución agitada de 3D (88 mg, 0,21 mmol) en MeOH (2 ml) y H₂O (1 ml) se le añadió LiOH (40 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. Se eliminó el disolvente, el residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto 123 (28 mg, 34 %) en forma de un sólido blanquecino.
- 45 RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 4,57-4,52 (m, 1H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 5H), 1,41-1,36 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 6H), 1,18-1,15 (m, 8H), 1,33-1,20 (m, 3H), 0,90-0,81 (m, 1H), 0,68 (s, 3H).

Ejemplo 106. Síntesis de los Compuestos 124 y 125



La síntesis de 5A se describe en el documento WO 2015/010054.

5 Etapa 1: A una solución de la mezcla 5A (0,6 g, 2 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (0,8 g, 5,7 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió a la mezcla NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener la mezcla 5B (0,9 g, bruta) en forma de un aceite amarillo claro.

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10-8,00 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 5,09-5,00 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,20-1,45 (m, 14H), 1,40-0,75 (m, 15H).

10 A una solución de la mezcla 5B (0,9 g, bruta) en THF (4 ml) y MeOH (6 ml) se le añadió CeCl₃·7H₂O (0,87 g, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadió NaBH₄ (90 mg, 2,4 mmol) en porciones a 0 °C, controlado por TLC. A continuación, se añadió a la mezcla NH₄Cl acuoso y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = de 8:1 a 5:1) para obtener la mezcla 5C (0,6 g, 73 % en 2 etapas) en forma de un sólido blanquecino.

15 RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08-8,00 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,08-4,98 (m, 1H), 3,64 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,20-0,65 (m, 31H).

20 Etapa 2: A una suspensión de NaH (120 mg, al 60 %, 3 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución de la mezcla 5D (0,6 g, 1,5 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió MeI (850 mg, 6 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 5 horas. A continuación, la mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 40:1). A continuación, la mezcla se sometió a SFC para obtener 5D (350 mg) y 5E (100 mg, rendimiento total: 72 %) en forma de sólidos blanquecinos.

RMN de ^1H (5D): (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20-8,08 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 5,08-5,00 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,20-1,40 (m, 13H), 1,37-0,70 (m, 17H).

RMN de ^1H (5E): (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20-8,08 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 5,10-5,04 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,08-1,15 (m, 16H), 1,07-0,70 (m, 14H).

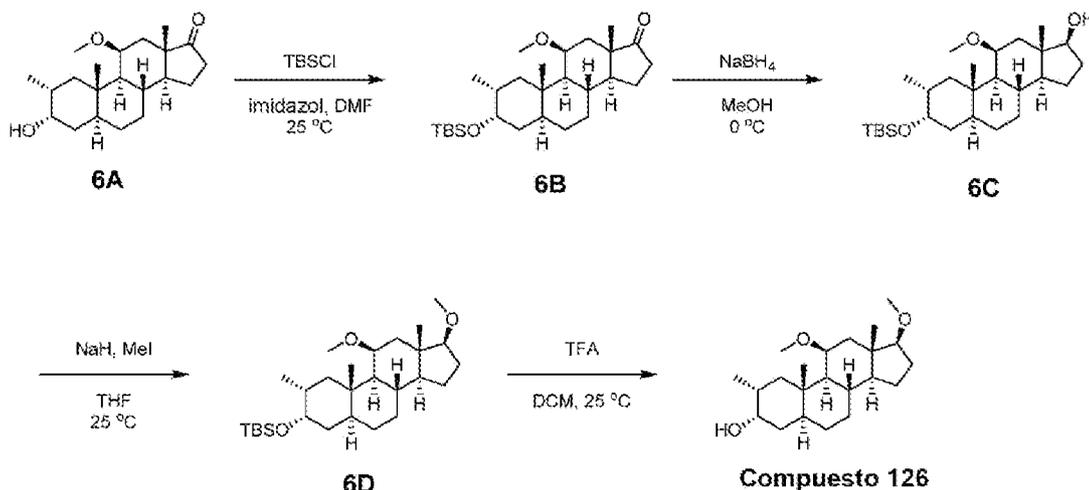
- 5 Etapa 3a: A una solución de 5D (150 mg, 0,35 mmol) en THF (4 ml) se le añadió MeOH (2 ml) y una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,3 g, 7 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 días. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto 124 (61 mg, 55 %) en forma de un sólido blanquecino.

- 10 RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 3,80-3,75 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,05-1,09 (m, 19H), 0,95-0,83 (m, 8H), 0,77-0,67 (m, 4H).

Etapa 3b: A una solución de 5E (300 mg, 0,7 mmol) en THF (4 ml) se le añadió MeOH (2 ml) y una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,3 g, 7 mmol) en agua (1 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 días. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto 125 (189 mg, 86 %) en forma de un sólido.

- 15 RMN de ^1H (ST-400-135): (400 MHz, CDCl_3) δ 3,75-3,65 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,05-1,84 (m, 3H), 1,75-1,08 (m, 16H), 1,05-0,82 (m, 8H), 0,76-0,64 (m, 4H).

Ejemplo 107. Síntesis del compuesto 126



La síntesis de 6A se describe en el documento WO 2015/010054.

- 20 Etapa 1: A una solución de 6A (0,3 g, 0,9 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió imidazol (0,18 g, 2,7 mmol) y TBSCl (0,27 g, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. A la mezcla se le añadió agua y se extrajo con éter de petróleo/acetato de etilo (8:1). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener 6B (0,4 g, cuantitativo) en forma de un aceite.

- 25 RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 3,78-3,68 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 4H), 1,70-0,70 (m, 32H), 0,13 (s, 6H).

Etapa 2: A una disolución de 6B (0,4 g, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y MeOH (4 ml) se le añadió NaBH_4 (0,08 g, 2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió NH_4Cl (ac.). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica reunida se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener 6C (0,5 g, producto bruto) en forma de un sólido blanquecino.

- 30 RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 3,75-3,55 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 6H), 1,50-1,08 (m, 9H), 0,98-0,85 (m, 22H), 0,11 (s, 6H).

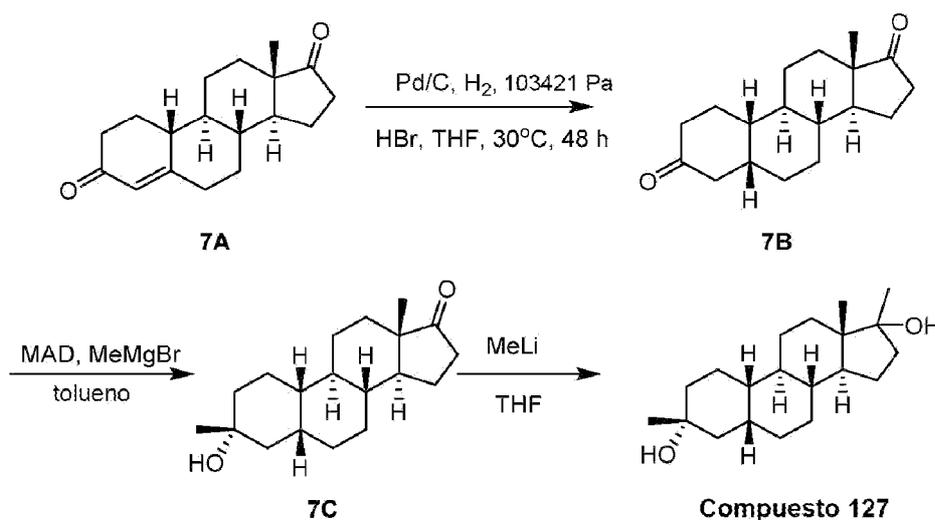
- 35 Etapa 3: A una disolución de 6C (0,5 g, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió NaH (0,2 g, al 60 %, 5 mmol) a 15 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla MeI (1,4 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. A continuación, se añadió a la mezcla NH_4Cl (ac.) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 6D (0,5 g, bruto) en forma de un sólido blanquecino.

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 3,75-3,62 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 3H), 1,50-0,75 (m, 32H), 0,14 (s, 6H).

5 Etapa 4: A una solución de 6D (0,5 g, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió CF_3COOH (0,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. A continuación, se añadió a la mezcla NaHCO_3 (ac.). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1) para obtener el compuesto 125 (119 mg, 37 % en 3 etapas) en forma de un sólido blanquecino.

RMN de ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 3,83-3,75 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 3H), 1,65-1,10 (m, 12H), 1,05-0,90 (m, 11H), 0,83-0,75 (m, 1H).

10 Ejemplo 108. Síntesis del compuesto 127



15 Etapa 1: A una disolución de 7A (50 g, 146 mmol) y Pd/C (2,5 g, paladio al 10 % sobre carbono, humedecido con agua al 50 %) en THF (500 ml) se le añadió ácido bromhídrico concentrado (1,0 ml, al 48 % en agua). La reacción se hidrogenó en 103421 Pa (15 psi) de hidrógeno a 25 °C durante 16 h. La reacción se realizó en paralelo 4 veces. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con THF (1 l \times 3) y DCM (1 l \times 3). El filtrado se concentró al vacío para obtener 7B (196 g, bruto).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,64-2,53 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,30-2,03 (m, 6H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 3H), 1,68-1,48 (m, 5H), 1,47-1,29 (m, 4H), 1,28-1,13 (m, 2H), 0,68 (s, 3H).

20 Etapa 2: A una disolución de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (240 g, 1,08 mol) en tolueno (150 ml) se le añadió gota a gota AlMe_3 (270 ml, 540 mmol, 2 M en tolueno) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota 7B (50 g, 182 mmol) en tolueno (200 ml) a la solución a -70 °C. Tras agitar a -70 °C durante 1 h, se añadió gota a gota MeMgBr (63,6 ml, 190 mmol, 3 M en éter etílico) a -70 °C. La solución resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (200 ml) a -70 °C. Después de agitar a 25 °C durante 0,5 h, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de Celite y el lecho corto se lavó con EtOAc (500 ml). La capa orgánica reunida se separó, se lavó con salmuera (500 ml \times 2) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EP/EtOAc = de 50/1 a 3/1 para obtener 7C (25 g, 47 %) en forma de un sólido blanquecino.

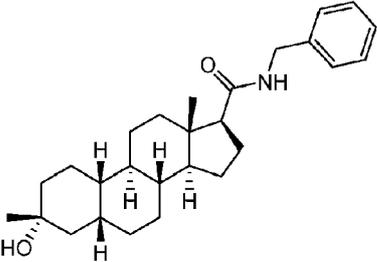
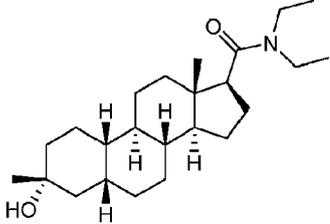
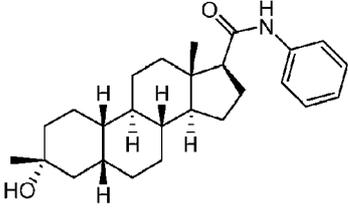
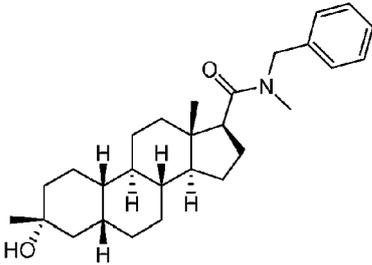
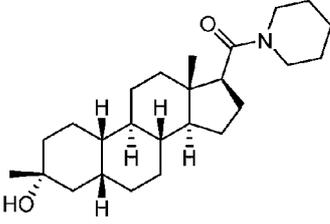
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,47-2,40 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 6H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,54-1,32 (m, 7H), 1,30-1,02 (m, 11H), 0,86 (s, 3H).

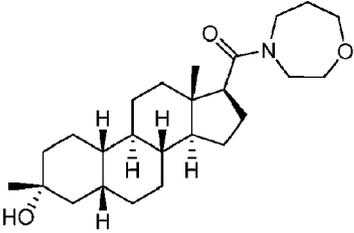
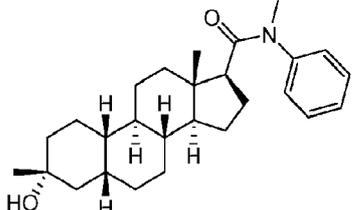
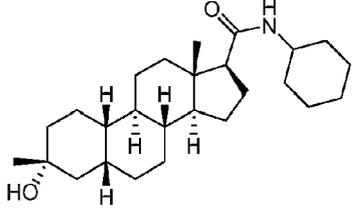
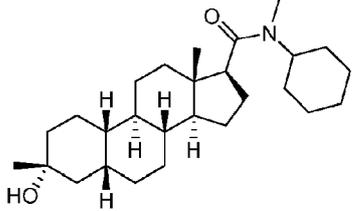
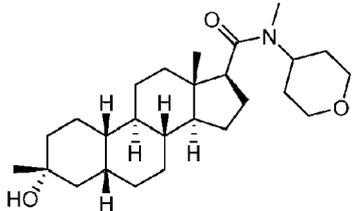
30 Etapa 3: A una disolución de 7C (0,1 g, 0,34 mmol) en THF (5 ml) se le añadió MeLi (4,29 ml, 1,6 M) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h y a 50 °C durante 1 h y se inactivó con NH_4Cl (5 ml, sat.). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener un material bruto, que se purificó mediante columna de gel de sílice (EP/EtOAc = de 4/1 a 3/1) para obtener el compuesto 126 bruto (80 mg) en forma de un sólido blanquecino. El producto bruto se disolvió en MeCN (10 ml) a 50 °C. Se añadió agua (3 ml). La mezcla se concentró al vacío a 15 °C hasta 5 ml y se formó un sólido blanquecino. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con MeCN/agua (5 ml, 1:1) y se secó al vacío para obtener el compuesto 126 (49 mg, rendimiento: 47 %) en forma de un sólido blanquecino.

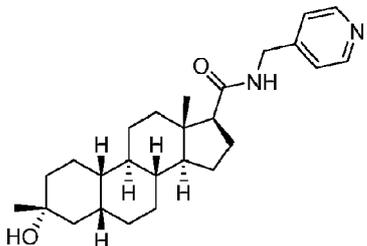
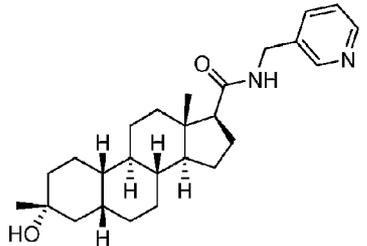
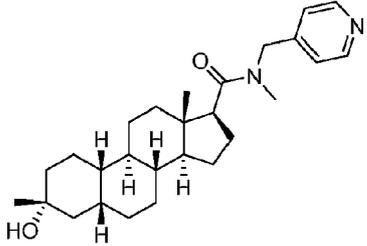
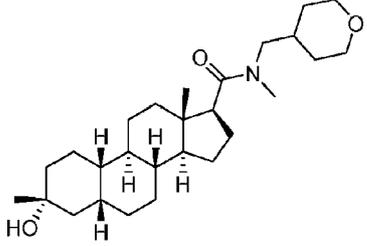
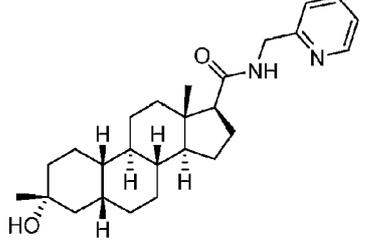
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,90-1,60 (m, 1H), 1,57-1,38 (m, 8H), 1,37-1,18 (m, 13H), 1,17-0,99 (m, 3H), 0,85 (s, 3H).

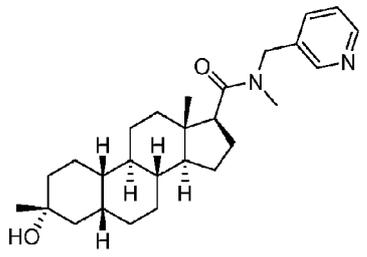
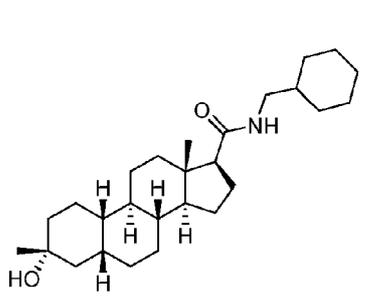
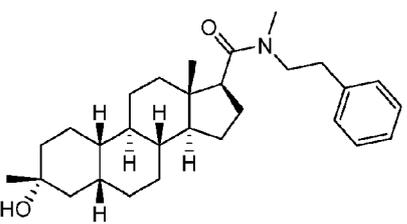
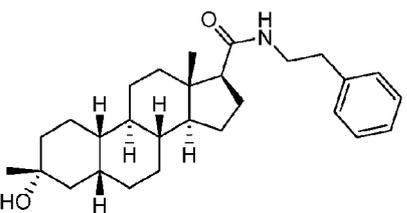
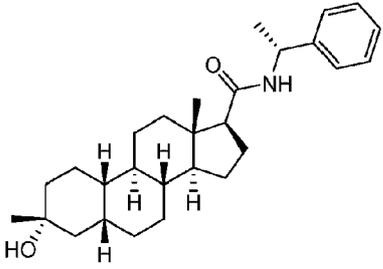
LCMS, Tr = 0,818 min en cromatografía de 2,0 min, 30-90 AB, pureza del 100 %, MS ESI calc. para $C_{20}H_{31}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 271, encontrado 271.

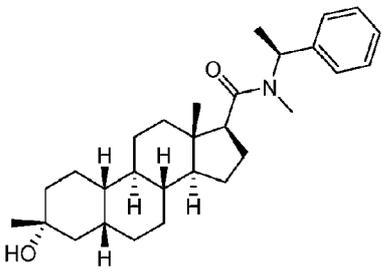
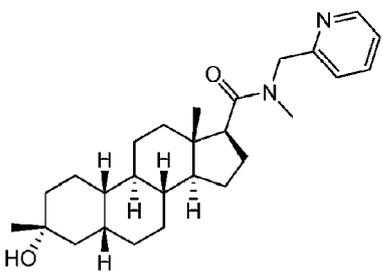
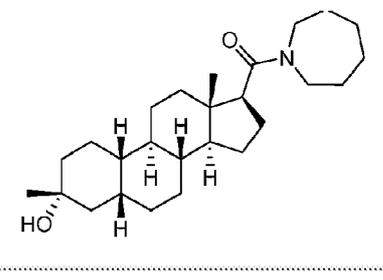
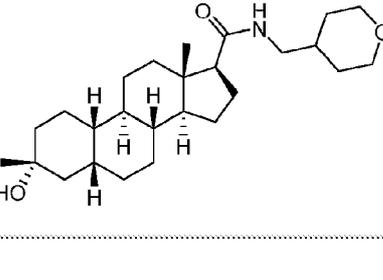
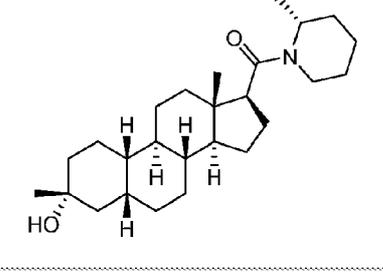
Tabla 2. Datos TBPS

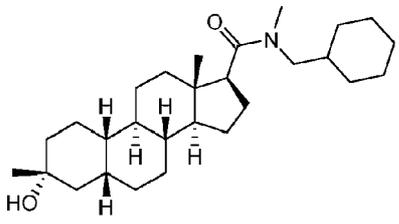
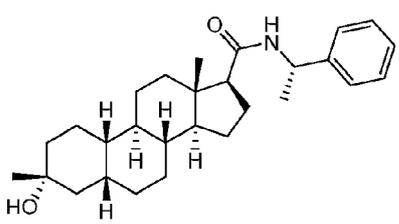
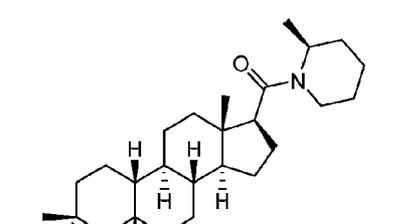
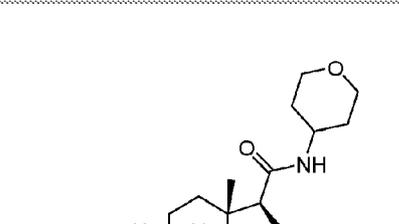
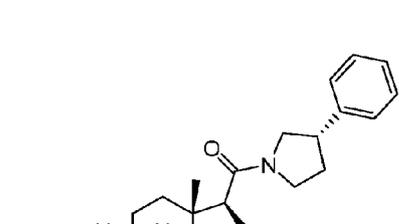
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI_{50} (nM)
	1	C
	2	D
	3	A
	4	B
	5	C

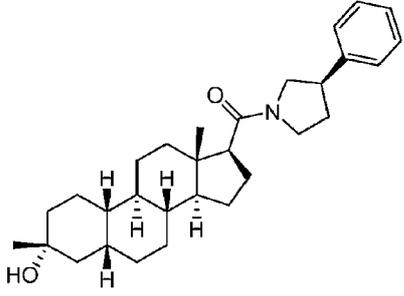
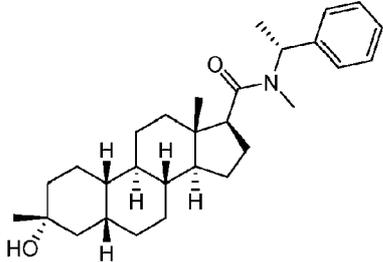
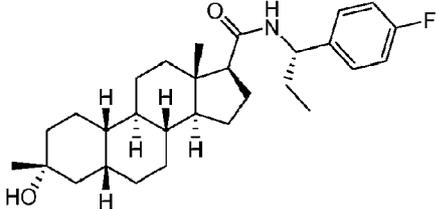
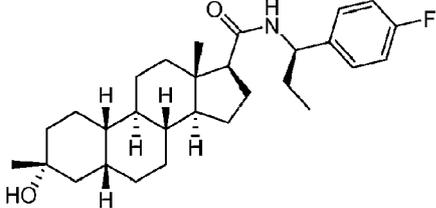
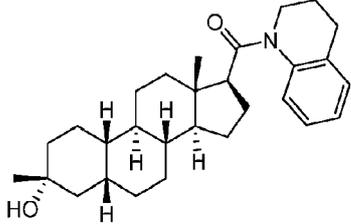
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
	6	E
	7	E
	8	C
	9	D
	10	D
	11	E

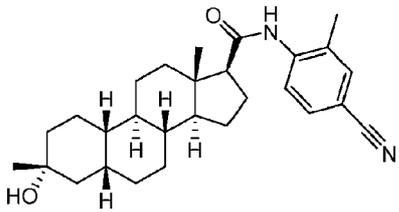
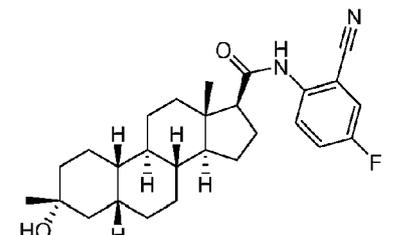
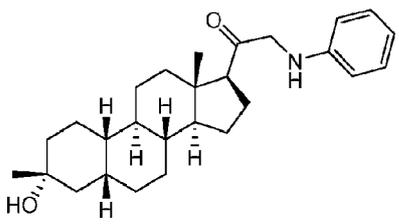
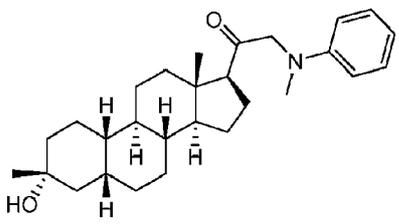
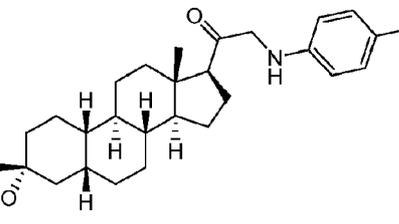
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS Cl ₅₀ (nM)
		
	12	E
	13	D
	14	E
	15	D
	16	D

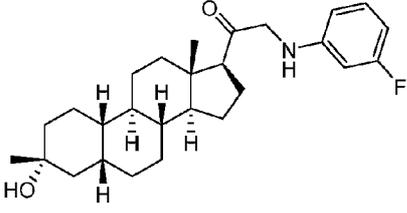
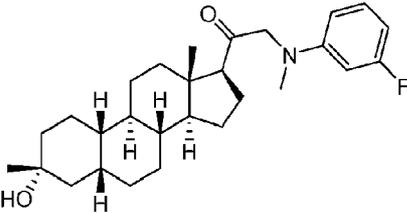
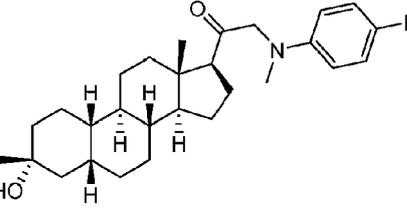
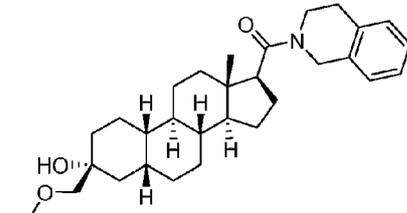
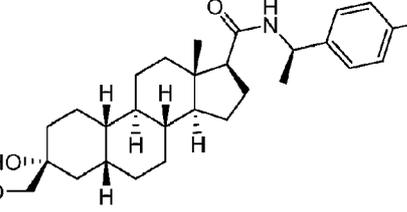
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI_{50} (nM)
		
	17	D
	18	C
	19	D
	20	D
	21	B

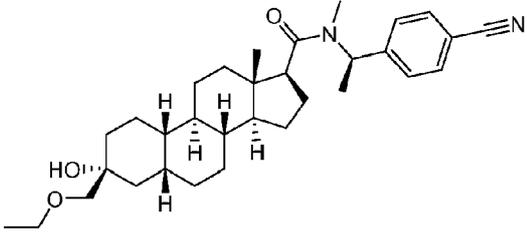
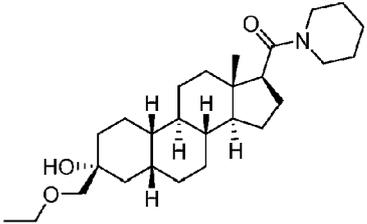
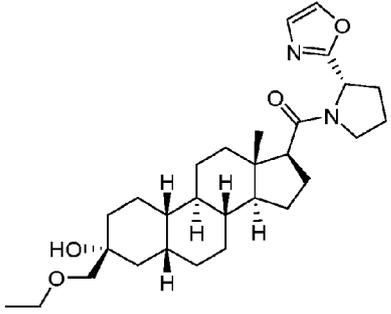
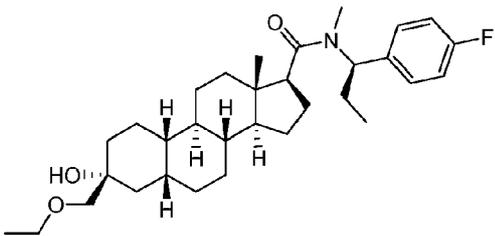
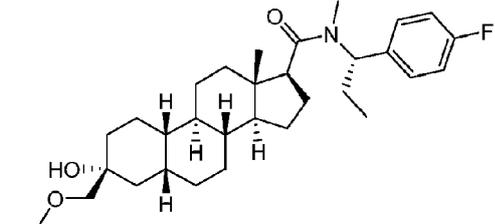
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
		
	22	E
	23	D
	24	E
	25	D
	26	D

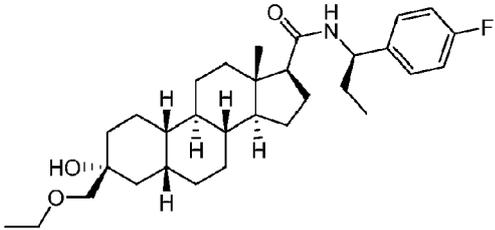
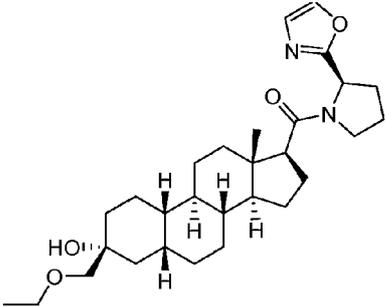
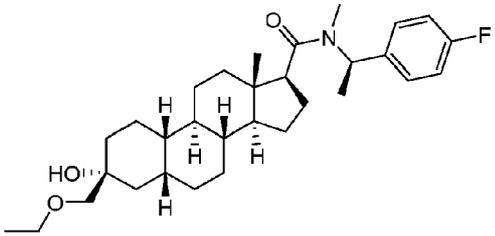
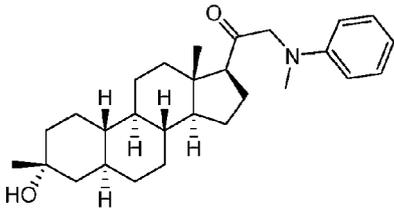
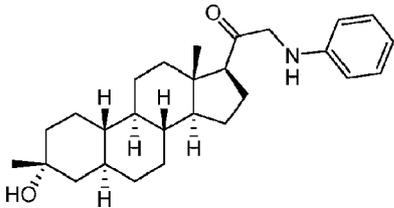
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS Cl ₅₀ (nM)
		
	27	D
	28	D
	29	E
	30	D
	31	C

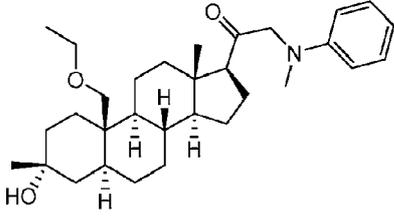
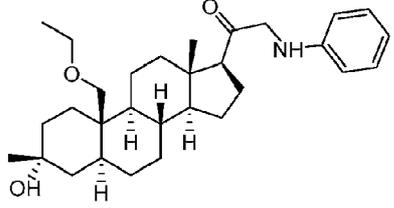
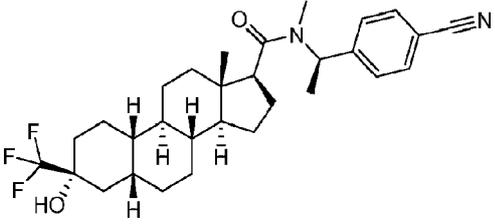
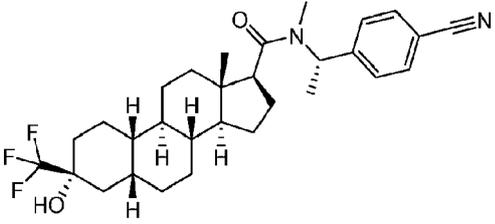
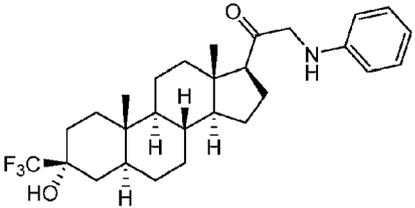
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
		
	32	B
	33	D
	34	D
	35	D
	36	-

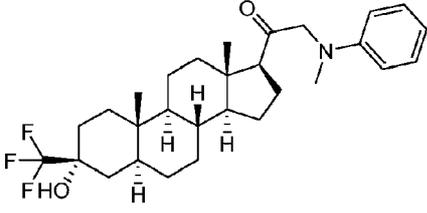
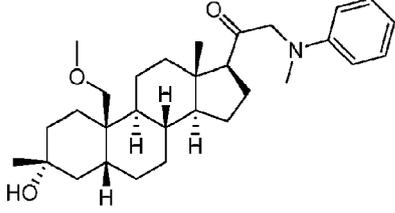
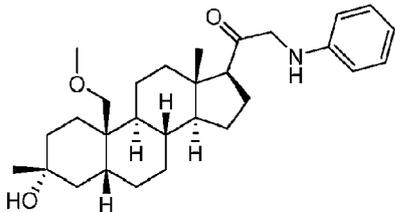
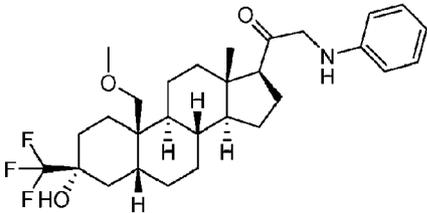
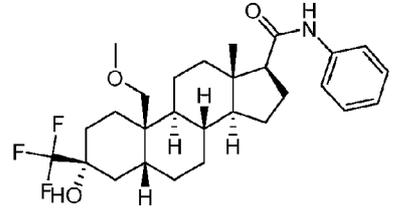
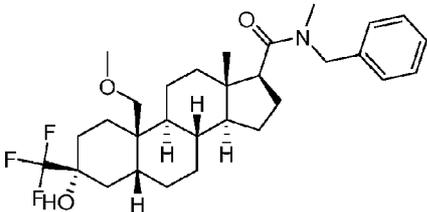
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
		
	37	B
	38	A
	39	C
	40	A
	41	A

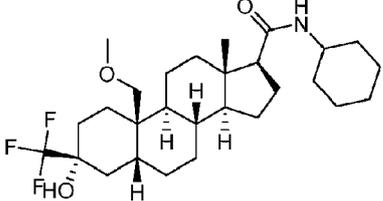
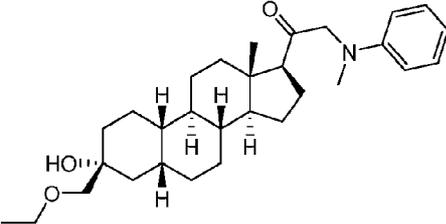
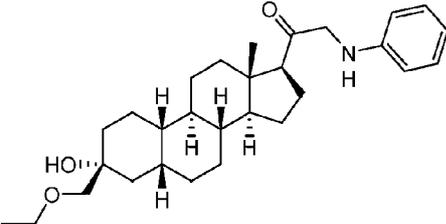
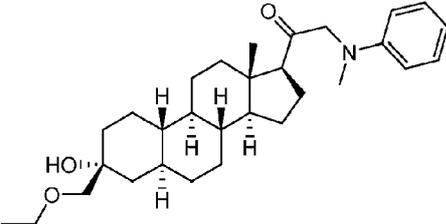
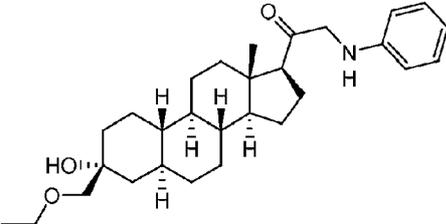
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI_{50} (nM)
		
	42	B
	43	B
	44	C
	48	D
	49	C

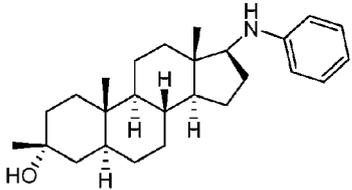
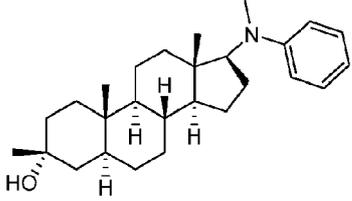
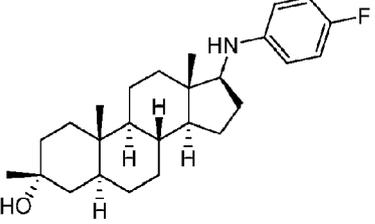
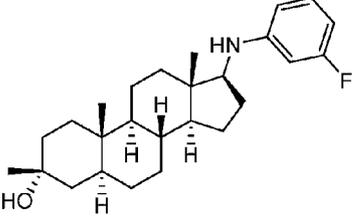
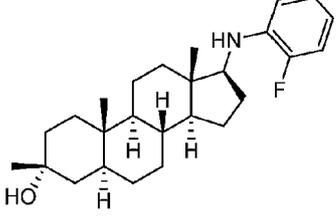
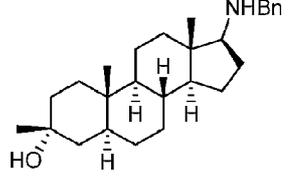
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
		
	50	D
	55	E
	56	D
	57	D
	58	E

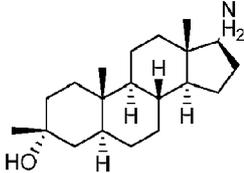
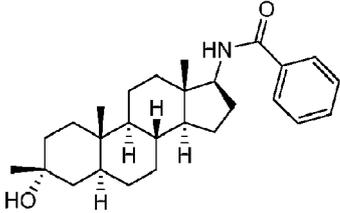
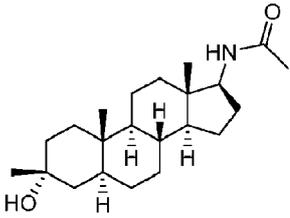
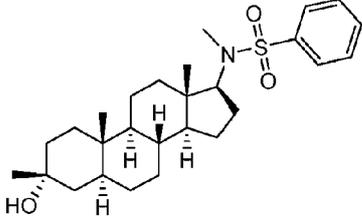
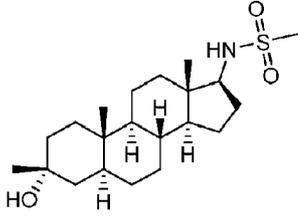
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
		
	60	E
	61	D
	63	D
	64	C
	65	D

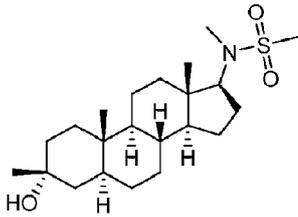
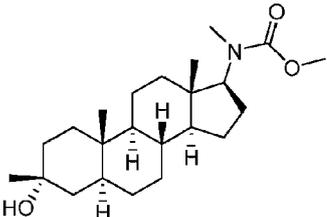
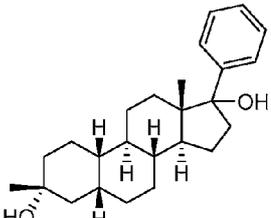
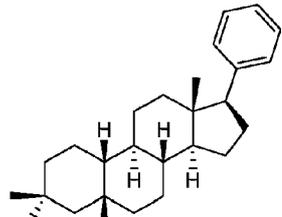
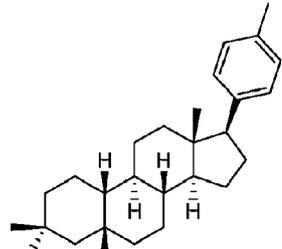
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
		
	66	C
	69	D
	70	D
	73	C
	74	E

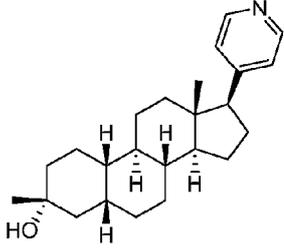
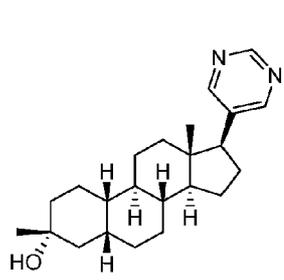
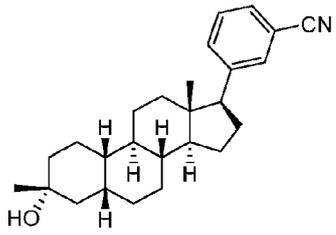
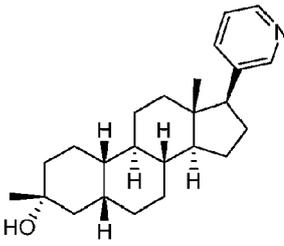
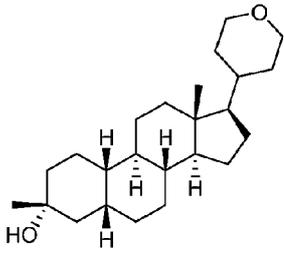
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI_{50} (nM)
		
	75	B
	76	A
	77	B
	78	C
	79	D

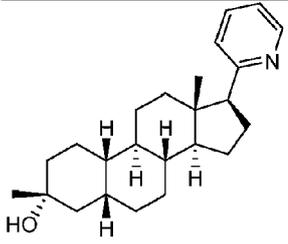
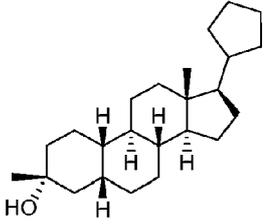
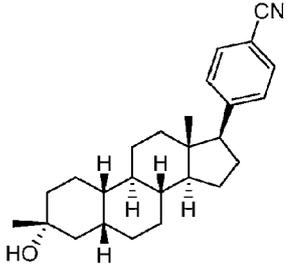
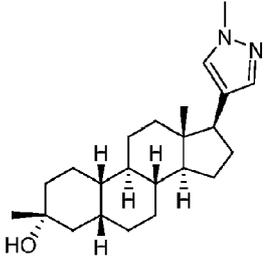
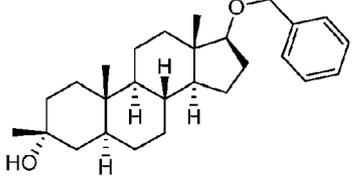
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
	80	E
	83	D
	84	B
	85	E
	86	D
	87	D

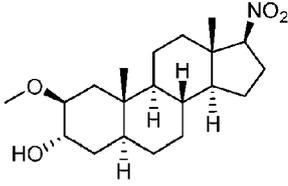
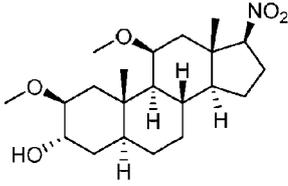
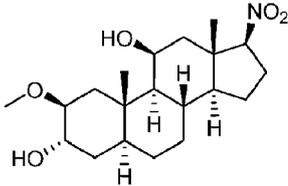
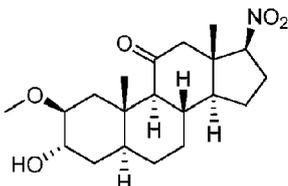
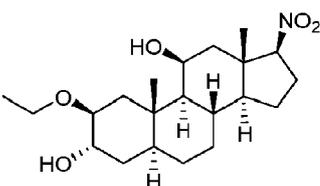
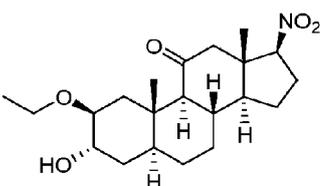
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI_{50} (nM)
		
	88	E
	89	D
	90	D
	91	E
	92	E

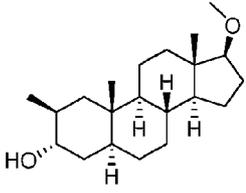
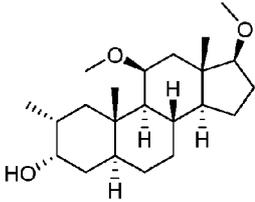
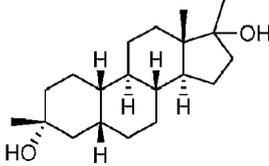
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
	93	E
	94	E
	95	E
	96	E
	97	E
	98	E

Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI_{50} (nM)
 <chem>CN(C)S(=O)(=O)C12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)C[C@@H]3</chem>		
 <chem>CC(=O)N(C)C12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)C[C@@H]3</chem>	99	E
 <chem>Oc1ccc(cc1)C12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)C[C@@H]3</chem>	100	E
 <chem>c1ccc(cc1)C12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)C[C@@H]3</chem>	101	D
 <chem>Cc1ccc(cc1)C12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)C[C@@H]3</chem>	102	D
	103	B

Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
		
	104	C
	105	B
	106	B
	107	E
	108	D

Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI ₅₀ (nM)
 <p>Chemical structure of a steroid with a pyridine ring attached to the D-ring at the C-14 position. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13. The pyridine ring is attached to C-14 via its 2-position.</p>		
 <p>Chemical structure of a steroid with a cyclopentane ring attached to the D-ring at the C-14 position. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13.</p>	109	E
 <p>Chemical structure of a steroid with a 4-cyanophenyl ring attached to the D-ring at the C-14 position. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13.</p>	110	B
 <p>Chemical structure of a steroid with a 4-methyl-1H-imidazole ring attached to the D-ring at the C-14 position. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13.</p>	111	C
 <p>Chemical structure of a steroid with a benzyl ether group attached to the D-ring at the C-14 position. The steroid core has a hydroxyl group at C-3 and methyl groups at C-10 and C-13.</p>	112	E
	118	B

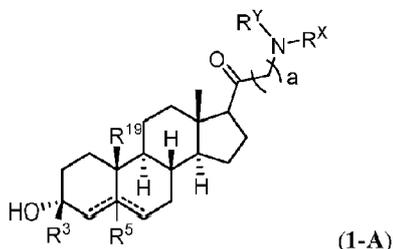
Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS CI_{50} (nM)
		
	119	B
	120	D
	121	D
	122	D
	123	C
	125	B

Estructura del compuesto	Número de compuesto	TBPS Cl_{50} (nM)
		
	125	D
	126	E

En la tabla 2: TBPS: "A" indica una $Cl_{50} < 10$ nM, "B" indica una Cl_{50} de 10 a < 50 nM, "C" indica una Cl_{50} de 50 nM a < 100 nM, "D" indica una Cl_{50} de 100 nM a < 500 nM, y "E" indica una Cl_{50} mayor o igual a 500 nM.

REIVINDICACIONES

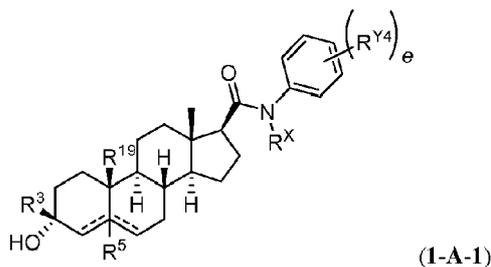
1. Un compuesto de fórmula (1-A):



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

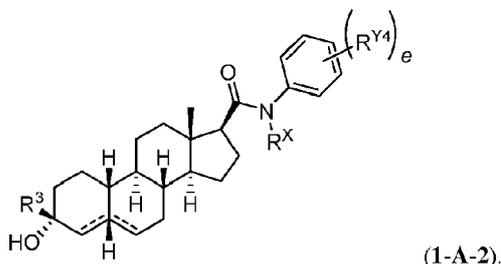
- 5 R^3 es alquilo, alquenoilo, carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo;
 cada uno de R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, arilo o alquilo, o
 R^X y R^Y se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros;
 R^{19} es hidrógeno o alquilo;
 R^5 está ausente o es hidrógeno; y
- 10 --- representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando un --- es un doble enlace, el otro --- es un enlace sencillo y R^5 está ausente;
 a es 0;
 en el que:
- 15 "alquilo" se refiere a un radical opcionalmente sustituido de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;
- "alquenoilo" se refiere a un radical opcionalmente sustituido de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y ningún triple enlace;
- 20 "carbocíclico" se refiere a un radical opcionalmente sustituido de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático;
- "heterocíclico" se refiere a un radical opcionalmente sustituido 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;
- 25 "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o policíclico opcionalmente sustituidos que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos en el sistema de anillo aromático; y
- 30 "heteroarilo" se refiere a un radical opcionalmente sustituido de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o bicíclico 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 de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-1):



en la que cada caso de R^{Y4} es independientemente alquilo, ciano, o halo; y e es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-2):



5 4. El compuesto de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en el que cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$.

5. El compuesto de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en el que e es 3; o en el que e es 1.

6. El compuesto de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en el que R^X es hidrógeno.

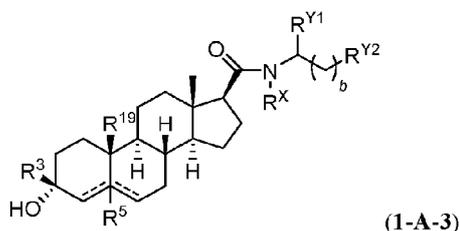
7. El compuesto de la reivindicación 2 o de la reivindicación 3, en el que:

a) cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$, R^X es hidrógeno, y e es 3; o

10 b) cada caso de R^{Y4} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CN$ o $-F$, R^X es hidrógeno, y e es 2.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^{Y4} es $-F$ y e es 1.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-3):

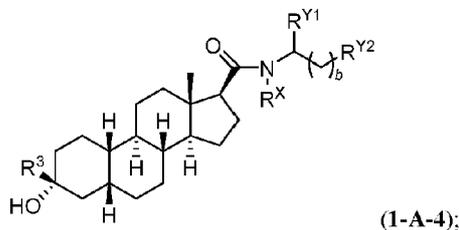


en la que

15 cada uno de R^{Y1} y R^{Y2} es independientemente alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

$b = 0, 1, 2, 3$.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-4):



por ejemplo, en la que:

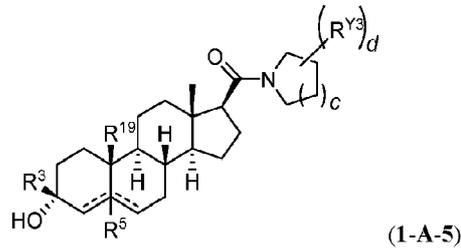
20 a) R^{Y1} es hidrógeno, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o cicloalquilo.

b) R^3 es Me, CF_3 , $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$.

c) R^{Y2} es heterociclilo, arilo o heteroarilo; por ejemplo, en la que R^{Y2} es arilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$ o combinaciones de los mismos o heteroarilo sustituido con 0 a 5 apariciones de $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$; y/o

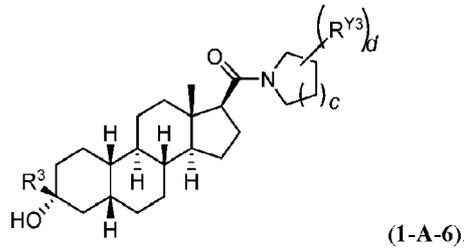
25 d) R^X es hidrógeno, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-5):

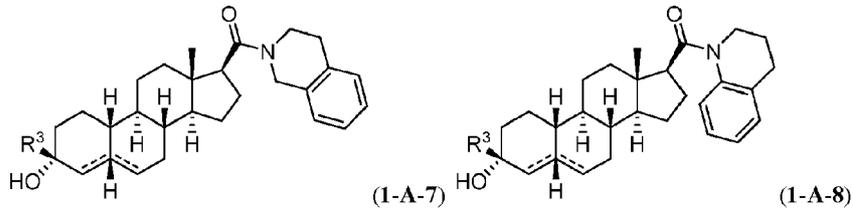


- 5 en la que cada aparición de R^{Y3} es arilo o heteroarilo, dos grupos R^{Y3} se unen para formar un anillo de 6 a 10 miembros;
 c es 0, 1, 2 o 3; y
 d es 0, 1, 2 o 3;

por ejemplo, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-6):

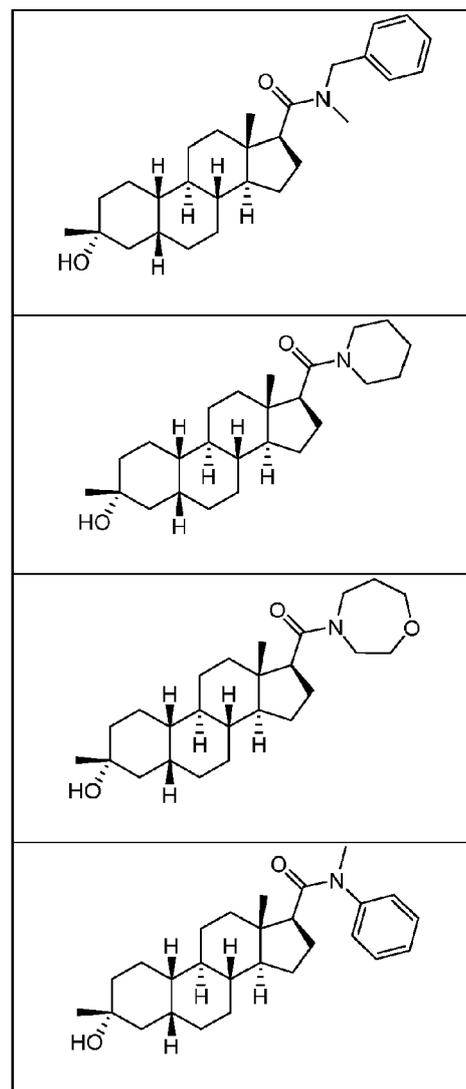
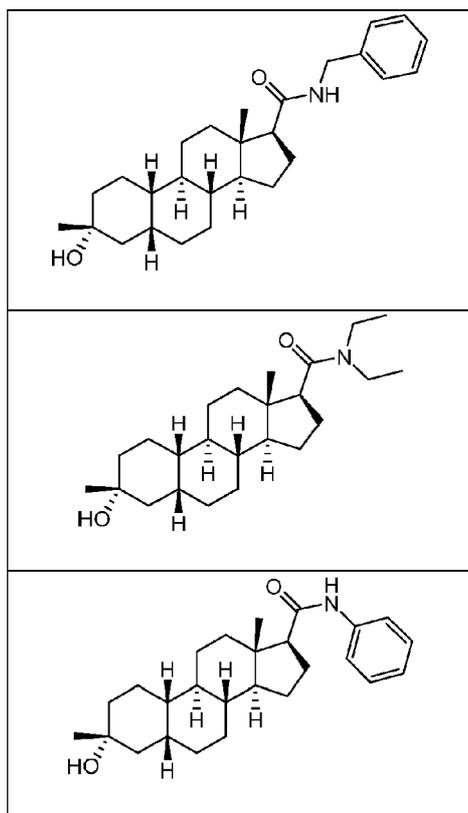


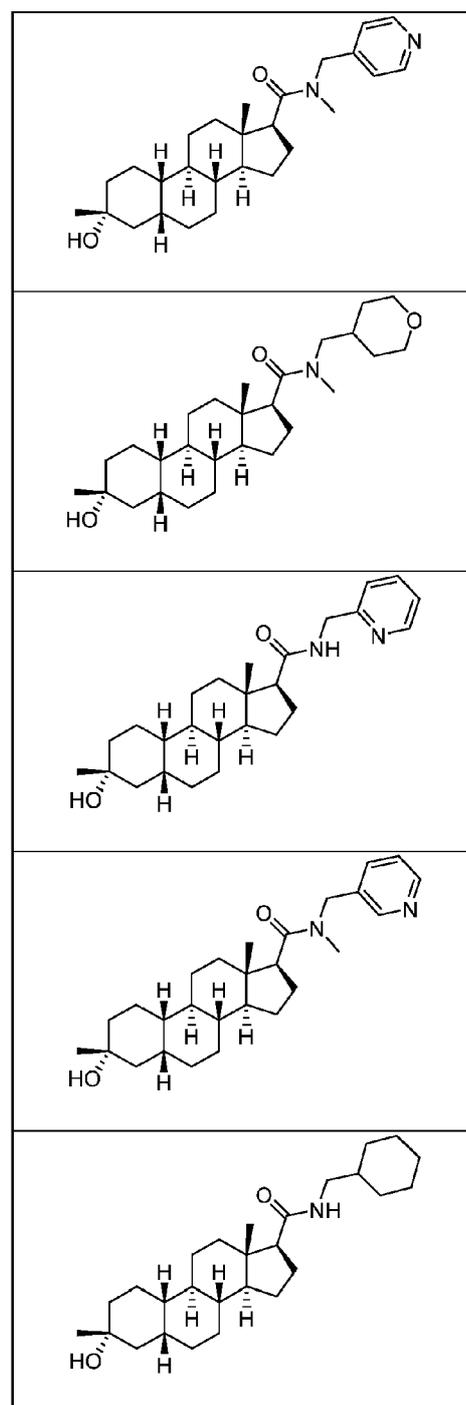
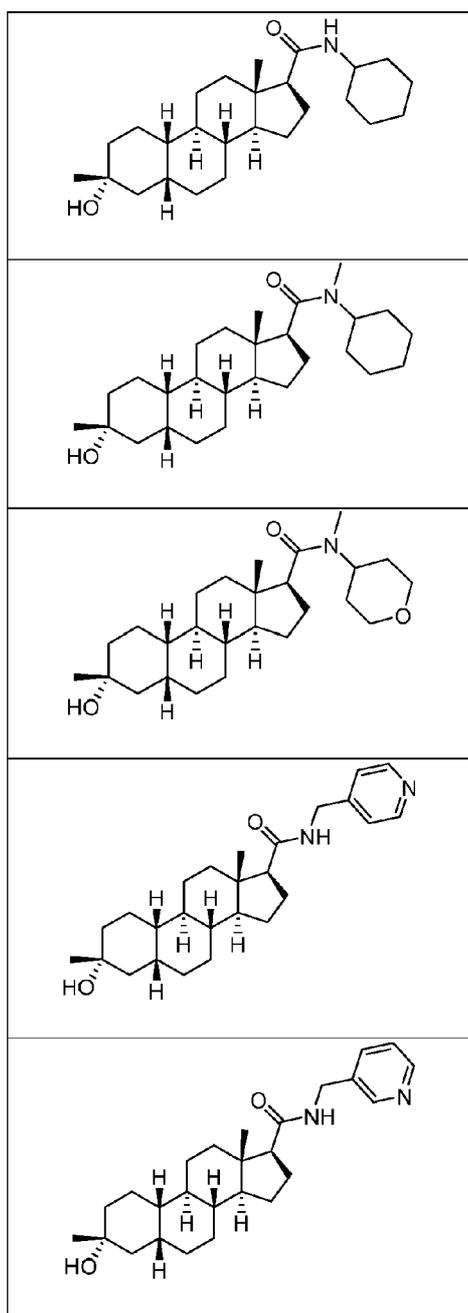
- 10 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (1-A-7) o de fórmula (1-A-8):

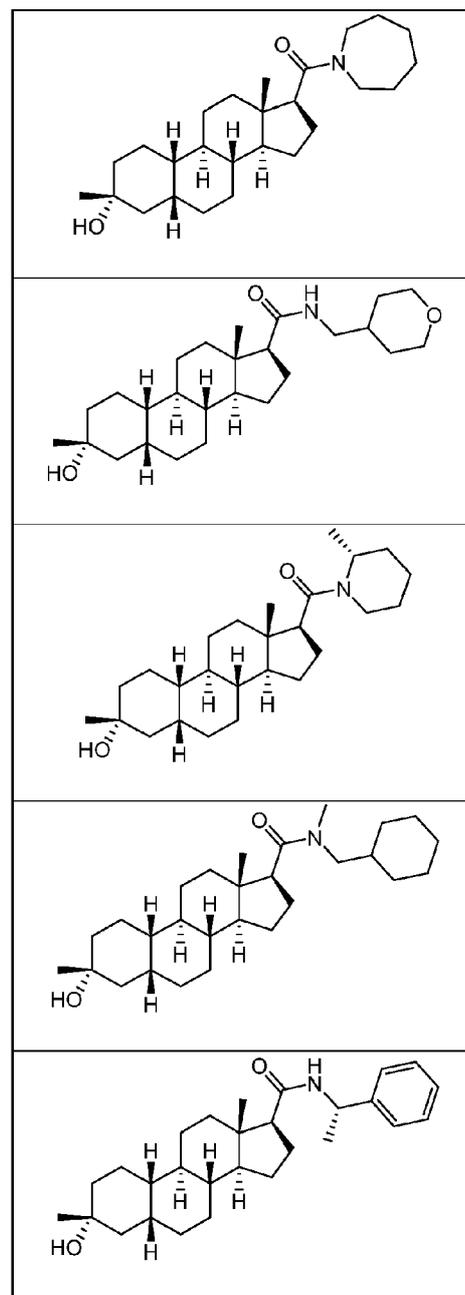
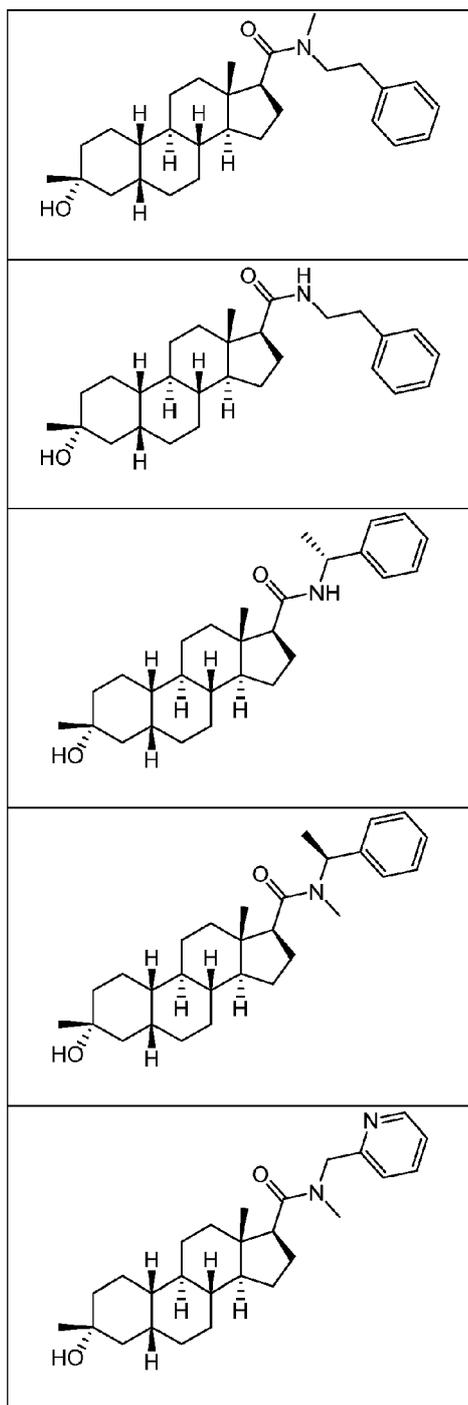


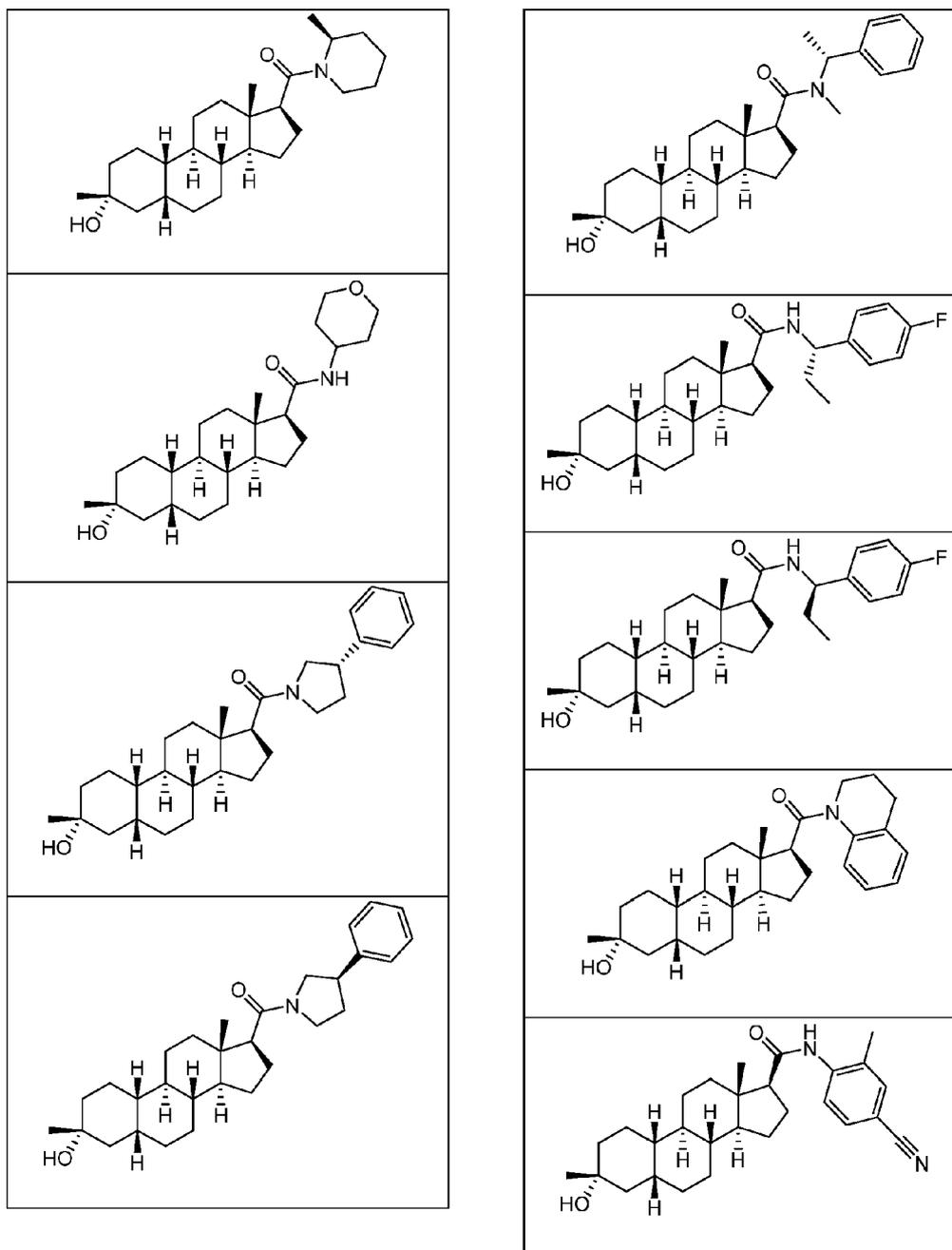
; por ejemplo, en el que R^3 es $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$.

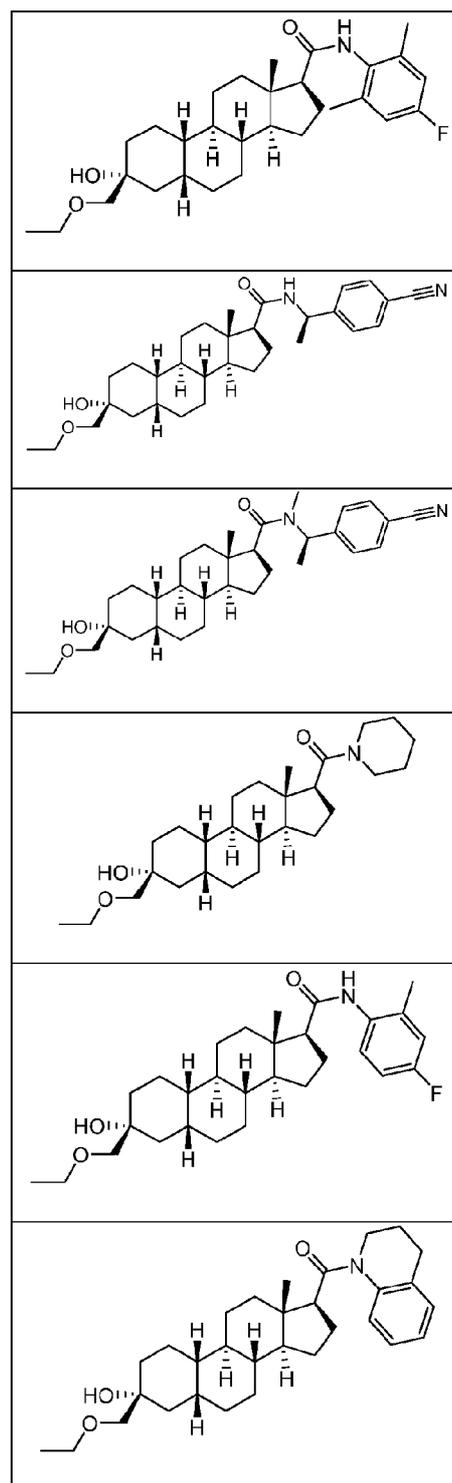
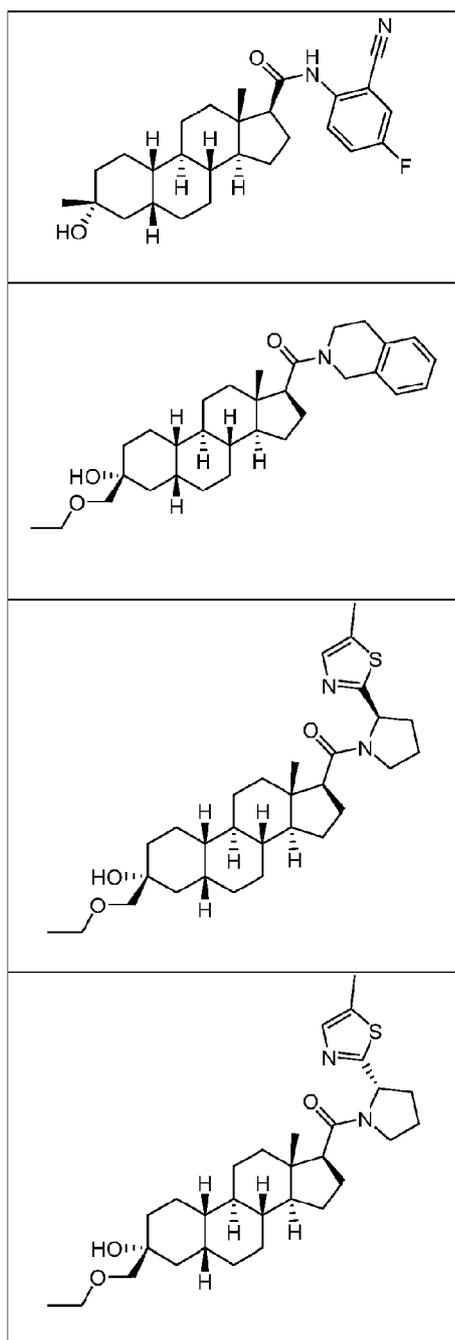
- 15 13. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:

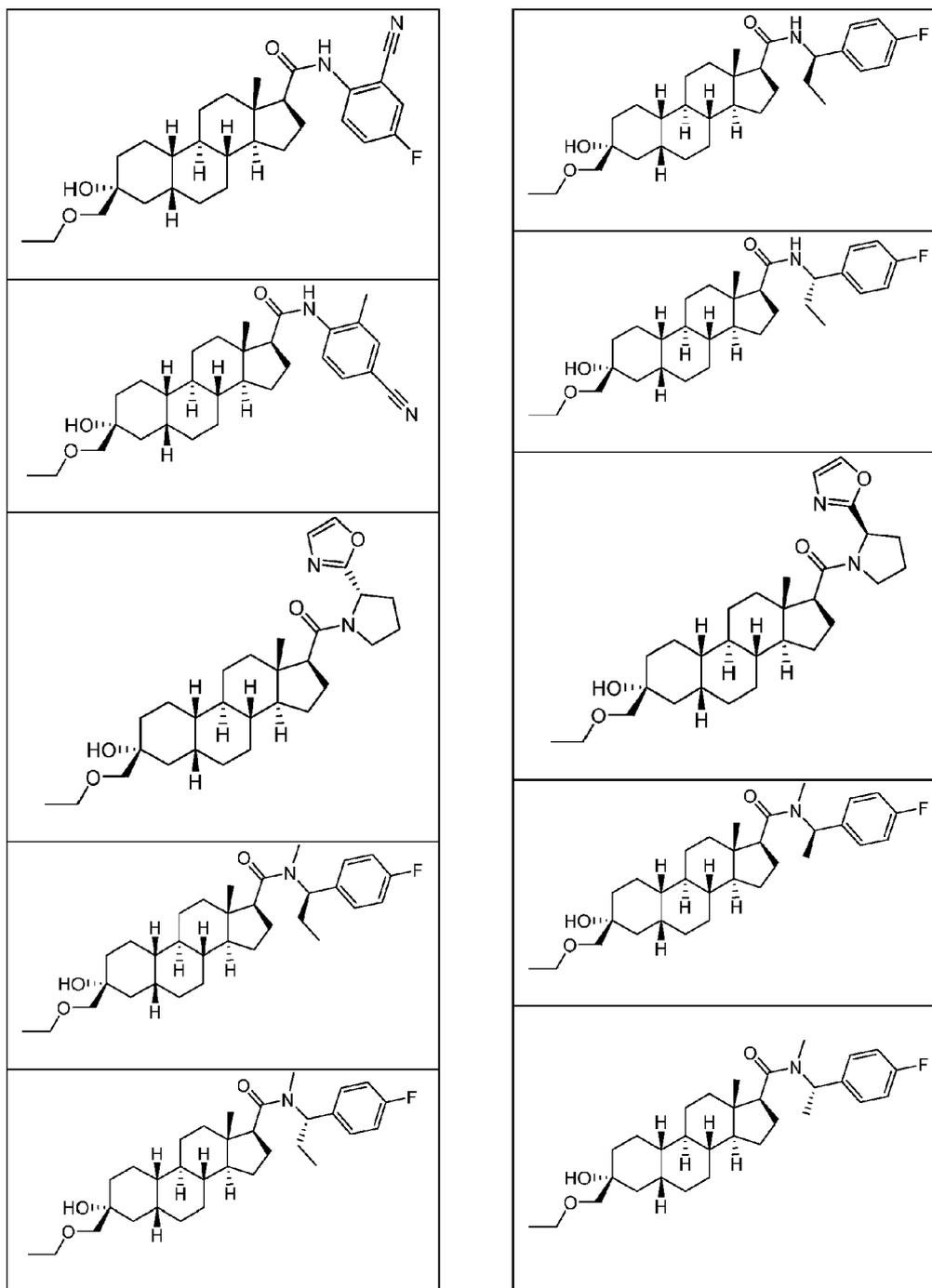


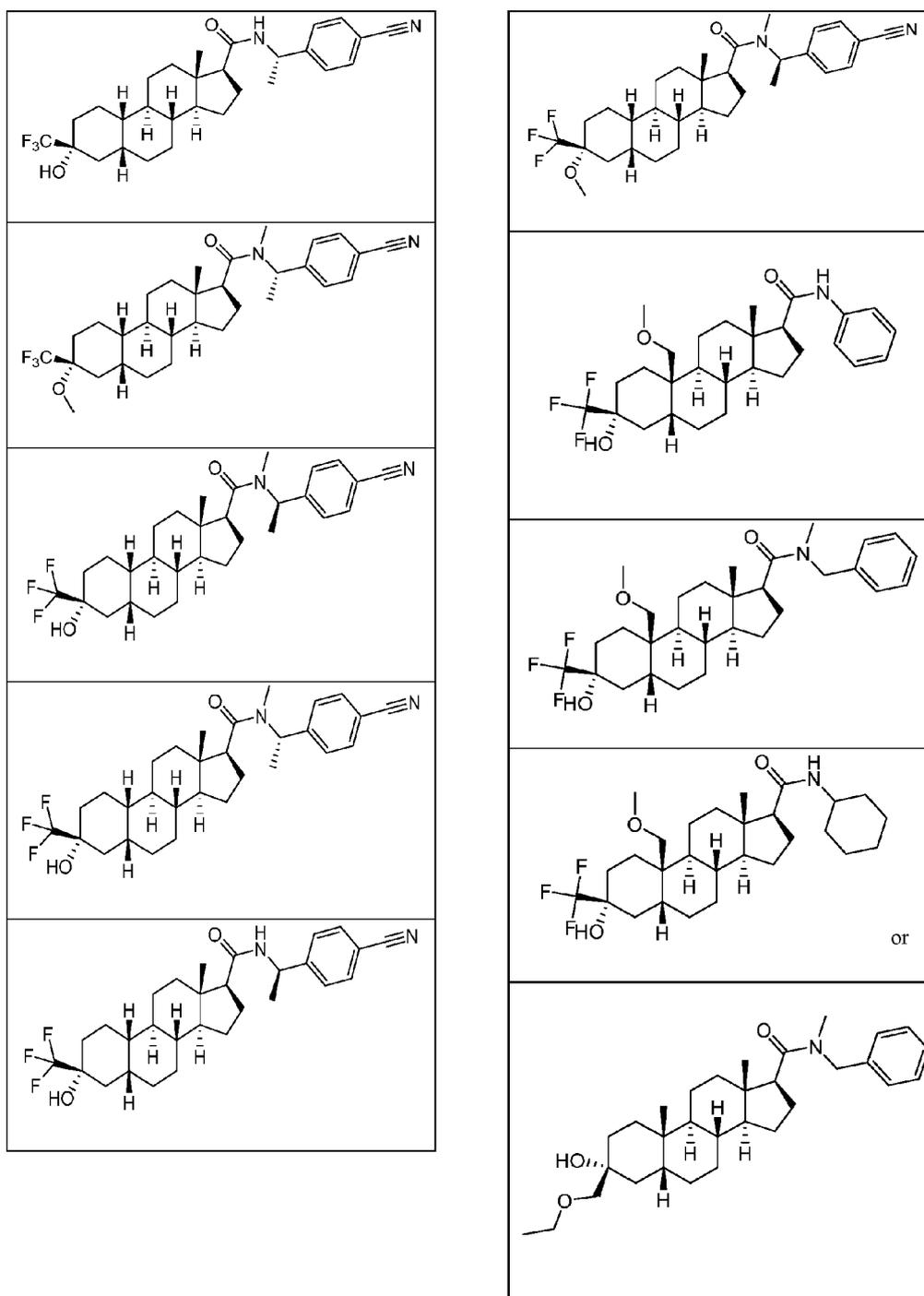




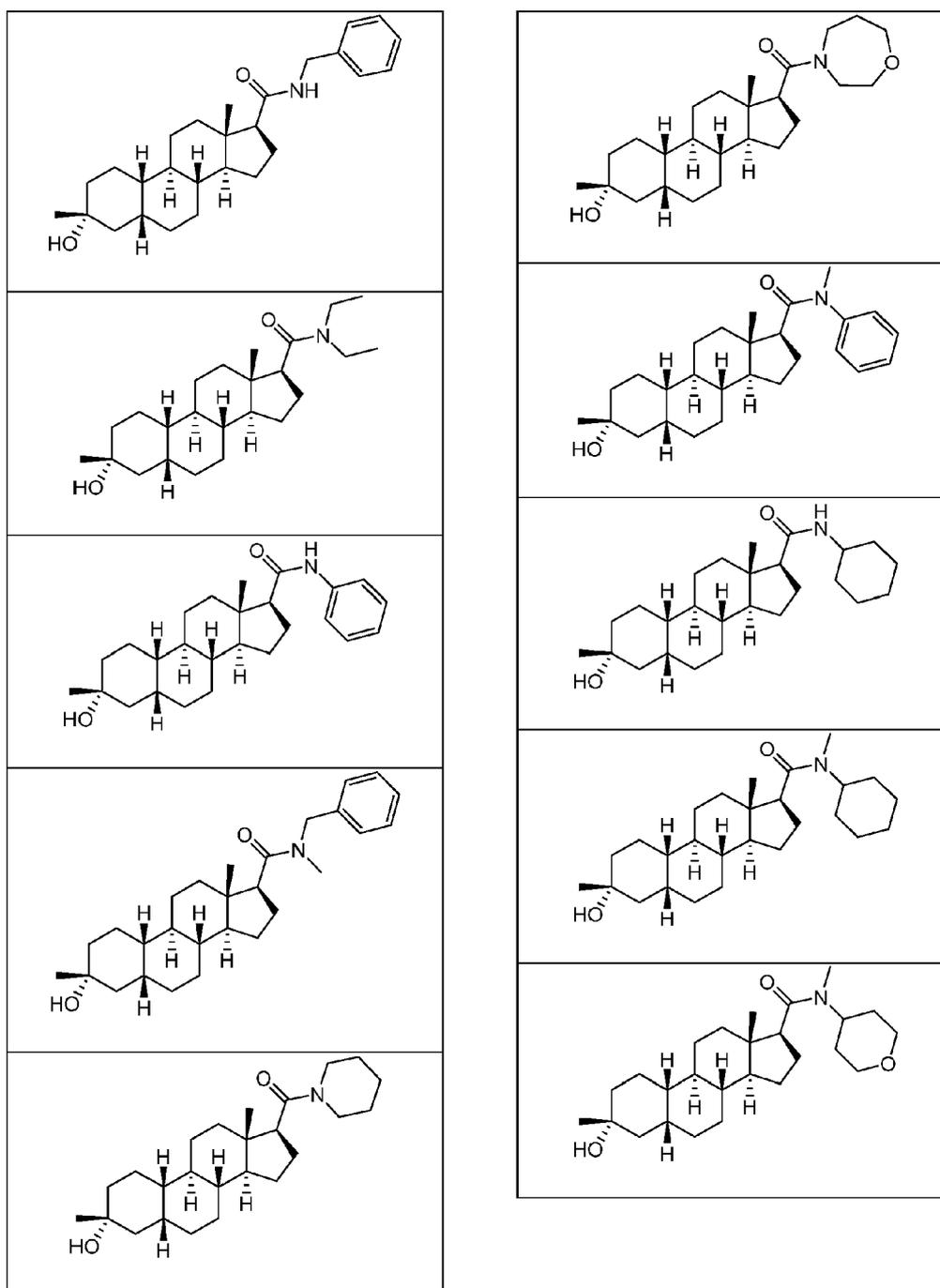


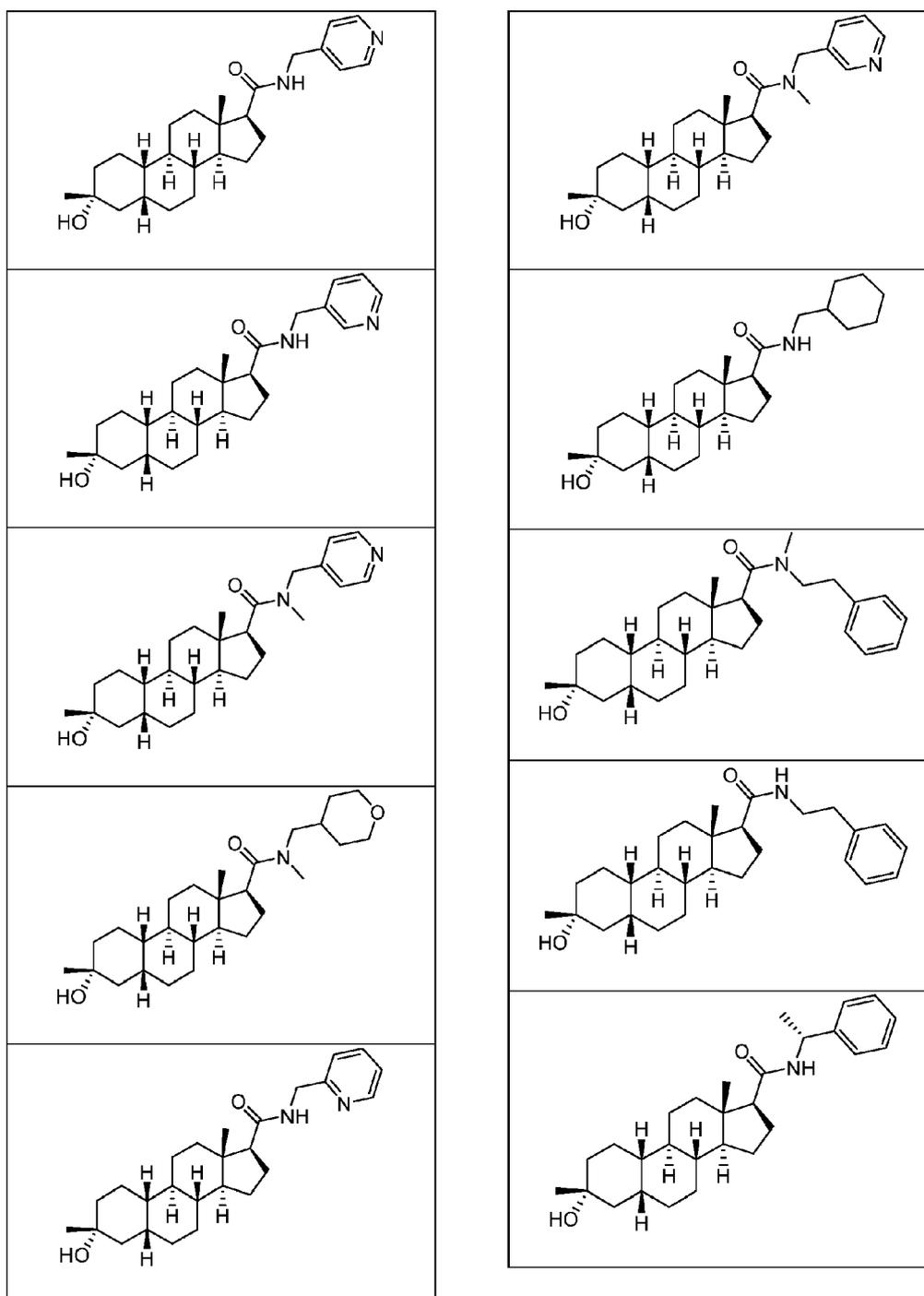


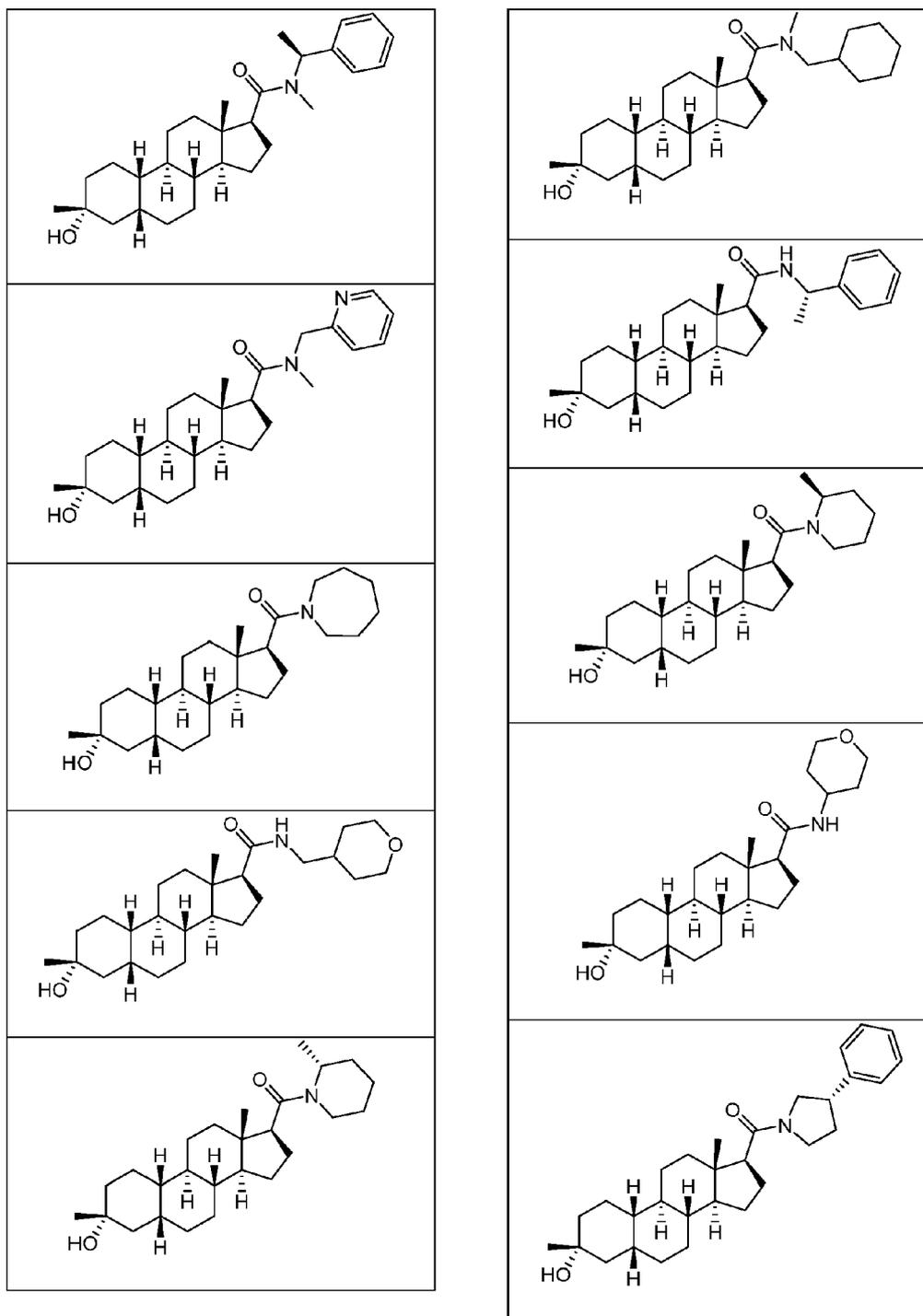


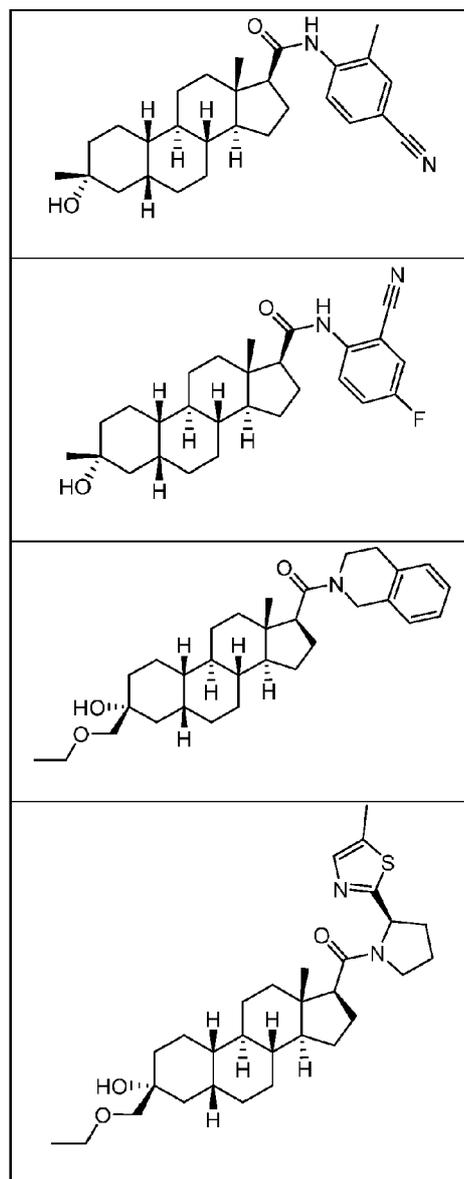
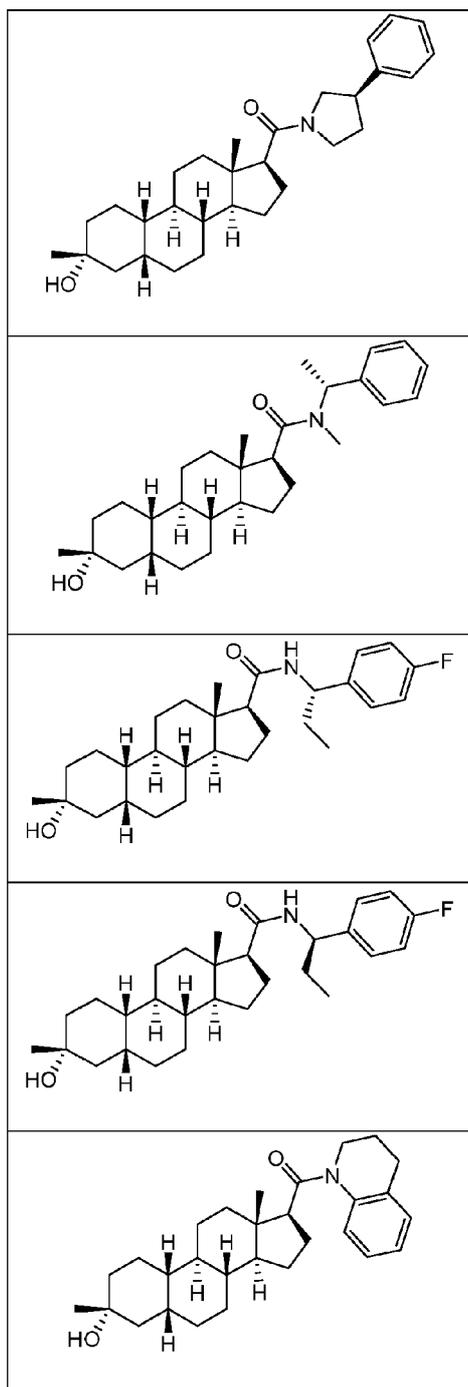


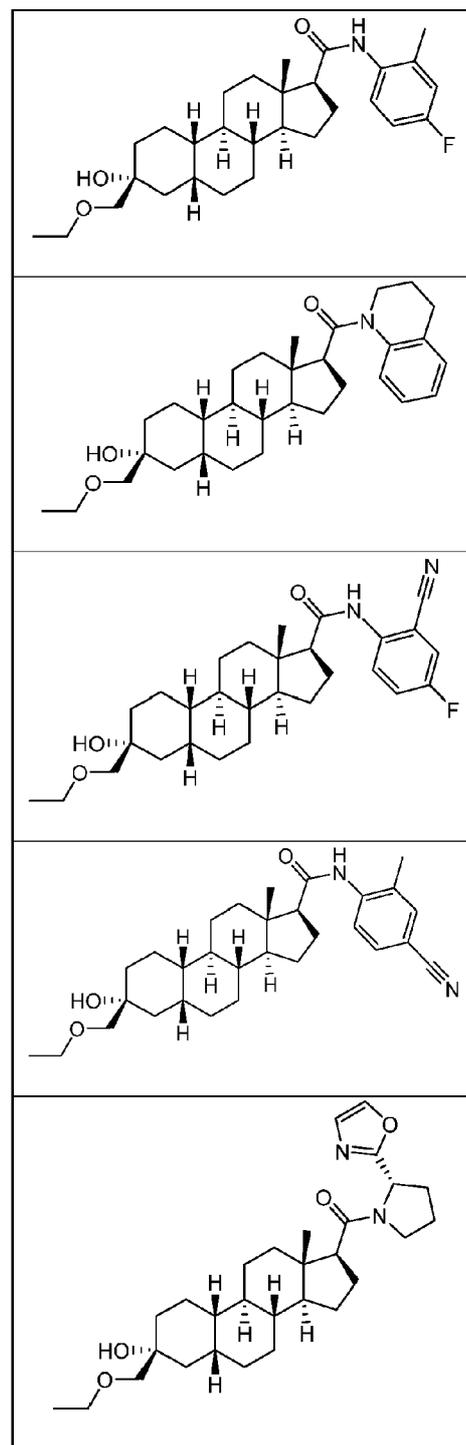
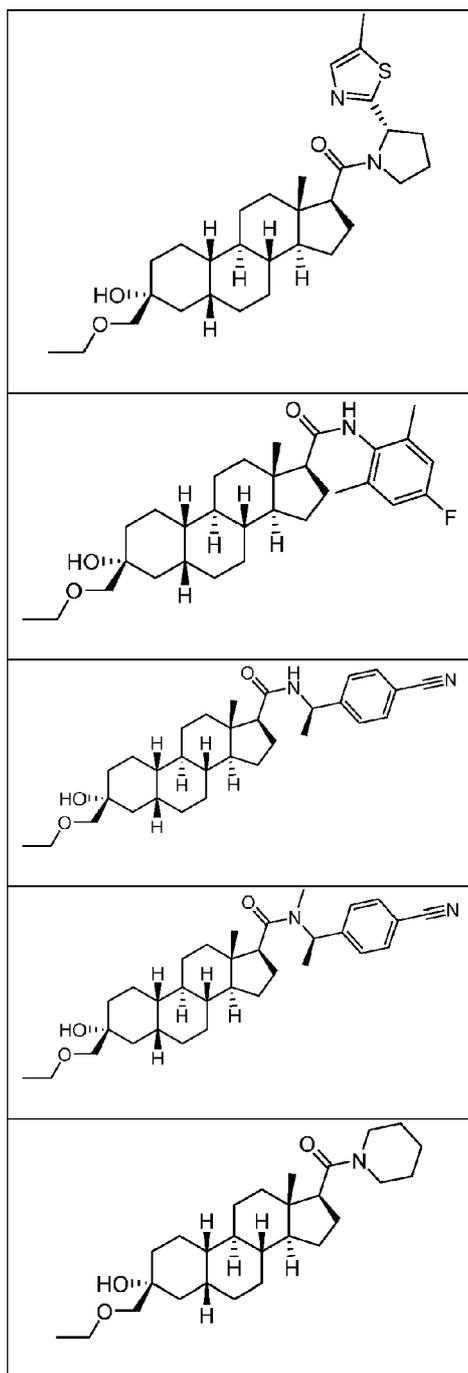
o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula:

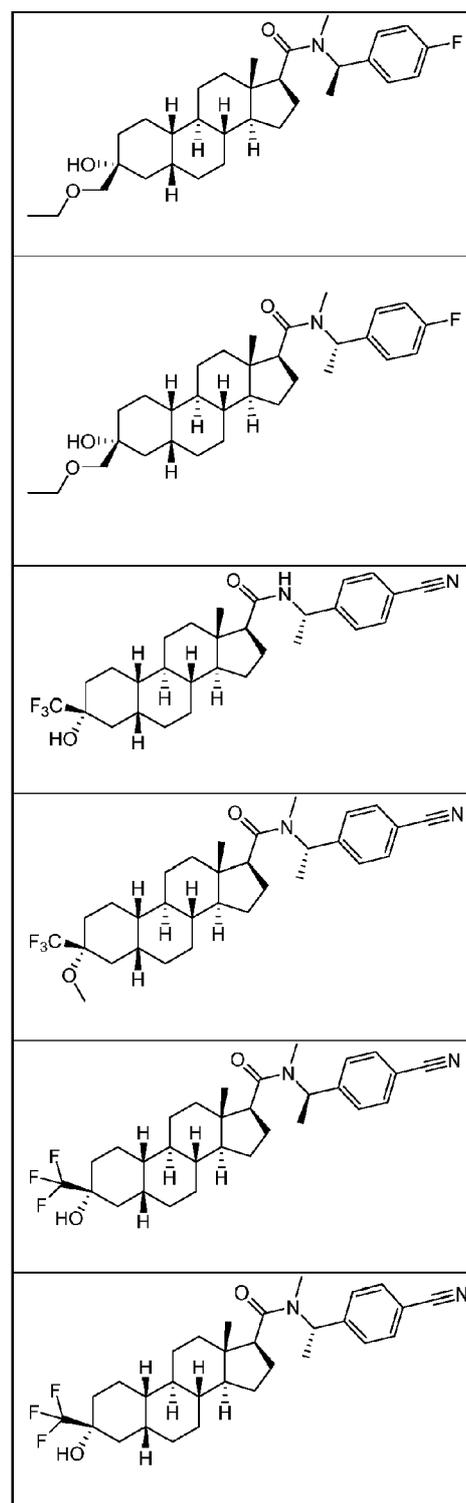
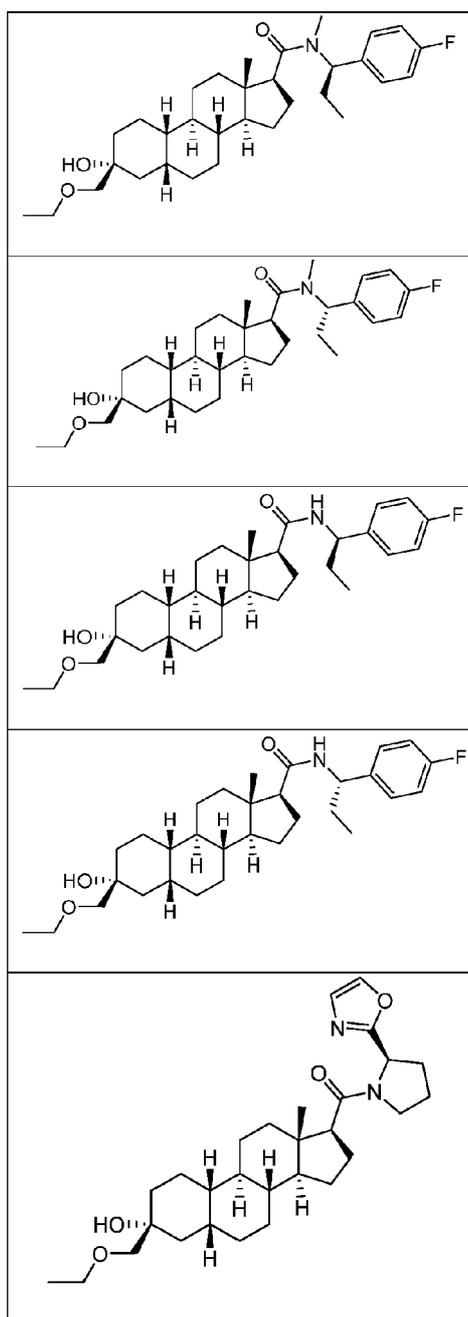


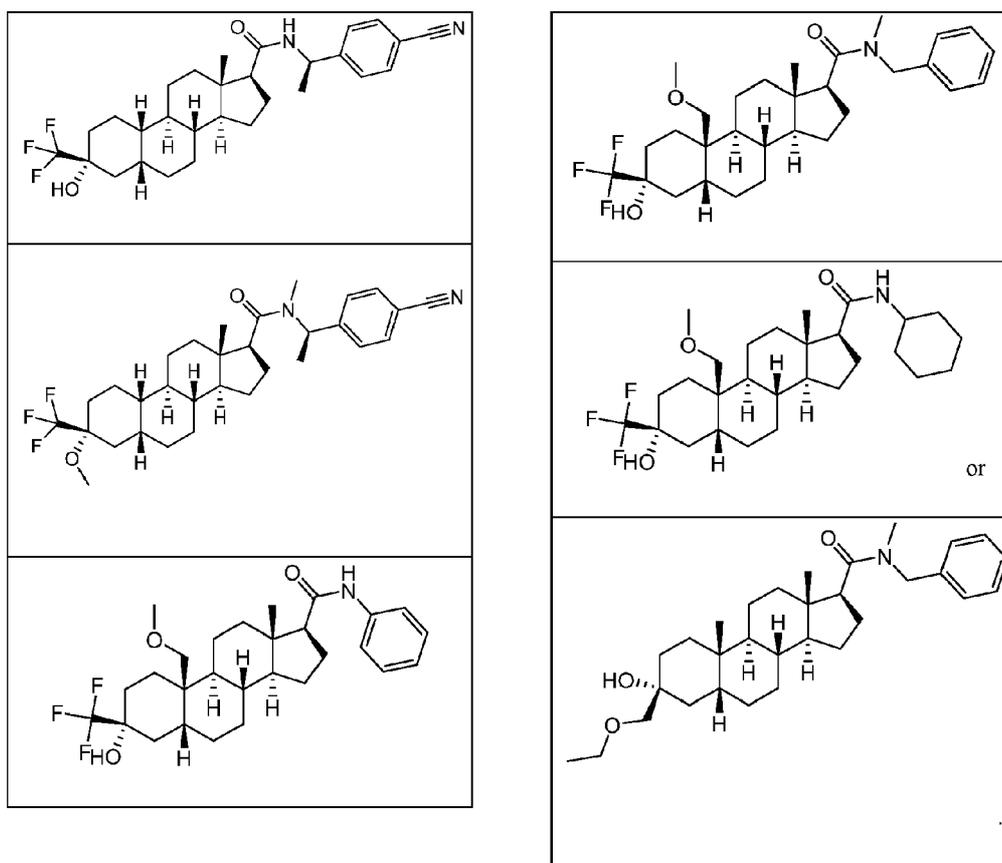












14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición según la reivindicación 14, para su uso en la inducción de sedación y/o anestesia en un sujeto.
16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición farmacéutica de la reivindicación 14, para su uso en un procedimiento de inducción de sedación y/o anestesia en un sujeto, en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia en las dos horas siguientes a la administración; por ejemplo, en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia en la hora siguiente a la administración; o, por ejemplo, en el que el sujeto experimenta sedación y/o anestesia de forma instantánea.
- 10 17. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, en la que el compuesto se administra por vía intravenosa; por ejemplo, en la que el compuesto se administra de forma crónica.
18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en la que el compuesto se administra en combinación con otro agente terapéutico.
- 15 19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición según la reivindicación 14, para su uso en lo siguiente:
- a) tratar las convulsiones en un sujeto;
 - b) tratar la epilepsia o el estado epiléptico de un sujeto;
 - 20 c) tratar un trastorno o una disfunción neuroendocrino en un sujeto;
 - d) tratar una enfermedad o un trastorno neurodegenerativo en un sujeto;
 - e) tratar un trastorno del movimiento o temblor en un sujeto;
 - f) tratar un trastorno del estado de ánimo o un trastorno de ansiedad en un sujeto;
 - g) tratar trastornos relacionados con la función GABA en un sujeto; o

- 5 h) tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto; por ejemplo, en el que el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o la cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, una lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o acúfenos; o en el que el sujeto es un sujeto con síndrome de Rett, síndrome del cromosoma X frágil o síndrome de Angelman.