



MD/EP 3481846 T2 2021.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3481846** (13) **T2**

(51) Int. Cl: **C07J 9/00** (2006.01.01)
A61P 1/00 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)
A61K 31/575 (2006.01.01)
A61P 3/00 (2006.01.01)
A61P 3/10 (2006.01.01)
A61P 9/10 (2006.01.01)
A61P 23/00 (2006.01.01)
A61P 25/02 (2006.01.01)
A61P 25/04 (2006.01.01)
A61P 25/08 (2006.01.01)
A61P 25/18 (2006.01.01)
A61P 25/20 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)
A61P 27/02 (2006.01.01)
A61P 27/16 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61P 1/04 (2006.01.01)
A61P 1/14 (2006.01.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT**

(21) Numărul de depozit: e 2019 0582 (22) Data de depozit: 2017.07.07 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17742595.6, 2017.07.07 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3481846, 2019.05.15 (31) Numărul cererii prioritare: 201662359532 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.07.07 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2021, 2021.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 19/2021, 2021.05.12 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2019, 2019.06.30
(71) Solicitant: SAGE THERAPEUTICS, INC., US (72) Inventatori: SALITURO Francesco G., US; ROBICHAUD Albert Jean, US; MARTINEZ BOTELLA Gabriel, US; HARRISON Boyd L., US; GRIFFIN Andrew, CA; LA Daniel, US (73) Titular: SAGE THERAPEUTICS, INC., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) **24-hidroxisteroli 11- substituiți pentru utilizare în tratamentul bolilor asociate receptorilor NMDA**

MD/EP 3481846 T2 2021.11.30

(57) Rezumat:

1

Sunt furnizați compuși conform formulei (I) și săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale acestora, precum și compoziții farmaceutice ale acestora; în care R1, R2, R3 și R6, R11a și R11b sunt definite

2

aici. Compușii prezentei invenții sunt considerați utili pentru prevenirea și tratamentul unei varietăți de afecțiuni.

Revendicări: 17

(54) 11-substituted 24-hydroxysterols for use in the treatment of nmda related conditions

(57) Abstract:

1

Compounds are provided according to Formula (I); and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof; wherein R1, R2, R3, and R6, R11a, and R11b are as defined herein. Compounds of

2

the present invention are contemplated useful for the prevention and treatment of a variety of conditions.

Claims: 17

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Referință încrucișată la cereri de brevete conexe

- 5 Această cerere de brevet revendică prioritatea U.S.S.N. 62/359.532 înregistrat în 7 iulie 2016.

Stadiul tehnicii

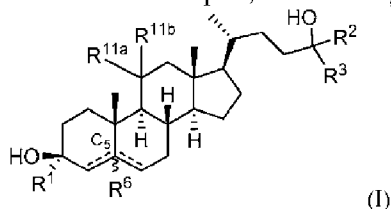
- 10 Receptorii NMDA sunt complecși heteromerici cuprinși în subunități NR1, NR2 și/sau NR3 și posedă situsuri de recunoaștere distincte pentru liganzi exogeni și endogeni. Aceste situsuri de recunoaștere includ situsuri de legare pentru glicină și agonști și modulatori ai glutamatului. Receptorii NMDA sunt exprimați în țesuturile periferice și CNS, unde sunt implicați în transmiterea sinaptică excitativă. Activarea acestor receptori contribuie la plasticitatea sinaptică în anumite circumstanțe și la excitotoxicitate în altele. Acești receptori sunt canale ionice închise cu
- 15 ligand care admit Ca^{2+} după legarea glutamatului și glicinei și sunt fundamentale pentru neurotransmisia excitativă și funcția normală a CNS. Modulatorii pozitivi pot fi utili ca agenți terapeutici cu potențiale utilizări clinice ca potențatori cognitivi și în tratamentul tulburărilor psihiatrice în care transmisia glutamatergică este redusă sau deficientă (vezi, *de ex.*, Horak ș.a., J. of Neuroscience, 2004, 24 (46), 10318-10325). În schimb, modulatorii negativi pot fi utili ca
- 20 agenți terapeutici cu utilizări clinice potențiale în tratamentul tulburărilor psihiatrice în care transmiterea glutamatergică este crescută patologic (*de ex.*, depresie rezistentă la tratament).

- Oxisteroli sunt analogi ai colesterolului care sunt modulatori ai funcției receptorului NMDA. Este nevoie de noi oxisteroli care modulează receptorul NMDA pentru prevenirea și tratamentul afecțiunilor asociate cu expresia și funcția NMDA. Compușii, compozițiile și metodele
- 25 descrise aici sunt îndreptate spre acest scop WO-A-2013/036835 și WO-A-2014/160480 dezvăluie compuși de 24-hidroxi-sterol activi pe receptorul NMDA.

Rezumatul invenției

- Aici sunt furnizați noi oxisteroli utili pentru prevenirea și/sau tratarea unei game largi de
- 30 tulburări, inclusiv, dar fără a se limita la, tulburări mediate de NMDA. Mai sunt furnizate compoziții farmaceutice care cuprind compușii prezentei invenții și metode de utilizare ale acestora și tratament.

Intr-un aspect, sunt furnizați aici compușii conform formulei (I):



- 35 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care:

- R^1 este hidrogen sau $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil; fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, sau carbociclic, sau R^2 și R^3 , împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați, formează un ciclu cu 3-6 atomi; R^6 este absent sau hidrogen; R^{11a} este hidrogen sau $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil (*de ex.*, metil) și R^{11b} este -OH, sau $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, sau R^{11a} și R^{11b} sunt conectați împreună pentru a forma oxo; și ---- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care când una ---- este o legătură dublă, cealaltă ---- este o legătură simplă; și când una dintre ---- este o legătură dublă, R^6 este absent.
- 40

In unele exemple de realizare, R^{11a} și R^{11b} nu sunt conectați împreună pentru a forma oxo.

- In unele exemple de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil. In unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen, metil sau etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, sau -CH₂OCH₂CH₃. In unele exemple de
- 45 realizare, R^1 este C_{1-6} alchil nesubstituit (de ex., -CH₃ sau -CH₂CH₃). In unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen. In unele exemple de realizare, R^1 este -CH₃. In unele exemple de realizare, R^1 este -CH₂CH₃.

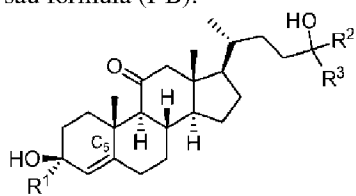
- In unele exemple de realizare, fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (*de ex.*, *tert*-butil), -CF₃, sau -CH₂CF₃. In unele exemple de
- 50 realizare, fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, metil, izopropil, sau *tert*-butil.

In unele exemple de realizare, R^2 este hidrogen, metil, etil, sau -CF₃.

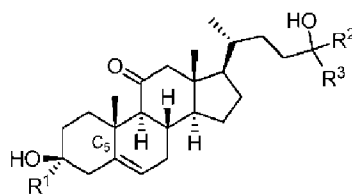
In unele exemple de realizare, R^3 este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (*de ex.*, *tert*-butil), -CF₃, sau -CH₂CF₃.

În unele exemple de realizare, R^{11a} este hidrogen și R^{11b} este -OH. În unele exemple de realizare, R^{11a} este C_1 - C_6 alchil (*de ex.*, metil) și R^{11b} este -OH. În unele exemple de realizare, R^{11a} și R^{11b} sunt conectați împreună pentru a forma oxo.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula (I) este un compus cu formula (I-A) sau formula (I-B):



(I-A)

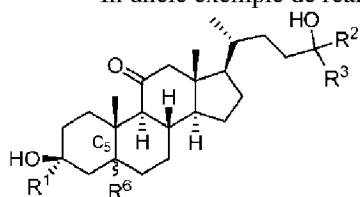


(I-B),

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

În unele exemple de realizare, fiecare dintre ----- este o legătură simplă.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula (I) este un compus cu formula (II):

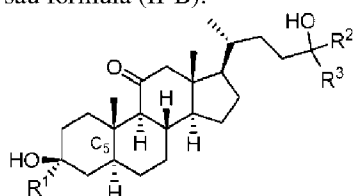


(II),

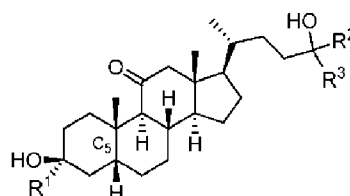
10

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula (II) este un compus cu formula (II-A) sau formula (II-B):



(II-A)



(II-B),

15

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

În unele exemple de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil. În unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen, metil, etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, sau -CH₂OCH₂CH₃.

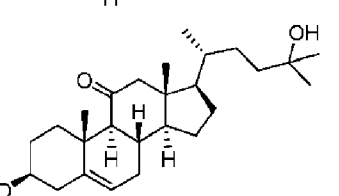
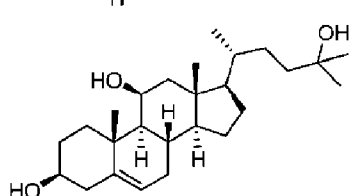
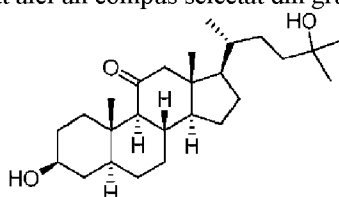
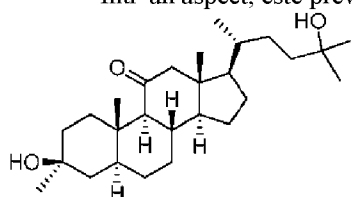
În unele exemple de realizare, fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (*de ex.*, *tert*-butil), -CF₃, sau -CH₂CF₃.

20

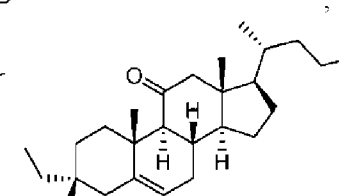
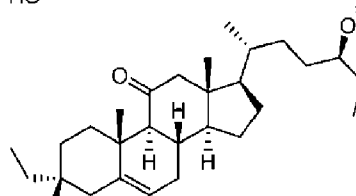
În unele exemple de realizare, R^2 este hidrogen, metil, etil, sau -CF₃.

În unele exemple de realizare, R^3 este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil, -CF₃, sau -CH₂CF₃.

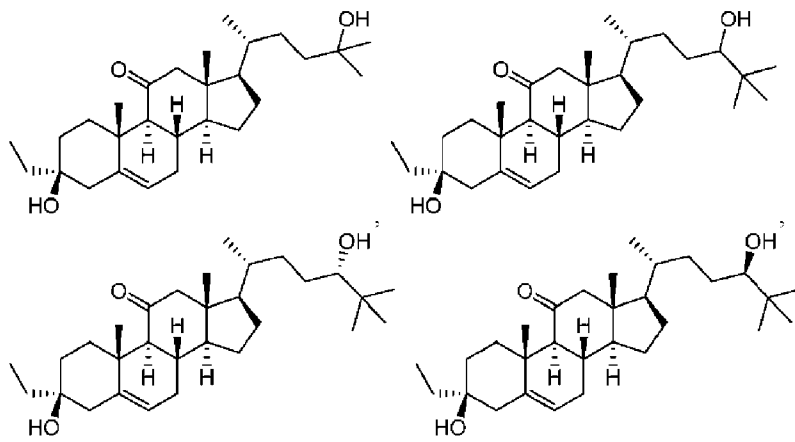
Într-un aspect, este prevăzut aici un compus selectat din grupul care constă din:



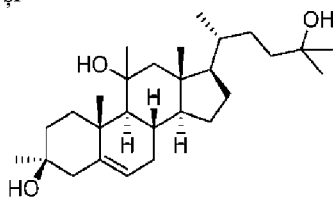
25



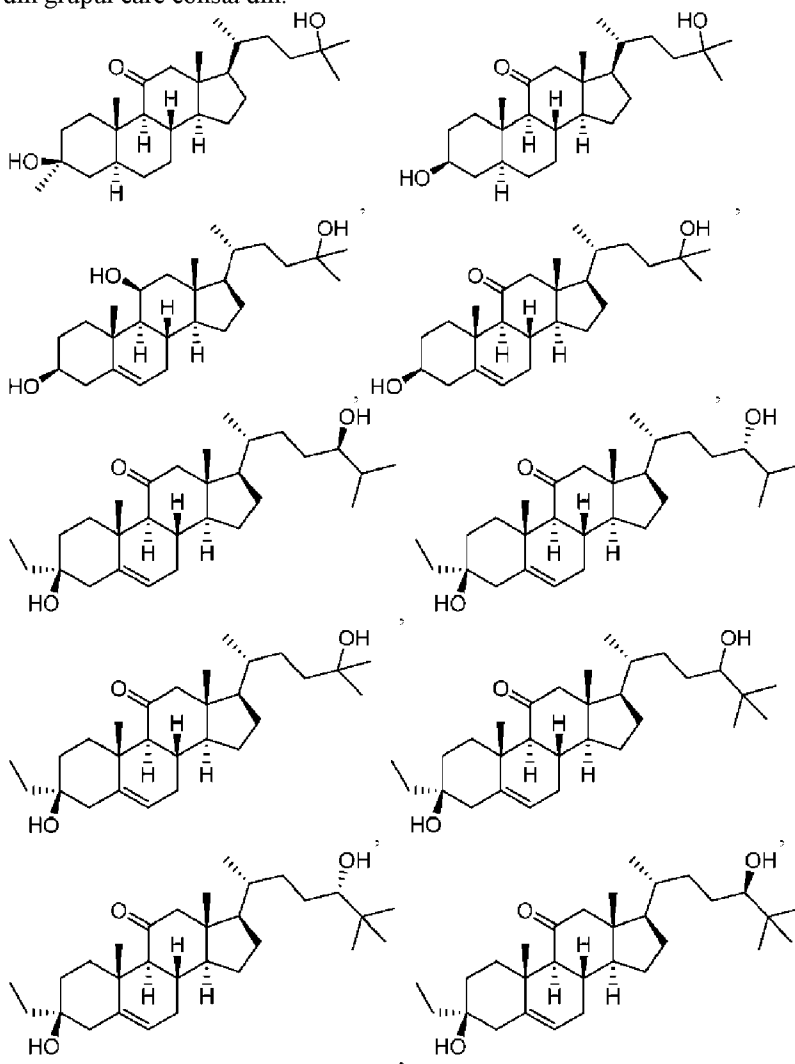
5



și

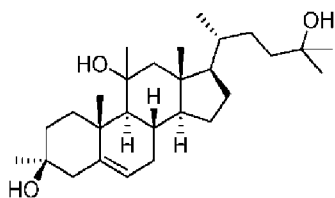


5 Intr-un aspect, este prevăzută aici o sare acceptabilă farmaceutic a unui compus selectat din grupul care constă din:

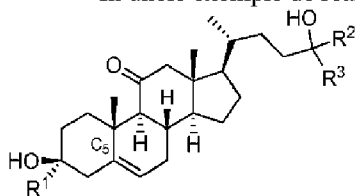


10

și



In unele exemple de realizare, compusul cu formula (I) este un compus cu formula (III):



(III),

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5 In unele exemple de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil. In unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen. In unele exemple de realizare, R^1 este $-CH_2CH_3$. In unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen, metil, etil, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, sau $-CH_2OCH_2CH_3$.

In unele exemple de realizare, fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (*de ex.*, *tert*-butil), $-CF_3$, sau $-CH_2CF_3$.

10 In unele exemple de realizare, R^2 este hidrogen, metil, etil, sau $-CF_3$.

In unele exemple de realizare, R^3 este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (*de ex.*, *tert*-butil), $-CF_3$, sau $-CH_2CF_3$.

Intr-un aspect, este prevăzută aici o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un purtător acceptabil farmaceutic.

15 Intr-un aspect, este prevăzut aici un compus al invenției pentru utilizare într-o metodă de inducere a sedării, sau anesteziei care cuprinde administrarea unui subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus descris aici sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

20 Intr-un aspect, este prevăzut aici un compus al invenției pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei tulburări descrise aici, care cuprinde administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente dintr-un compus descris aici sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau dintr-o compoziție farmaceutică a acestuia.

25 În unele exemple de realizare, tulburarea este o tulburare gastrointestinală (GI) *de ex.*, constipație, sindrom al colonului iritabil (IBS), boală inflamatorie intestinală (IBD) (*de ex.*, colită ulcerativă, boala Crohn), tulburări structurale care afectează GI, tulburări anale (*de ex.*, hemoroizi, hemoroizi interni, hemoroizi externi, fisuri anale, abcese perianale, fistulă anală), polipi de colon, cancer, colită.

In unele exemple de realizare, tulburarea este boala inflamatorie a intestinului.

30 În unele exemple de realizare, tulburarea este cancerul, diabetul sau o tulburare de sinteză a sterolului.

Intr-un aspect, este prevăzut aici un compus al invenției pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei afecțiuni (*de ex.*, afecțiune legată de CNS) care cuprinde administrarea unui subiect care are nevoie de acesta a unei cantități eficiente de compus descris aici sau a unei sări acceptabilă farmaceutic a acestuia sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia. În unele exemple de realizare, starea este o tulburare de ajustare, tulburări de anxietate (inclusiv tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres post-traumatic, fobie socială, tulburare de anxietate generalizată), tulburări cognitive (inclusiv boala Alzheimer și alte forme de demență, inclusiv demență cortico-bazală, demență frontal-temporală paralizie supranucleară progresivă, afazie progresivă primară, demență Parkinson și demență corporală Lewy), tulburări disociative, tulburări alimentare, tulburări de dispoziție (inclusiv depresie (*de ex.*, depresie post-partum), tulburare bipolară, tulburare distimică, tendință de suicid), schizofrenie sau alte tulburări psihotice (inclusiv tulburare schizoafectivă), tulburări de somn (inclusiv insomnie), tulburări legate de abuzul de substanțe, tulburări de personalitate (inclusiv tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă), tulburări din spectrul autismului (inclusiv cele care implică mutații ale grupului de

45 proteine Shank (*de ex.*, Shank3)), tulburări ale neurodezvoltării (inclusiv sindromul Rett), scleroză multiplă, tulburări de sinteză a sterolului, sindrom Smith-Lemli-Optiz, durere (inclusiv durere acută, durere cronică și durere neuropatică), tulburări convulsive (inclusiv starea epileptică și forme monogenice de epilepsie, cum ar fi, boala Dravet, Complexul de Scleroză Tuberоasă (TSC) și spasmele infantile), accident vascular cerebral, hemoragie subarahnoidă, hemoragie intracerebrală, ischemie cerebrală, leziuni traumatice ale creierului, tulburări de mișcare (inclusiv

50

boala Huntington și boala Parkinson) tulburare de deficit de atenție, tulburări de hiperactivitate cu deficit de atenție, encefalopatii metabolice (inclusiv fenilketonurie), psihoză post-partum, sindroame asociate cu titruri ridicate de anticorpi ai receptorului anti-NMDA (inclusiv encefalită a receptorului anti-NMDA), tulburări neurodegenerative, neuroinflamare, lupus neuropsihiatric, tulburare Niemann-Pick C și tinitus.

In unele exemple de realizare, tulburarea este tulburarea de sinteză a sterolilor.

Alte obiecte și avantaje vor deveni evidente specialiștilor în domeniu, luând în considerare descrierea detaliată, exemplele și revendicările care urmează.

10 Definiții

Definiții chimice

Definițiile grupărilor funcționale specifice și ale termenilor chimici sunt descrise detaliat mai jos. Elementele chimice sunt identificate în conformitate cu Tabelul Periodic al Elementelor, versiunea CAS, *Handbook of Chemistry și Physics*, Ed. a 75-a, acoperirea interioară și grupările funcționale specifice sunt în general definite așa cum s-a descris aici. În plus, principiile generale ale chimiei organice, precum și fragmentele funcționale specifice și reactivitatea, sunt descrise în Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith și March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; și Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Ediția a 3-a, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Izomerii, de ex., stereozomerii, pot fi izolați din amestecuri prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu, care includ cromatografia lichidă de înaltă presiune chirală (HPLC), cromatografia fluidelor supercritice (SFC) și formarea și cristalizarea sărurilor chirale; sau izomerii preferați pot fi preparați prin sinteze asimetrice. Vezi, de exemplu, Jacques ș.a., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen ș.a., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, *Stereochimia compușilor de carbon* (McGraw-Hill, NY, 1962); și Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Configurația absolută a unui centru asimetric poate fi determinată folosind metode cunoscute de un specialist în domeniu. În unele exemple de realizare, configurația absolută a unui centru asimetric într-un compus poate fi elucidată din structura monocristalului cu raze X a compusului. În unele exemple de realizare, un centru asimetric de configurație absolută, cunoscută poate fi introdus într-un compus cu un reactant chiral, de ex., un epoxid chiral.

Când este listat un interval de valori, acesta este destinat să cuprindă fiecare valoare și subinterval din cadrul intervalului. De exemplu "C₁₋₆ alchil" este destinat să cuprindă, 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, și C₅₋₆ alchil.

Următorii termeni intenționează să aibă semnificațiile prezentate mai jos și sunt utili în înțelegerea descrierii și scopul intenționat al prezentei invenții. Când se descrie invenția, care poate include compuși, compoziții farmaceutice care conțin astfel de compuși și acești compuși pentru utilizare în metode de utilizare a acestor compuși și compoziții, următorii termeni, dacă sunt prezenți, au următoarele semnificații, cu excepția cazului în care se indică altfel. Ar trebui, de asemenea, să se înțeleagă că, atunci când este descris aici, oricare dintre fragmentele definite mai jos poate fi substituit cu o varietate de substituenți și că definițiile respective sunt destinate să includă astfel de fragmente substituite în domeniul lor de aplicare, așa cum este prezentat mai jos. Cu excepția cazului în care se prevede altfel, termenul "substituit" trebuie definit așa cum este prezentat mai jos. Ar trebui înțeles, în plus, faptul că termenii "grupări" și "radicali" pot fi considerați interschimbabili atunci când sunt utilizați aici. Articolele "un" și "o" pot fi utilizate aici pentru a se referi la unul sau la mai multe (adică cel puțin unul) dintre obiectele gramaticale ale articolului. Cu titlu de exemplu, "un analog" înseamnă un analog sau mai mult de un analog.

"Alifatic" se referă la o grupare alchil, alchenil, alchinil sau cicloalchil, așa cum este definită aici.

"Alchil" se referă la un radical al unei grupări de hidrocarbură saturată liniară sau ramificată care are de la 1 la 20 atomi de carbon ("C₁₋₂₀ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 12 atomi de carbon ("C₁₋₁₂ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 10 atomi de carbon ("C₁₋₁₀ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 9 atomi de carbon ("C₁₋₉ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 8 atomi de carbon ("C₁₋₈ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 7 atomi de carbon ("C₁₋₇ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 6 atomi de carbon ("C₁₋₆ alchil", de asemenea, menționat aici ca "alchil

inferior"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 5 atomi de carbon ("C₁₋₅ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 4 atomi de carbon ("C₁₋₄ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 3 atomi de carbon ("C₁₋₃ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 până la 2 atomi de carbon ("C₁₋₂ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 1 atom de carbon ("C₁ alchil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchil are 2 până la 6 atomi de carbon ("C₂₋₆ alchil"). Exemplele de grupări C₁₋₆ alchil includ metil (C₁), etil (C₂), n-propil (C₃), izopropil (C₃), n-butil (C₄), tert-butil (C₄), sec-butil (C₄), izo-butil (C₄), n-pentil (C₅), 3-pentanil (C₅), amil (C₅), neopentil (C₅), 3-metil-2-butanil (C₅), amil terțiar (C₅), și n-hexil (C₆). Exemplele suplimentare de grupări alchil includ n-heptil (C₇), n-octil (C₈) și altele asemenea. Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări alchil este în mod independent substituit opțional, *adică* nesubstituit (un "alchil nesubstituit") sau substituit (un "alchil substituit") cu unul sau mai mulți substituenți; *de ex.*, de exemplu de la 1 până la 5 substituenți, 1 până la 3 substituenți sau 1 substituent. În anumite exemple de realizare, gruparea alchil este C₁₋₁₀ alchil nesubstituit (*de ex.*, -CH₃). În anumite exemple de realizare, gruparea alchil este C₁₋₁₀ alchil substituit. Abrevierile comune ale alchilului includ Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃), sau i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

"Alchilen" se referă la o grupare alchil în care doi hidrogeni sunt îndepărtați pentru a furniza un radical divalent și care poate fi substituit sau nesubstituit. Grupările alchilen nesubstituite includ, dar nu se limitează la, metilen (-CH₂-), etilen (-CH₂CH₂-), propilen (-CH₂CH₂CH₂-), butilen (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), pentilen (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), hexilen (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), și alții. Exemplele de grupări alchilen substituite, *de ex.*, substituit cu una sau mai multe grupări alchil (metil), includ, dar nu se limitează la, metilen substituit (-CH(CH₃)-, (-C(CH₃)₂-), etilen substituit (-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-), substituit (-CH(CH₃)CH₂CH₂-, propilen, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-) și alții. Când este prevăzut un interval sau un număr de carboni pentru o anumită grupă alchilen, se înțelege că intervalul sau numărul se referă la intervalul sau numărul de carboni din lanțul bivalent liniar de carbon. Grupările alchilen pot fi substituite sau nesubstituite cu unul sau mai mulți substituenți așa cum este descris aici.

"Alchenil" se referă la un radical al unei grupări de hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată care are de la 2 la 20 atomi de carbon, una sau mai multe duble legături carbon-carbon (*de ex.*, 1, 2, 3, sau 4 legături duble carbon-carbon) și, opțional, una sau mai multe triple legături carbon-carbon (*de ex.*, 1, 2, 3, sau 4 legături triple carbon-carbon) ("C₂₋₂₀ alchenil"). În anumite exemple de realizare, alchenilul nu conține nicio legătură triplă. În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 până la 10 atomi de carbon ("C₂₋₁₀ alchenil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 până la 9 atomi de carbon ("C₂₋₉ alchenil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 până la 8 atomi de carbon ("C₂₋₈ alchenil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 până la 7 atomi de carbon ("C₂₋₇ alchenil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 până la 6 atomi de carbon ("C₂₋₆ alchenil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 până la 5 atomi de carbon ("C₂₋₅ alchenil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 până la 4 atomi de carbon ("C₂₋₄ alchenil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 până la 3 atomi de carbon ("C₂₋₃ alchenil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchenil are 2 atomi de carbon ("C₂ alchenil"). Una sau mai multe legături duble carbon-carbon pot fi interne (cum ar fi, în 2-butenil) sau terminale (cum ar fi, în 1-butenil). Exemplele de grupări C₂₋₄ alchenil includ etenil (C₂), 1-propenil (C₃), 2-propenil (C₃), 1-butenil (C₄), 2-butenil (C₄), butadienil (C₄) și alții. Exemplele de grupări C₂₋₆ alchenil includ grupările C₂₋₄ alchenil menționate anterior precum și pentenil (C₅), pentadienil (C₅), hexenil (C₆) și alții. Exemplele suplimentare de alchenil includ heptenil (C₇), octenil (C₈), octatrienil (C₈) și alții. Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări alchenil este în mod independent substituit opțional, *adică* nesubstituit (un "alchenil nesubstituit") sau substituit (un "alchenil substituit") cu unul sau mai mulți substituenți *de ex.*, de exemplu de la 1 la 5 substituenți, 1 la 3 substituenți sau 1 substituent. În anumite exemple de realizare, gruparea alchenil este C₂₋₁₀ alchenil nesubstituit. În anumite exemple de realizare, gruparea alchenil este C₂₋₁₀ alchenil substituit.

"Alchinil" se referă la un radical al unei grupări de hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată care are de la 2 la 20 atomi de carbon, una sau mai multe legături triple carbon-carbon (*de ex.*, 1, 2, 3, sau 4 legături triple carbon-carbon) și, opțional, una sau mai multe legături duble carbon-carbon (*de ex.*, 1, 2, 3, sau 4 legături duble carbon-carbon) ("C₂₋₂₀ alchinil"). În anumite exemple de realizare, alchinilul nu conține legături duble. În unele exemple de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 10 atomi de carbon ("C₂₋₁₀ alchinil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 9 atomi de carbon ("C₂₋₉ alchinil"). În unele exemple de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 8 atomi de carbon ("C₂₋₈ alchinil"). În unele exemple de realizare, o

grupare alchinil are 2 până la 7 atomi de carbon ("C₂₋₇ alchinil"). In unele exemple de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 6 atomi de carbon ("C₂₋₆ alchinil"). In unele exemple de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 5 atomi de carbon ("C₂₋₅ alchinil"). In unele exemple de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 4 atomi de carbon ("C₂₋₄ alchinil"). In unele exemple de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 3 atomi de carbon ("C₂₋₃ alchinil"). In unele exemple de realizare, o grupare alchinil are 2 atomi de carbon ("C₂ alchinil"). Una sau mai multe legături triple carbon-carbon pot fi interne (cum ar fi, in 2-butilil) sau terminale (cum ar fi, in 1-butilil). Exemplele de grupări C₂₋₄ alchinil includ, fără limitare, etilnil (C₂), 1-propinil (C₃), 2-propinil (C₃), 1-butilil (C₄), 2-butilil (C₄) și alții. Exemplele de grupări C₂₋₆ alchenil includ grupări C₂₋₄ alchinil precum și pentinil (C₅), hexinil (C₆) și alții. Exemplele suplimentare de alchinil includ heptinil (C₇), octinil (C₈) și alții. Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări alchinil este în mod independent opțional substituit, *adică* nesubstituit (un "alchinil nesubstituit") sau substituit (un "alchinil substituit") cu unul sau mai mulți substituenți; *de ex.*, de exemplu de la 1 la 5 substituenți, 1 la 3 substituenți sau 1 substituent. În anumite exemple de realizare, gruparea alchinil este C₂₋₁₀ alchinil nesubstituit. In anumite exemple de realizare, gruparea alchinil este C₂₋₁₀ alchinil substituit.

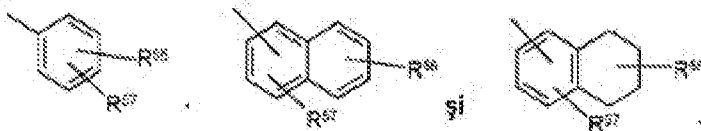
Termenul "heteroalchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil, așa cum s-a definită aici, care mai cuprinde 1 sau mai mulți (*de ex.*, 1, 2, 3, sau 4) heteroatomi (*de ex.*, oxigen, sulf, azot, bor, siliciu, fosfor) în cadrul catenei părinte, în care unul sau mai mulți heteroatomi este inserat între atomii de carbon adiacenți în catena de carbon părinte și/sau unul sau mai mulți heteroatomi este inserat între un atom de carbon și molecula părinte, *adică* între punctul de atașament. În anumite exemple de realizare, o grupare heteroalchil se referă la o grupare saturată care are de la 1 la 10 atomi de carbon și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi ("heteroC₁₋₁₀ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 9 atomi de carbon și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi ("heteroC₁₋₉ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 8 atomi de carbon și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi ("heteroC₁₋₈ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 7 atomi de carbon și 1, 2, 3, sau 4 heteroatomi ("heteroC₁₋₇ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare care are 1 până la 6 atomi de carbon și 1, 2, sau 3 heteroatomi ("heteroC₁₋₆ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 5 atomi de carbon și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₁₋₅ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 4 atomi de carbon și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₁₋₄ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 3 atomi de carbon și 1 heteroatom ("heteroC₁₋₃ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 2 atomi de carbon și 1 heteroatom ("heteroC₁₋₂ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 atom de carbon și 1 heteroatom ("heteroC₁ alchil"). In unele exemple de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 2 până la 6 atomi de carbon și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₂₋₆ alchil"). Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări heteroalchil este, independent, nesubstituit (un "heteroalchil nesubstituit") sau substituit (un "heteroalchil substituit") cu unul sau mai mulți substituenți. În anumite exemple de realizare, gruparea heteroalchil este un heteroC₁₋₁₀ alchil nesubstituit. In anumite exemple de realizare, gruparea heteroalchil este un heteroC₁₋₁₀ alchil substituit.

"Aril" se referă la un radical al unui sistem ciclic aromatic $4n + 2$, monociclic sau policiclic (*de ex.*, biciclic sau triciclic) (*de ex.*, care are 6, 10 sau 14 electroni π împărțiți într-o rețea ciclică) având 6-14 atomi de carbon in ciclu și zero heteroatomi prevăzuți în sistemul ciclic aromatic ("C₆₋₁₄ aril In unele exemple de realizare, o grupare aril are șase atomi de carbon în ciclu ("C₆ aril"; *de ex.*, fenil). In unele exemple de realizare, o grupare aril are zece atomi de carbon in ciclu ("C₁₀ aril"; *de ex.*, naftil cum ar fi 1-naftil și 2-naftil). In unele exemple de realizare, o grupare aril are paisprezece atomi de carbon in ciclu ("C₁₄ aril"; *de ex.*, antracil). "Aril" include, de asemenea, sisteme de cicluri in care ciclul aril, așa cum s-a definit anterior, este fuzionat cu una sau mai multe grupări carbociclic sau heterociclic in care radicalul sau punctul de atașare este pe inelul aril și, în astfel de cazuri, numărul atomilor de carbon continuă pentru a desemna numărul de atomi de carbon din sistemul ciclului aril. Grupările aril uzuale includ, dar nu se limitează la, grupări derivate din aceantrilen, acenaftilen, acenfantrilen, antracen, azulenă, benzen, crisen, coronene, fluorantenă, fluoren, hexacen, hexafen, hexalenă, as-indacen, s-indacen, indan, inden, naftalenă, octacen, octafen, octalen, ovalen, penta-2,4-dienă, pentacen, pentalen, pentafen, perilen, fenalen, fenantren, picen, pleiaden, piren, pirantren, rubicen, trifenilen, și trinaftalen. În special grupările aril includ fenil, naftil, indenil și tetrahidronaftil. Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări aril este în mod independent substituit opțional, *adică* nesubstituit (un "aril nesubstituit") sau substituit (un "aril substituit") cu unul sau mai mulți substituenți. În anumite

exemple de realizare, gruparea aril este C₆₋₁₄ aril nesubstituit. În anumite exemple de realizare, gruparea aril este C₆₋₁₄ aril substituit.

În anumite exemple de realizare, o grupare aril substituită cu una sau mai multe dintre grupările selectate dintre halo, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ haloalchil, ciano, hidroxi, C₁-C₈ alcoxi și amino.

Exemplele de arili substituiți reprezentativi includ următoarele



în care unul dintre R⁵⁶ și R⁵⁷ poate fi hidrogen și cel puțin unul dintre R⁵⁶ și R⁵⁷ este fiecare independent selectat dintre C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ haloalchil, heterocicil cu 4-10 atomi, alcanol, C₁-C₈ alcoxi, heteroariloxi, alchilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalchil, COOaril, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alchil, SOalchil, SO₂alchil, Saril, SOaril, SO₂aril; sau R⁵⁶ și R⁵⁷ pot fi conectați pentru a forma un inel ciclic (saturat sau nesaturat) cu 5 până la 8 atomi, care conține opțional unul sau mai mulți heteroatomi selectați din grupul N, O, sau S. R⁶⁰ și R⁶¹ sunt independent hidrogen, C₁-C₈ alchil, C₁-C₄haloalchil, C₃-C₁₀ cicloalchil, heterocicil cu 4-10 atomi, C₆-C₁₀ aril, C₆-C₁₀ aril substituit, heteroaril cu 5-10 atomi, sau heteroaril cu 5-10 atomi substituit.

"Aril condensat" se referă la un aril care are doi dintre carbonii săi ciclici în comun cu un al doilea ciclu aril sau heteroaril sau cu un ciclu carbocicil sau heterocicil.

"Aralchil" este un subset de alchil și aril, așa cum este definit aici, și se referă la o grupare alchil opțional substituită, substituită cu o grupare aril opțional substituită.

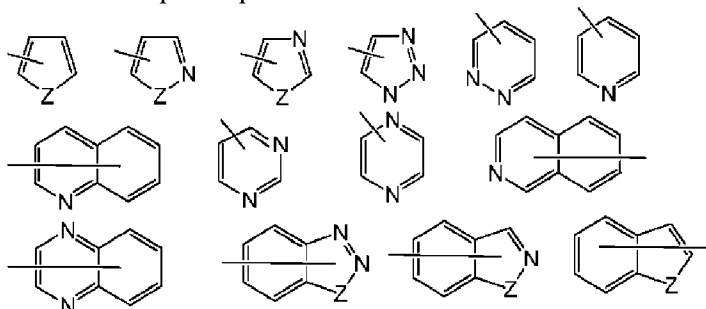
"Heteroaril" se referă la un radical al unui sistem ciclic aromatic 4n + 2 monociclic sau biciclic cu 5-10 atomi (*de ex.*, care are 6 sau 10 electroni π împărțiți într-o rețea ciclică) care are atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi ciclici furnizați în sistemul ciclic aromatic, în care fiecare heteroatom este selectat independent dintre azot, oxigen și sulf ("heteroaril cu 5-10 atomi"). În grupările heteroaril care conțin unul sau mai mulți atomi de azot, punctul de atașare poate fi un atom de carbon sau de azot, așa cum permite valența. Sistemele heteroaril ciclice, biciclice pot include unul sau mai mulți heteroatomi într-unul sau ambele cicluri. "Heteroaril" include sisteme de cicluri în care ciclul heteroaril, așa cum s-a definit anterior, este fuzionat cu una sau mai multe grupări carbocicil sau heterocicil în care punctul de atașare este pe ciclul heteroaril și, în astfel de cazuri, numărul de atomi ai ciclului continuă până la desemnarea numărul de atomi în ciclul din sistemul ciclic heteroaril. "Heteroaril" include, de asemenea, sisteme de cicluri în care ciclul heteroaril, așa cum s-a definit anterior, este fuzionat cu una sau mai multe grupări aril în care punctul de atașare este fie pe ciclul aril sau heteroaril și, în astfel de cazuri, numărul de atomi ai ciclului desemnează numărul de atomi ai ciclului din sistemul ciclic condensat (aril/heteroaril). Grupări heteroaril biciclice în care un ciclu nu conține un heteroatom (*de ex.*, indolil, chinolinil, carbazolil și altele) punctul de atașare poate fi pe oricare ciclu, *adică* fie ciclul care poartă un heteroatom (*de ex.*, 2-indolil) fie ciclul care nu conține un heteroatom (*de ex.*, 5-indolil).

În unele exemple de realizare, o grupare heteroaril este un sistem ciclic aromatic cu 5-10 atomi având atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi ciclici furnizați în sistemul ciclic aromatic, în care fiecare heteroatom este selectat independent dintre azot, oxigen și sulf ("heteroaril cu 5-10 atomi"). În unele exemple de realizare, o grupare heteroaril este un sistem ciclic aromatic cu 5-8 atomi având atomi de carbon ciclici și 1-4 heteroatomi ciclici furnizați în sistemul ciclic aromatic, în care fiecare heteroatom este selectat independent dintre azot, oxigen și sulf ("heteroaril cu 5-8 atomi"). În unele exemple de realizare, o grupare heteroaril este un sistem ciclic aromatic cu 5-6 atomi având atomi de carbon ciclici și 1-4 heteroatomi ciclici furnizați în sistemul ciclic aromatic, în care fiecare heteroatom este selectat independent dintre azot, oxigen și sulf ("heteroaril cu 5-6 atomi"). În unele exemple de realizare, heteroarilul cu 5-6 atomi are 1-3 heteroatomi ciclici selectați dintre azot, oxigen și sulf. În unele exemple de realizare, heteroarilul cu 5-6 atomi are 1-2 heteroatomi ciclici selectați dintre azot, oxigen și sulf. În unele exemple de realizare, heteroarilul cu 5-6 atomi are 1 heteroatom ciclic selectat dintre azot, oxigen și sulf. Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz al unui grup heteroaril este în mod independent opțional substituit, *adică* nesubstituit (un "heteroaril nesubstituit") sau substituit (un "heteroaril substituit") cu unul sau mai mulți substituenți. În anumite exemple de realizare, grupul heteroaril este heteroaril cu 5-14 atomi nesubstituit. În anumite exemple de realizare, grupul heteroaril este heteroaril cu 5-14 atomi substituit.

Exemplele de grupări heteroaril cu 5 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, pirolil, furanil și tiofenil. Exemplele de grupări heteroaril cu 5 atomi care conțin doi

heteroatomi includ, fără limitare, imidazolil, pirazolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil și izotiazolil. Exemplele de grupări heteroaril cu 5 atomi care conțin trei heteroatomi includ, fără limitare, triazolil, oxadiazolil și tiadiazolil. Exemplele de grupări heteroaril cu 5 atomi care conțin patru heteroatomi includ, fără limitare, tetrazolil. Exemplele de grupări heteroaril cu 6 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, piridinil. Exemplele de grupări heteroaril cu 6 atomi care conțin doi heteroatomi includ, fără limitare, piridazinil, pirimidinil și pirazinil. Exemplele de grupări heteroaril cu 6 atomi care conțin trei sau patru heteroatomi includ, fără limitare, triazinil și, respectiv, tetrazinil. Exemplele de grupări heteroaril cu 7 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, azepinil, oxepinil și tipinil. Exemplele de grupări heteroaril 5,6-biciclice includ, fără limitare, indolil, izoindolil, indazolil, benzotriazolil, benzotiofenil, izobenzotiofenil, benzofuranil, benzoizofuranil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzizoxazolil, benzoxadiazolil, benzotiazolil, benzizotiazolil, benztiadiazolil, indolizinil și purinil. Exemplele de grupări heteroaril 6,6-biciclice includ, fără limitare, naftiridinil, pteridinil, chinolinil, izochinolinil, cinolinil, chinoxalinil, ftalazinil și chinazolinil.

Exemplele reprezentative de heteroarili includ următoarele:



în care fiecare Z este selectat dintre carbonil, N, NR⁶⁵, O, și S; și CR⁶⁵ este, independent, hidrogen, C₁-C₈ alchil, C₃-C₁₀ cicloalchil, heterocicilil cu 4-10 atomi, C₆-C₁₀ aril, și heteroaril cu 5-10 atomi.

"Heteroaralchil" este un subset de alchil și heteroaril, așa cum este definit aici, și se referă la o grupare alchil opțional substituită, substituită cu o grupare heteroaril opțional substituită.

"Carbocicilil" sau "carbociclic" se referă la un radical al unei grupări de hidrocarbură ciclică non-aromatică care are de la 3 la 10 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₁₀ carbocicilil") și zero heteroatomi în sistemul ciclic aromatic. În unele exemple de realizare, o grupare carbocicilil are 3 până la 8 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₈ carbocicilil"). În unele exemple de realizare, o grupare carbocicilil are 3 până la 6 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₆ carbocicilil"). În unele exemple de realizare, o grupare carbocicilil are 3 până la 7 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₇ carbocicilil"). În unele exemple de realizare, o grupare carbocicilil are 5 până la 10 atomi de carbon în ciclu ("C₅₋₁₀ carbocicilil"). Exemplele de grupări C₃₋₆ carbocicilil includ, fără limitare, ciclopropil (C₃), ciclopropenil (C₃), ciclobutil (C₄), ciclobutenil (C₄), ciclopentil (C₅), ciclopentenil (C₅), ciclohexil (C₆), ciclohexenil (C₆), ciclohexadienil (C₆), și alții. Exemplele de grupări C₃₋₈ carbocicilil includ, fără limitare, grupările C₃₋₆ carbocicilil menționate anterior precum și cicloheptil (C₇), cicloheptenil (C₇), cicloheptadienil (C₇), cicloheptatrienil (C₇), ciclooctil (C₈), ciclooctenil (C₈), biciclo[2.2.1]heptanil (C₇), biciclo[2.2.2]octanil (C₈), și alții. Exemplele de grupări C₃₋₁₀ carbocicilil includ, fără limitare, grupările C₃₋₈ carbocicilil menționate anterior precum și ciclononil (C₉), ciclononenil (C₉), ciclodecil (C₁₀), ciclodecenil (C₁₀), octahidro-1H-indenil (C₉), decahidronaftalenil (C₁₀), spiro[4.5]decanil (C₁₀), și alții. După cum ilustrează exemplele de mai sus, în anumite exemple de realizare, gruparea carbocicilil este fie monociclică ("carbocicilil monociclic"), fie conține un sistem ciclic condensat, punte sau spiro, cum ar fi, un sistem biciclic ("carbocicilil biciclic") și poate fi saturat sau poate fi parțial nesaturat. "Carbocicilil" include, de asemenea, sisteme de cicluri în care ciclul carbocicilil, așa cum s-a definit anterior, este condensat cu una sau mai multe grupări aril sau heteroaril în care punctul de atașare este pe ciclul carbocicilil și, în astfel de cazuri, numărul de carboni continuă până la desemnarea numărului de carboni din sistemul ciclic carbociclic. Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări carbocicilil este în mod independent opțional substituit, *adică* nesubstituit (un "carbocicilil nesubstituit") sau substituit (un "carbocicilil substituit") cu unul sau mai mulți substituenți. În anumite exemple de realizare, gruparea carbocicilil este C₃₋₁₀ carbocicilil nesubstituit. În anumite exemple de realizare, gruparea carbocicilil este un C₃₋₁₀ carbocicilil substituit.

În unele exemple de realizare, "carbocicilil" este o grupare carbocicilil monociclică, saturată, care are de la 3 la 10 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₁₀ cicloalchil"). În unele exemple de realizare, "carbocicilil" este a monocyclic, saturat carbocicilil group care are de la 3 până la 10 ring atomi de carbon ("C₃₋₁₀ cicloalchil"). În unele exemple de realizare, o grupare cicloalchil are 3

până la 8 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₈ cicloalchil"). În unele exemple de realizare, o grupare cicloalchil are 3 până la 6 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₆ cicloalchil"). În unele exemple de realizare, o grupare cicloalchil are 5 până la 6 atomi de carbon în ciclu ("C₅₋₆ cicloalchil"). În unele exemple de realizare, o grupare cicloalchil are 5 până la 10 atomi de carbon în ciclu ("C₅₋₁₀ cicloalchil"). Exemplele de grupări C₅₋₆ cicloalchil includ ciclopentil (C₅) și ciclohexil (C₆). Exemplele de grupări C₃₋₆ cicloalchil includ grupările C₅₋₆ cicloalchil menționate anterior precum și ciclopropil (C₃) și ciclobutil (C₄). Exemplele de grupări C₃₋₈ cicloalchil includ grupările C₃₋₆ cicloalchil menționate anterior precum și cicloheptil (C₇) și ciclooctil (C₈). Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări cicloalchil este, independent, nesubstituit (un "cicloalchil nesubstituit") sau substituit (un "cicloalchil substituit") cu unul sau mai mulți substituenți. În anumite exemple de realizare, gruparea cicloalchil este C₃₋₁₀ cicloalchil nesubstituit. În anumite exemple de realizare, gruparea cicloalchil este C₃₋₁₀ cicloalchil substituit.

"Heterocicilil" sau "heterociclic" se referă la un radical al unui sistem ciclic non-aromatic cu 3 până la 10 atomi având atomi de carbon în ciclu și 1 până la 4 heteroatomi în ciclu, în care fiecare heteroatom este selectat independent dintre azot, oxigen, sulf, bor, fosfor și siliciu ("heterocicilil cu 3-10 atomi"). În grupările heterocicilil care conțin unul sau mai mulți atomi de azot, punctul de atașare poate fi un atom de carbon sau azot, așa cum permite valența. O grupare heterocicilil poate fi monociclică ("heterocicilil monociclic"), fie un sistem ciclic condensat, punte sau spiro, cum ar fi, un sistem biciclic ("heterocicilil biciclic"), și poate fi saturată sau poate fi parțial nesaturată. Sistemele ciclice heterocicilil biciclice pot include unul sau mai mulți heteroatomi într-unul sau ambele cicluri. "Heterocicilil" include, de asemenea, sisteme ciclice în care ciclul heterocicilil, așa cum s-a definit anterior, este fuzionat cu una sau mai multe grupări carbocicilil în care punctul de atașare este fie pe inelul carbocicilil sau heterocicilil, fie sisteme ciclice în care ciclul heterocicilil, așa cum s-a definit anterior, este fuzionat cu una sau mai multe grupări aril sau heteroaril, în care punctul de atașare este pe ciclul heterocicilil și, în astfel de cazuri, numărul de atomi ciclici continuă până la desemnarea numărului de atomi ciclici în sistemul ciclului heterocicilil. Dacă nu se specifică altfel, fiecare caz de heterocicilil este în mod independent substituit opțional, *adică* nesubstituit (un "heterocicilil nesubstituit") sau substituit (un "heterocicilil substituit") cu unul sau mai mulți substituenți. În anumite exemple de realizare, grupul heterocicilil este heterocicilil nesubstituit cu 3-10 atomi. În anumite exemple de realizare, grupul heterocicilil este heterocicilil cu 3-10 atomi substituit.

În unele exemple de realizare, o grupare heterocicilil este un sistem ciclic non-aromatic cu 5-10 atomi care are atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi ciclici, în care fiecare heteroatom este selectat independent dintre azot, oxigen, sulf, bor, fosfor și siliciu ("heterocicilil cu 5-10 atomi"). În unele exemple de realizare, o grupare heterocicilil este un sistem ciclic non-aromatic cu 5-8 atomi care are atomi de carbon înel și 1-4 heteroatomi inelari, în care fiecare heteroatom este selectat independent dintre azot, oxigen și sulf ("heterocicilil cu 5-8 atomi"). În unele exemple de realizare, o grupare heterocicilil este un sistem ciclic non-aromatic cu 5-6 atomi care are atomi de carbon înel și 1-4 heteroatomi ciclici, în care fiecare heteroatom este selectat independent dintre azot, oxigen și sulf ("heterocicilil cu 5-6 atomi"). În unele exemple de realizare, heterocicililul cu 5-6 atomi are 1-3 heteroatomi ciclici selectați dintre azot, oxigen și sulf. În unele exemple de realizare, heterocicililul cu 5-6 atomi are 1-2 heteroatomi ciclici selectați dintre azot, oxigen și sulf. În unele exemple de realizare, heterocicililul cu 5-6 atomi are un heteroatom ciclic selectat dintre azot, oxigen și sulf.

Exemplele de grupări heterocicilil cu 3 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, azirdinil, oxiranil, tiorenil. Exemplele de grupări heterocicilil cu 4 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, azetidil, oxetanil și tietanil. Exemplele de grupări heterocicilil cu 5 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, tetrahidrofuranil, dihidrofuranil, tetrahidrotiofenil, dihidrotiofenil, pirolidinil, dihidropirolil și pirolil-2,5-dionă. Exemplele de grupări heterocicilil cu 5 atomi care conțin doi heteroatomi includ, fără limitare, dioxolanil, oxasulfuranil, disulfuranil, și oxazolidin-2-onă. Exemplele de grupări heterocicilil cu 5 atomi care conțin trei heteroatomi includ, fără limitare, triazolinil, oxadiazolinil și tiadiazolinil. Exemplele de grupări heterocicilil cu 6 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, piperidinil, tetrahidropiranil, dihidropiridinil și tianil. Exemplele de grupări heterocicilil cu 6 atomi care conțin doi heteroatomi includ, fără limitare, piperazinil, morfolinil, ditianil, dioxanil. Exemplele de grupări heterocicilil cu 6 atomi care conțin doi heteroatomi includ, fără limitare, triazinanil. Exemplele de grupări heterocicilil cu 7 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, azepanil, oxepanil și tiepanil. Exemplele de grupări heterocicilil cu 8 atomi care conțin un heteroatom includ, fără limitare, azocanil, oxeacanil și tiocanil. Exemplele de grupări heterocicilil cu 5 atomi fuzionate la un ciclu C₆ aril (de asemenea, menționat aici ca ciclu heterociclic 5,6-biciclic) includ, fără limitare, indolinil, izoindolinil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotienil,

benzoxazolinonil și alții. Exemplele de grupări heterociclice cu 6 atomi condensate la un ciclu aril (de asemenea, menționat aici ca un inel heterociclic 6,6-biciclic) includ, fără limitare, tetrahydrochinolinil, tetrahydroizochinolinil și alții.

Gruparea "heterociclic care conține azot" înseamnă o grupare ciclică non-aromatică cu 4 până la 7 atomi care conține cel puțin un atom de azot, de exemplu, dar fără limitare, morfolină, piperidină (*de ex.*, 2-piperidinil, 3-piperidinil și 4-piperidinil), pirolidină (*de ex.*, 2-pirolidinil și 3-pirolidinil), azetidină, pirolidonă, imidazolină, imidazolidinonă, 2-pirazolină, pirazolidină, piperazină și N-alchil piperazine, cum ar fi, N-metil piperazina. Exemplele particulare includ azetidină, piperidonă și piperazonă.

"Hetero" atunci când este utilizat pentru a descrie un compus sau o grupare prezentă pe un compus înseamnă că unul sau mai mulți atomi de carbon din compus sau grupare au fost înlocuiți cu un heteroatom de azot, oxigen sau sulf. Hetero poate fi aplicat oricăreia dintre grupările hidrocarbil descrise anterior, cum ar fi, alchil, *de ex.*, heteroalchil, cicloalchil, *de ex.*, heterociclic, aril, *de ex.*, heteroaril, cicloalchenil, *de ex.*, cicloheteroalchenil și alții care au de la 1 la 5 și în special de la 1 la 3 heteroatomi.

"Acil" se referă la un radical $-C(O)R^{20}$, unde R^{20} este hidrogen, alchil substituit sau nesubstituit, alchenil substituit sau nesubstituit, alchinil substituit sau nesubstituit, carbociclic substituit sau nesubstituit, heterociclic substituit sau nesubstituit, aril substituit sau nesubstituit, sau heteroaril substituit sau nesubstituit, așa cum s-a definit aici. "Alcanoil" este o grupare acil în care R^{20} este un alt grup decât hidrogenul. Grupările acil reprezentative includ, dar nu se limitează la, formil ($-CHO$), acetil ($-C(=O)CH_3$), ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetilcarbonil, benzoyl ($-C(=O)Ph$), benzilcarbonil ($-C(=O)CH_2Ph$), $-C(O)-C_1-C_8$ alchil, $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ aril), $-C(O)-(CH_2)_t$ (heteroaril cu 5-10 atomi), $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalchil), și $-C(O)-(CH_2)_t$ (heterociclic cu 4-10 atomi), în care t este un număr întreg 0 până la 4. În anumite exemple de realizare, R^{21} este C_1-C_8 alchil, substituit cu halo sau hidroxi; sau C_3-C_{10} cicloalchil, heterociclic cu 4-10 atomi, C_6-C_{10} aril, arilalchil, heteroaril sau heteroarilalchil cu 5-10 atomi, fiecare dintre aceștia este substituit cu C_1-C_4 alchil nesubstituit, halo, C_1-C_4 alcoxi nesubstituit, C_1-C_4 haloalchil nesubstituit, C_1-C_4 hidroalchil nesubstituit, sau C_1-C_4 haloalcoxi nesubstituit sau hidroxi.

"Alcoxi" se referă la grupul $-OR^{29}$ unde R^{29} este alchil substituit sau nesubstituit, alchenil substituit sau nesubstituit, alchinil substituit sau nesubstituit, carbociclic substituit sau nesubstituit, heterociclic substituit sau nesubstituit, substituit sau nesubstituit, sau heteroaril substituit sau nesubstituit. Grupările alcoxi particulare sunt metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, terț-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexiloxi și 1,2-dimetilbutoxi. Grupările alcoxi particulare sunt alcoxi inferior, *adică* cu între 1 și 6 atomi de carbon. Alte grupări alcoxi particulare au între 1 și 4 atomi de carbon.

În anumite exemple de realizare, R^{29} este o grupare care are 1 sau mai mulți substituenți, de exemplu, de la 1 la 5 substituenți, și în special de la 1 la 3 substituenți, în special 1 substituent, selectat din grupul care constă din amino, amino substituit, C_6-C_{10} aril, ariloxi, carboxil, ciano, C_3-C_{10} cicloalchil, heterociclic cu 4-10 atomi, halogen, heteroaril cu 5-10 atomi, hidroxil, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alchil-S(O)-, aril-S(O)-, alchil-S(O)₂- și aril-S(O)₂-. Exemplele de grupări 'alcoxi substituite' includ, dar nu se limitează la, $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ aril), $-O-(CH_2)_t$ (heteroaril cu 5-10 atomi), $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalchil), și $-O-(CH_2)_t$ (heterociclic cu 4-10 atomi), în care t este un număr întreg de la 0 până la 4 și oricare grupări aril, heteroaril, cicloalchil sau heterociclic prezente, pot fi ele însele substituite cu C_1-C_4 alchil nesubstituit, halo, C_1-C_4 alcoxi nesubstituit, C_1-C_4 haloalchil nesubstituit, C_1-C_4 hidroalchil nesubstituit, sau C_1-C_4 haloalcoxi nesubstituit sau hidroxi. Grupările 'alcoxi substituite' exemplare particulare sunt $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2$ -ciclopropil, $-OCH_2CH_2OH$, și $-OCH_2CH_2NMe_2$.

"Amino" se referă la radicalul $-NH_2$.

"Oxo" se referă la gruparea $=O$.

"Amino substituit" se referă la o grupare amino cu formula $-N(R^{38})_2$ în care fiecare R^{38} este, independent, hidrogen, alchil substituit sau nesubstituit, alchenil substituit sau nesubstituit, alchinil substituit sau nesubstituit, carbociclic substituit sau nesubstituit, heterociclic substituit sau nesubstituit, aril substituit sau nesubstituit, heteroaril substituit sau nesubstituit, sau o grupare de protecție amino, în care cel puțin unul dintre R^{38} nu este un hidrogen. În anumite exemple de realizare, fiecare R^{38} este, independent, selectat dintre hidrogen, C_1-C_8 alchil, C_3-C_8 alchenil, C_3-C_8 alchinil, C_6-C_{10} aril, heteroaril cu 5-10 atomi, heterociclic cu 4-10 atomi, sau C_3-C_{10} cicloalchil; sau C_1-C_8 alchil, substituit cu halo sau hidroxi; C_3-C_8 alchenil, substituit cu halo sau hidroxi; C_3-C_8 alchinil, substituit cu halo sau hidroxi, sau $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ aril), $-(CH_2)_t$ (heteroaril cu 5-10 atomi), $-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ cicloalchil), sau $-(CH_2)_t$ (heterociclic cu 4-10 atomi), în care t este un număr întreg între 0 și 8, fiecare dintre fiind substituit cu C_1-C_4 alchil nesubstituit, halo, C_1-C_4 alcoxi

nesubstituit, C₁-C₄ haloalchil nesubstituit, C₁-C₄ hidroxi alchil nesubstituit, sau C₁-C₄ haloalcoxi nesubstituit sau hidroxi; sau ambele grupări R³⁸ sunt conectate pentru a forma o grupare alchilen.

Exemplele de grupări "amino substituite" includ, dar nu se limitează la, -NR³⁹-C₁-C₈ alchil, -NR³⁹-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ aril), -NR³⁹-(CH₂)_t(heteroaril cu 5-10 atomi), -NR³⁹-(CH₂)_t(C₃-C₁₀ cicloalchil), și -NR³⁹-(CH₂)_t(heterocicil cu 4-10 atomi), în care t este un număr întreg de la 0 până la 4, de exemplu 1 sau 2, fiecare R³⁹ independent reprezintă H sau C₁-C₈ alchil; și orice grupări alchil prezente, pot fi ele însele substituite cu halo, amino substituit sau nesubstituit, sau hidroxi; și orice grupări aril, heteroaril, cicloalchil, sau heterocicil prezente, pot fi ele însele substituite cu C₁-C₄ alchil nesubstituit, halo, C₁-C₄ alcoxi nesubstituit, C₁-C₄ haloalchil nesubstituit, C₁-C₄ hidroxi alchil nesubstituit, sau C₁-C₄ haloalcoxi nesubstituit sau hidroxi. Pentru a evita indoilele, termenul 'amino substituit' include grupările alchilamino, alchilamino substituit, alchilarilamino, alchilarilamino substituit, arilamino, arilamino substituit, dialchilamino și dialchilamino substituit, după cum sunt definite mai jos. Amino substituit cuprinde atât grupările amino monosubstituite, cat și grupările amino disubstituite.

"Carboxi" se referă la radicalul -C(O)OH.

"Ciano" se referă la radicalul -CN.

"Halo" sau "halogen" se referă la fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br), și iodo (I). În anumite exemple de realizare, gruparea halo este fie fluoro fie cloro.

"Hidroxi" se referă la radicalul -OH.

"Nitro" se referă la radicalul -NO₂.

"Cicloalchilalchil" se referă la un radical alchil în care gruparea alchil este substituită cu o grupare cicloalchil. Grupările cicloalchilalchil uzuale includ, dar nu se limitează la, ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, ciclopentilmetil, ciclohexilmetil, cicloheptilmetil, ciclooctilmetil, ciclopropiletil, ciclobutiletil, ciclopentiletil, ciclohexiletil, cicloheptiletil, și ciclooctiletil și alții.

"Heterocicilalchil" se referă la un radical alchil în care gruparea alchil este substituită cu o grupare heterocicil. Grupările heterocicilalchil includ, dar nu se limitează la, pirolidinilmetil, piperidinilmetil, piperazinilmetil, morfolinilmetil, pirolidiniletil, piperidiniletil, piperaziniletil, morfoliniletil și alții.

"Tioceto" se referă la gruparea =S.

Grupările alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril, și heteroaril, așa cum s-au definit aici, sunt opțional substituite (*de ex.*, grup alchil "substituit" sau "nesubstituit", alchenil "substituit" sau "nesubstituit", alchinil "substituit" sau "nesubstituit", carbocicil "substituit" sau "nesubstituit", heterocicil "substituit" sau "nesubstituit", aril "substituit" sau "nesubstituit" sau heteroaril "substituit" sau "nesubstituit"). În general, termenul "substituit", indiferent dacă este precedat de termenul "opțional" sau nu, înseamnă că cel puțin un hidrogen prezent pe o grupare (*de ex.*, un atom de carbon sau azot) se înlocuiește cu un substituent admis, *de ex.*, un substituent care după substituție are ca rezultat un compus stabil, *de ex.*, un compus care nu suferă transformări spontane, cum ar fi, prin rearanjare, ciclizare, eliminare sau altă reacție. Dacă nu se indică altfel, o grupare "substituită" are un substituent la una sau mai multe poziții substituibile ale grupării și atunci când sunt substituite mai multe poziții într-o structură dată, substituentul este fie același, fie diferit în fiecare poziție. Termenul "substituit" este prevăzut să includă substituția cu toți substituenții admisibili ai compușilor organici, oricare dintre substituenții descriși aici care are ca rezultat formarea unui compus stabil. Prezenta invenție are în vedere oricare dintre aceste combinații pentru a ajunge la un compus stabil. În scopul acestei invenții, heteroatomi precum azotul pot avea substituenți hidrogen și/sau orice substituent adecvat, așa cum este descris aici, care satisfac valențele heteroatomilor și are ca rezultat formarea unui fragment stabil.

Exemplele de substituenți ai atomului de carbon includ, dar nu se limitează la, halogen, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃X, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(N^{bb})₂, -OP(=O)(N^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(N^{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}), C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, heterocicil cu 3-14 atomi, C₆₋₁₄ aril, și heteroaril cu 5-14 atomi, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril, și heteroaril este, independent, substituit cu 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{dd},

- sau doi hidrogeni geminali pe un atom de carbon sunt înlocuiți cu gruparea =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}=NR^{bb}, sau =NOR^{cc};
- 5 fiecare caz al R^{aa} este, independent, selectat dintre C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, heterocicil cu 3-14 atomi, C₆₋₁₄ aril, și heteroaril cu 5-14 atomi, sau două grupări R^{aa} sunt conectate pentru a forma un heterocicil cu 3-14 atomi sau un ciclu heteroaril cu 5-14 atomi, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril, și heteroaril este, independent, substituit cu 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{dd};
- 10 fiecare caz al R^{bb} este, independent, selectat dintre hidrogen, -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, C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, heterocicil cu 3-14 atomi, C₆₋₁₄ aril, și heteroaril cu 5-14 atomi, sau două grupări R^{bb} sunt conectate pentru a forma un heterocicil cu 3-14 atomi sau un ciclu heteroaril cu 5-14 atomi, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril, și heteroaril este, independent,
- 15 substituit cu 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{dd};
- fiecare caz al R^{cc} este, independent, selectat dintre hidrogen, C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, heterocicil cu 3-14 atomi, C₆₋₁₄ aril, și heteroaril cu 5-14 atomi, sau două grupări R^{cc} sunt conectate pentru a forma un heterocicil cu 3-14 atomi sau un ciclu heteroaril cu 5-14 atomi, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril,
- 20 și heteroaril este, independent, substituit cu 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{dd};
- fiecare caz al R^{dd} este, independent, selectat dintre halogen, -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, C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ perhaloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, heterocicil cu 3-10 atomi, C₆₋₁₀ aril, heteroaril cu 5-10 atomi, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril, și heteroaril este,
- 25 independent, substituit cu 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{gg}, sau doi substituenți R^{dd} geminali pot fi conectați pentru a forma =O sau =S;
- fiecare caz al R^{ee} este, independent, selectat dintre C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ perhaloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, C₆₋₁₀ aril, heterocicil cu 3-10 atomi, și heteroaril cu 3-10 atomi, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril, și heteroaril este, independent,
- 30 substituit cu 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{gg};
- fiecare caz al R^{ff} este, independent, selectat dintre hidrogen, C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ perhaloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, heterocicil cu 3-10 atomi, C₆₋₁₀ aril și heteroaril cu 5-10 atomi, sau două grupări R^{ff} sunt conectate pentru a forma un heterocicil cu 3-14 atomi, sau un ciclu heteroaril cu 5-14 atomi, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril,
- 35 și heteroaril este, independent, substituit cu 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{gg}; și
- fiecare caz al R^{gg} este, independent, halogen, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ alchil, -ON(C₁₋₆ alchil)₂, -N(C₁₋₆ alchil)₂, -N(C₁₋₆ alchil)₃⁺X⁻, -NH(C₁₋₆ alchil)₂⁺X⁻, -NH₂(C₁₋₆ alchil)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(OC₁₋₆ alchil)(C₁₋₆ alchil), -N(OH)(C₁₋₆ alchil), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ alchil, -SS(C₁₋₆ alchil), -C(=O)(C₁₋₆ alchil), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ alchil), -OC(=O)(C₁₋₆ alchil), -OCO₂(C₁₋₆ alchil), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ alchil)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ alchil), -NHC(=O)(C₁₋₆ alchil), -N(C₁₋₆ alchil)C(=O)(C₁₋₆ alchil), -NHCO₂(C₁₋₆ alchil), -NHC(=O)N(C₁₋₆ alchil)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ alchil), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ alchil), -OC(=NH)(C₁₋₆ alchil), -OC(=NH)OC₁₋₆ alchil, -C(=NH)N(C₁₋₆ alchil)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ alchil), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ alchil)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ alchil), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ alchil)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ alchil), -SO₂N(C₁₋₆ alchil)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ alchil), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ alchil, -SO₂OC₁₋₆ alchil, -OSO₂C₁₋₆ alchil, -SOC₁₋₆ alchil, -Si(C₁₋₆ alchil)₃, -OSi(C₁₋₆ alchil)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ alchil)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ alchil), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ alchil), -C(=S)SC₁₋₆ alchil, -SC(=S)SC₁₋₆ alchil, -P(=O)₂(C₁₋₆ alchil), -P(=O)(C₁₋₆ alchil)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ alchil)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ alchil)₂, C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ perhaloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, C₆₋₁₀ aril, heterocicil cu 3-10 atomi,
- 40 heteroaril cu 5-10 atomi; sau doi substituenți R^{gg} geminali pot fi conectați pentru a forma =O sau =S; în care X⁻ este un contraion.

Un "contraion" sau "contraion anionic" este un grup încărcat negativ asociat cu o grupare amino cuaternară cationică pentru a menține neutralitatea electronică. Exemplele de contraioni includ ioni de halogenură (*de ex.*, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), ioni NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, SO₄²⁻, sulfonat (*de ex.*, metansulfonat, trifluormetansulfonat, p-toluensulfonat, benzensulfonat, 10-camfor sulfonat, naftalen-2-sulfonat, acid-5-sulfonat naftalen-1-sulfonic, acid-2-sulfonat etan-1-sulfonic,

și alții și ioni carboxilat (*de ex.*, acetat, etanoat, propanoat, benzoat, glicerat, lactat, tartrat, glicolat și alții).

Atomii de azot pot fi substituiți sau nesubstituiți, după cum permite valența, și includ atomi de azot primari, secundari, terțiari și cuaternari. Exemplele de substituenți ai atomului de azot includ, dar nu se limitează la, hidrogen, -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)(W^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbociclic, heterociclic cu 3-14 atomi, C₆₋₁₄ aril, și heteroaril cu 5-14 atomi, sau două grupări R^{cc} atașate la un atom de azot sunt conectate pentru a forma un heterociclic cu 3-14 atomi sau un ciclu heteroaril cu 5-14 atomi, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbociclic, heterociclic, aril, și heteroaril este, independent, substituit cu 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{dd}, și în care R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} și R^{dd} sunt așa cum s-au definit anterior.

Aceștia și alți substituenți exemplari sunt descriși detaliat în descrierea detaliată, în exemple și revendicări. Nu se intenționează ca invenția să fie limitată în niciun fel prin listarea exemplificativă, anterioară a substituenților.

Alte definiții

Termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la acele săruri care sunt, în sfera judecății medicale sănătoase, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile oamenilor și animalelor inferioare fără toxicitate nejustificată, iritație, răspuns alergic și altele asemenea și sunt măsurate printr-un raport beneficiu/risc rezonabil. Sărurile acceptabile farmaceutic sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, Berge ș.a., descriu în detaliu sărurile acceptabile farmaceutic în J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19. Sărurile acceptabile farmaceutic ale compușilor acestei invenții le includ pe cele derivate din acizi și baze anorganice și organice adecvate. Exemplele de săruri de adiție a acidului netoxic acceptabile farmaceutic sunt sărurile unei grupe amino formate cu acizi anorganici precum acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul fosforic, acidul sulfuric și acidul percloric, sau cu acizi organici precum acidul acetic, acidul oxalic, acidul maleic, acidul tartric, acidul citric, acidul succinic sau acidul malonic, sau prin utilizarea altor metode utilizate în domeniu, cum ar fi, schimbul de ioni. Alte săruri acceptabile farmaceutic includ săruri adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, iodhidrat, 2-hidroxi-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, laurilsulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nicotinat, azotat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat, undecanoat, valerate și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic derivate din baze adecvate includ săruri ale metalelor alcaline, metalelor alcalino-pământoase, de amoniu și N⁺(C₁₋₄alchil)₄. Sărurile reprezentative ale metalelor alcaline sau alcalino-pământoase includ săruri de sodiu, litiu, potasiu, calciu, magneziu și altele asemenea. Alte săruri acceptabile farmaceutic includ, atunci când este cazul, amoniu netoxic, amoniu cuaternar și cationi aminici formați folosind contraioni ca halogenură, hidroxid, carboxilat, sulfat, fosfat, azotat, alchil sulfonat inferior și aril sulfonat.

Un "subiect" la care se are în vedere administrarea include, dar nu se limitează la, oameni (*adică* un bărbat sau o femeie de orice grup de vârstă, *de ex.*, un subiect pediatric (*de ex.*, bebeluș, copil, adolescent) sau subiect adult (*de ex.*, adult tânăr, adult de vârstă mijlocie, sau adult senior)) și/sau un animal non-uman, *de ex.*, un mamifer precum primatele (*de ex.*, maimuțe cynomolgus, maimuțe rhesus), bovine, porci, cai, oi, capre, rozătoare, pisici și/sau câini. În anumite exemple de realizare, subiectul este un om. În anumite exemple de realizare, subiectul este un animal non-uman. Termenii "om", "pacient" și "subiect" sunt utilizați aici în mod alternativ.

Boala, tulburarea și starea sunt utilizate aici în mod alternativ.

Așa cum s-a utilizat aici, și dacă nu se specifică altfel, termenii "tratează", "care tratează" și "tratament" au în vedere o acțiune care are loc în timp ce un subiect suferă de boala, tulburarea sau afecțiunea specificată, care reduce severitatea bolii, tulburării sau afecțiunii, sau întârzie sau încetinește progresia bolii, tulburării sau afecțiunii ("tratament terapeutic") și, de asemenea, are în vedere o acțiune care are loc înainte ca un subiect să înceapă să sufere de boala, afecțiunea sau afecțiunea specificată ("tratament profilactic").

În general, "cantitatea eficientă" a unui compus se referă la o cantitate suficientă pentru a obține răspunsul biologic dorit. Așa cum va fi apreciat de specialiștii în domeniu, cantitatea efectivă a unui compus conform invenției poate varia în funcție de factori precum punctul final

biologic dorit, farmacocinetica compusului, boala tratată, modul de administrare și vârsta, sănătatea și starea subiectului. O cantitate eficientă cuprinde tratamentul terapeutic și profilactic.

Așa cum s-a utilizat aici, și dacă nu se specifică altfel, o "cantitate eficientă terapeutică" dintr-un compus este o cantitate suficientă pentru a oferi un beneficiu terapeutic în tratamentul unei boli, tulburări sau afecțiuni, sau pentru a întârzia sau minimiza unul sau mai multe simptome asociate cu boala, tulburarea sau afecțiunea. O cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus înseamnă o cantitate de agent terapeutic, singur sau în combinație cu alte terapii, care oferă un beneficiu terapeutic în tratamentul bolii, tulburării sau afecțiunii. Termenul "cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic" poate cuprinde o cantitate care îmbunătățește terapia generală, reduce sau evită simptomele sau cauzele bolii sau afecțiunii sau îmbunătățește eficacitatea terapeutică a altui agent terapeutic.

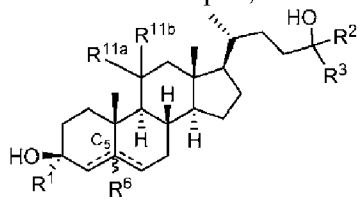
Așa cum s-a utilizat aici, și dacă nu se specifică altfel, o "cantitate eficientă profilactică" dintr-un compus este o cantitate suficientă pentru a preveni o boală, tulburare sau afecțiune, sau unul sau mai multe simptome asociate cu boala, tulburarea sau afecțiunea, sau pentru a preveni reapariția acesteia. O cantitate eficientă profilactică dintr-un compus înseamnă o cantitate de agent terapeutic, singur sau în combinație cu alți agenți, care oferă un beneficiu profilactic în prevenirea bolii, tulburării sau afecțiunii. Termenul "cantitate eficientă din punct de vedere profilactic" poate cuprinde o cantitate care îmbunătățește profilaxia generală sau mărește eficacitatea profilactică a unui alt agent profilactic.

Descrierea detaliată a anumitor exemple de realizare a invenției

Așa cum s-a descris în general aici, prezenta invenție furnizează oxisteroli utili pentru prevenirea și/sau tratarea unei game largi de tulburări, inclusiv, dar fără a se limita la, tulburări mediate de NMDA.

Compuși

Intr-un aspect, aici sunt furnizați compuși conform Formulei (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia, în care: R^1 este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil; fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, C_1 - C_6 alchil, sau carbociclic, sau R^2 și R^3 , împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați, formează un ciclu cu 3-6 atomi; R^6 este absent sau hidrogen; R^{11a} este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil (de ex., metil) și R^{11b} este -OH, sau C_1 - C_6 alchil, sau R^{11a} și R^{11b} sunt conectați împreună pentru a forma oxo; și ---- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care când una ---- este o legătură dublă, cealaltă ---- este o legătură simplă; și când una dintre ---- este o legătură dublă, R^6 este absent.

În unele exemple de realizare, R^{11a} și R^{11b} nu sunt conectați împreună pentru a forma oxo.

În unele exemple de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil. În unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen, metil sau etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, sau -CH₂OCH₂CH₃. În unele exemple de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil nesubstituit (de ex., -CH₃ sau -CH₂CH₃). În unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen. În unele exemple de realizare, R^1 este -CH₃. În unele exemple de realizare, R^1 este -CH₂CH₃.

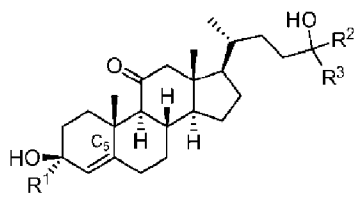
În unele exemple de realizare, fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (de ex., *tert*-butil), -CF₃, sau -CH₂CF₃. În unele exemple de realizare, fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, metil, izopropil, sau *tert*-butil.

În unele exemple de realizare, R^2 este hidrogen, metil, etil, sau -CF₃.

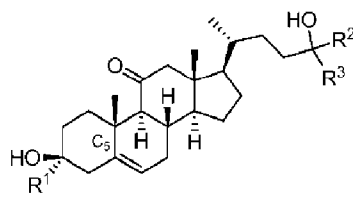
În unele exemple de realizare, R^3 este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (de ex., *tert*-butil), -CF₃, sau -CH₂CF₃.

În unele exemple de realizare, R^{11a} este hidrogen și R^{11b} este -OH. În unele exemple de realizare, R^{11a} este C_1 - C_6 alchil (de ex., metil) și R^{11b} este -OH. În unele exemple de realizare, R^{11a} și R^{11b} sunt conectați împreună pentru a forma oxo.

În unele exemple de realizare, compusul cu formula (I) este un compus cu formula (I-A) sau Formula (I-B):



(I-A)

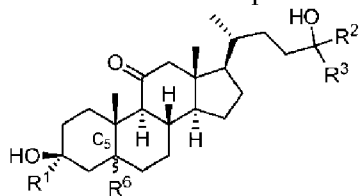


(I-B),

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele exemple de realizare, fiecare dintre ----- este o legătură simplă.

In unele exemple de realizare, compusul cu formula (I) este un compus cu formula (II):



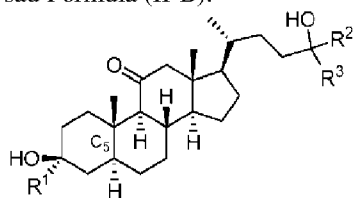
(II),

5

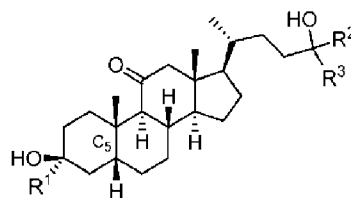
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele exemple de realizare, compusul cu formula (II) este un compus cu formula (II-A)

sau Formula (II-B):



(II-A)



(II-B),

10

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele exemple de realizare, R¹ este C₁₋₆ alchil. In unele exemple de realizare, R¹ este hidrogen, metil, etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, sau -CH₂OCH₂CH₃.

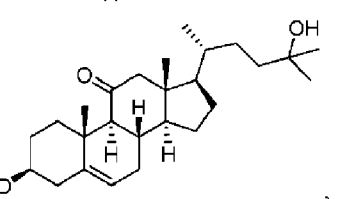
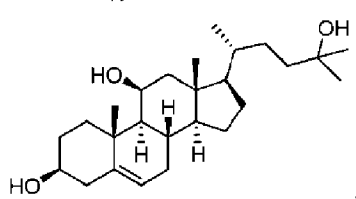
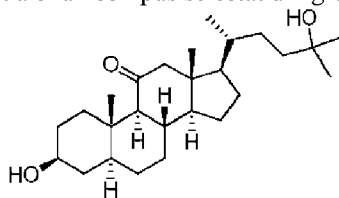
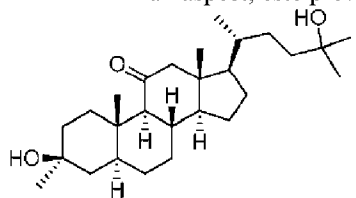
In unele exemple de realizare, fiecare dintre R² și R³ este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (*de ex.*, *tert*-butil), -CF₃, sau -CH₂CF₃.

15

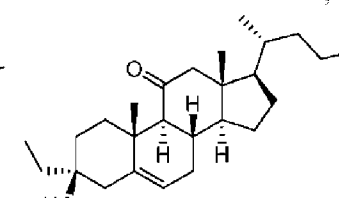
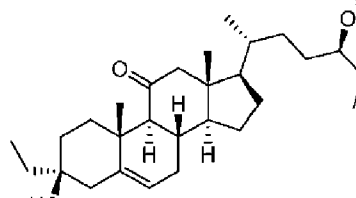
In unele exemple de realizare, R² este hidrogen, metil, etil, sau -CF₃.

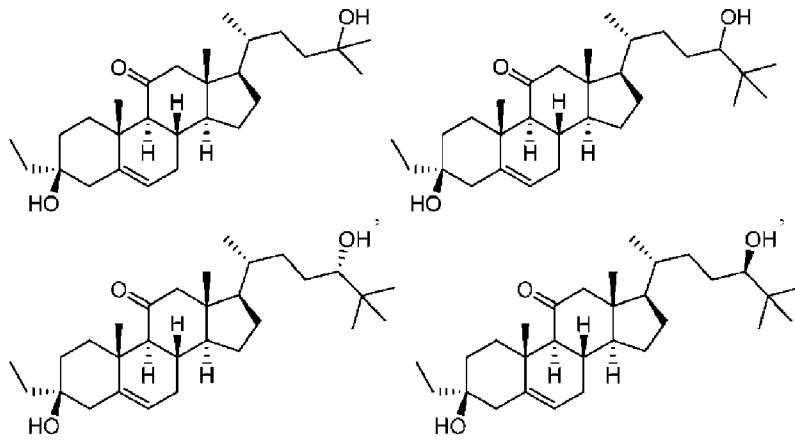
In unele exemple de realizare, R³ este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil, -CF₃, sau -CH₂CF₃.

Intr-un aspect, este prevăzut aici un compus selectat din grupul care constă din:

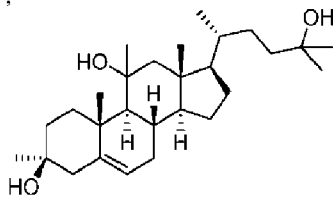


20

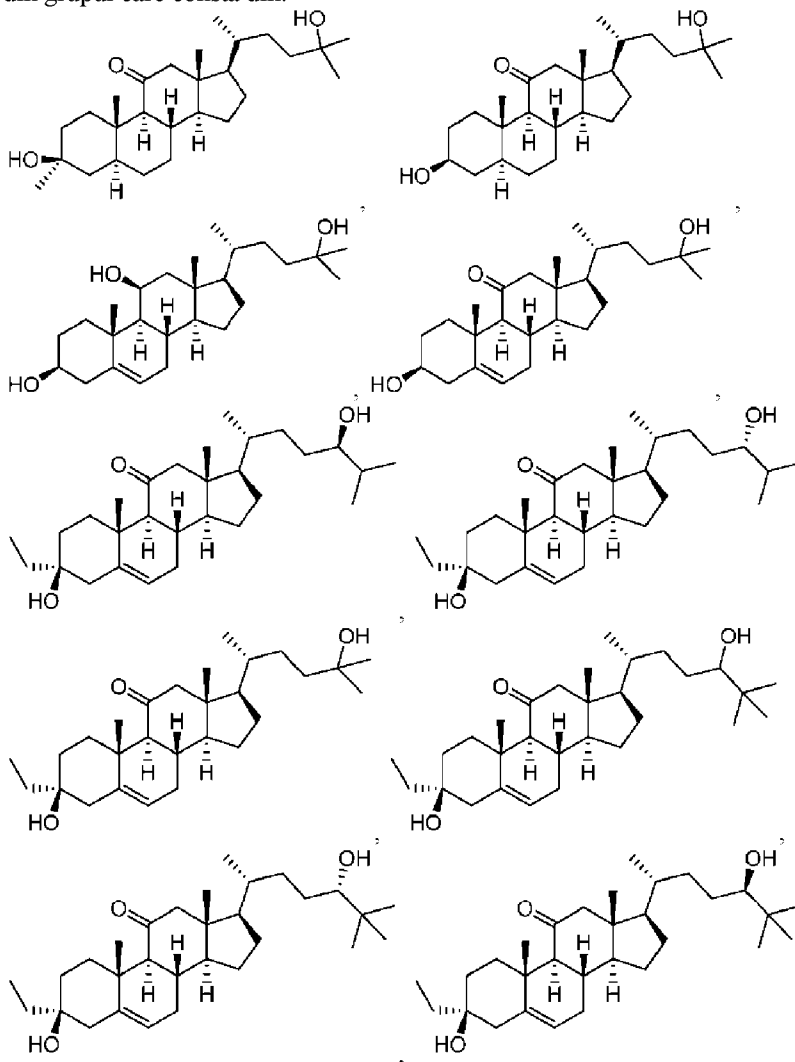




și

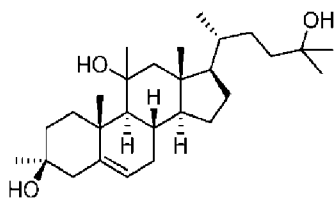


- 5 Intr-un aspect, este prevăzută aici o sare acceptabilă farmaceutic a unui compus selectat din grupul care constă din:

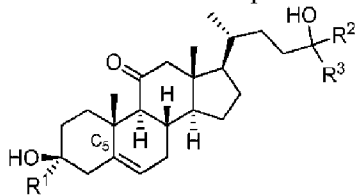


10

și



În unele exemple de realizare, compusul cu formula (I) este un compus cu formula (III):



(III),

sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

- 5 În unele exemple de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil. În unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen. În unele exemple de realizare, R^1 este $-CH_2CH_3$. În unele exemple de realizare, R^1 este hidrogen, metil, etil, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, sau $-CH_2OCH_2CH_3$.

În unele exemple de realizare, fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (*de ex.*, *tert*-butil), $-CF_3$, sau $-CH_2CF_3$.

- 10 În unele exemple de realizare, R^2 este hidrogen, metil, etil, sau $-CF_3$.

În unele exemple de realizare, R^3 este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil (*de ex.*, *tert*-butil), $-CF_3$, sau $-CH_2CF_3$.

Exemple de realizare alternativă

- 15 Într-un exemplu de realizare alternativă, compușii descriși aici pot cuprinde, de asemenea, una sau mai multe substituții izotopice. De exemplu, hidrogenul poate fi 2H (D sau deuteriu) sau 3H (T sau tritii); carbonul poate fi, de exemplu, ^{13}C sau ^{14}C ; oxigenul poate fi, de exemplu, ^{18}O ; azotul poate fi, de exemplu, ^{15}N , și altele asemenea. În alte exemple de realizare, un anumit izotop (de exemplu, 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , sau ^{15}N) poate reprezenta cel puțin 1%, cel puțin 5%, cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, la cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, la cel puțin 99%, sau cel puțin 99,9% din abundența izotopică totală a unui element care ocupă un situs specific al compusului.

Compoziții farmaceutice

- 25 Într-un alt aspect, invenția furnizează o compoziție farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o cantitate eficientă dintr-un compus cu formula (I).

Atunci când sunt folosiți ca produse farmaceutice, compușii furnizați aici sunt de obicei administrați sub forma unei compoziții farmaceutice. Astfel de compoziții pot fi preparate într-un mod bine cunoscut în domeniul farmaceutic și cuprind cel puțin un compus activ.

- 30 Într-un exemplu de realizare, în ceea ce privește compoziția farmaceutică, purtătorul este un purtător parenteral, oral sau topic.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus cu formula (I) sau la compoziția farmaceutică a acestuia pentru utilizare ca produs farmaceutic sau medicament.

- 35 În general, compușii furnizați aici sunt administrați într-o cantitate eficientă terapeutică. Cantitatea de compus administrat efectiv va fi determinată de obicei de un medic, în lumina circumstanțelor relevante, inclusiv a afecțiunii care va fi tratată, calea de administrare aleasă, compusul administrat efectiv, vârsta, greutatea și răspunsul pacientului individual, severitatea simptomelor pacientului și altele asemenea.

- 40 Compozițiile farmaceutice furnizate aici pot fi administrate printr-o varietate de căi incluzând administrare orală, rectală, transdermică, subcutanată, intravenoasă, intramusculară și intranasală. În funcție de calea de administrare intenționată, compușii furnizați aici sunt de preferință formulați fie ca compoziții injectabile sau orale, fie ca unguente, loțiuni sau plasturi pentru administrare transdermică.

- 45 Compozițiile pentru administrare orală pot lua forma unor soluții sau suspensii lichide în vrac, sau pulberi în vrac. Mai frecvent, totuși, compozițiile sunt prezentate în forme de dozare unitară pentru a facilita dozarea precisă. Termenul "forme de dozare unitară" se referă la unități discrete fizic adecvate ca doze unitare pentru subiecți umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat. Formele tipice de dozare unitară includ fiole sau seringi preumplute, predozate sau compoziții lichide sau pastile, tablete, capsule sau altele

asemenea în cazul compozițiilor solide. În astfel de compoziții, compusul este de obicei o componentă minoră (de la aproximativ 0,1 la aproximativ 50% în greutate sau de preferință de la aproximativ 1 până la aproximativ 40% în greutate), restul fiind diferite vehicule sau purtători și ajutoare de procesare utile pentru formarea formei de dozare dorită.

5 Formele lichide adecvate pentru administrare orală pot include un vehicul apos sau neapos adecvat cu tampoane, agenți de suspendare și agenți de dispersare, coloranți, arome și altele asemenea. Formele solide pot include, de exemplu, oricare dintre următoarele ingrediente sau compuși de natură similară: un liant, cum ar fi, celuloza microcristalină, guma tragacant sau
10 alginate, Primogel sau amidonul de porumb; un lubrifiant, cum ar fi, stearatul de magneziu; un agent de alunecare, cum ar fi, dioxidul de siliciu coloidal; un agent de îndulcire, cum ar fi, zaharoza sau zaharina; sau un agent de aromatizare, cum ar fi, menta, salicilatul de metil sau aroma de portocală.

15 Compozițiile injectabile se bazează de obicei pe soluție salină sterilă injectabilă, sau soluție salină tamponată cu fosfat sau alți purtători injectabili cunoscuți în domeniu. Ca și înainte, compusul activ din astfel de compoziții este de obicei un component minor, fiind adesea de la aproximativ 0,05 până la 10% în greutate, restul fiind purtătorul injectabil și altele asemenea.

20 Compozițiile transdermice sunt formulate în mod tipic ca unguent topic sau cremă care conține ingredientul (ingredientele) activ(e), în general într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 0,01 și aproximativ 20% în greutate, de preferință de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 20% în greutate, preferabil de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% în greutate și mai preferabil de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 15% în greutate. Atunci când sunt formulate ca unguent, ingredientele active vor fi în mod obișnuit combinate fie cu o bază de unguent parafinică, fie cu
25 una miscibilă cu apă. Alternativ, ingredientele active pot fi formulate într-o cremă cu, de exemplu, o bază de cremă ulei-in-apă. Astfel de formulări transdermice sunt bine cunoscute în domeniu și includ în general ingrediente suplimentare pentru a spori penetrarea dermică a stabilității ingredientelor active sau a formulării. Toate formulările și ingredientele transdermice de acest tip, cunoscute sunt incluse în domeniul de aplicare prevăzut aici.

30 Compușii furnizați aici pot fi administrați, de asemenea, printr-un dispozitiv transdermic. În consecință, administrarea transdermică poate fi realizată folosind un plastru de tip rezervor, sau o membrană poroasă, sau o varietate de matrici solide.

35 Componentele descrise anterior pentru compoziții administrabile oral, administrabile injectabil sau local sunt doar reprezentative. Alte materiale, precum și tehnici de prelucrare și altele asemenea sunt prezentate în Partea a 8-a a Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 17-a, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

40 Componentele descrise anterior pentru compoziții administrabile oral, administrabile injectabil sau local sunt doar reprezentative. Alte materiale, precum și tehnici de prelucrare și altele asemenea sunt prezentate în partea 8 din Remington's The Science and Practice of Pharmacy, ediția a 21-a, 2005, editor: Lippincott Williams & Wilkins.

45 Compușii acestei invenții pot fi administrați și în forme cu eliberare susținută, sau din sisteme de eliberare a medicamentelor cu eliberare susținută. O descriere a materialelor reprezentative cu eliberare susținută poate fi găsită în *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

50 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la formulările acceptabile farmaceutic ale unui compus cu formula (I). Într-un exemplu de realizare, formularea cuprinde apă. Într-un alt exemplu de realizare, formularea cuprinde un derivat de ciclodextrină. Cele mai frecvente ciclodextrine sunt α -, β - și γ - ciclodextrinele care constau din 6, 7 și 8 unități de glucoză α -1, cu 4 legături, care cuprind opțional unul sau mai mulți substituenți pe porțiunile de zahăr legate, care includ, dar nu se limitează la substituția metilată, hidroxialchilată, acilată și sulfoalchileterică. În anumite
55 exemple de realizare, ciclodextrina este un sulfoalchil eter β -ciclodextrină, *de ex.*, de exemplu, sulfobutil eter β -ciclodextrină, cunoscut și sub numele de CAPTISOL®. Vezi, *de ex.*, U.S. 5.376.645. În anumite exemple de realizare, formularea cuprinde hexapropil- β -ciclodextrină. Într-un exemplu de realizare mai particular, formularea cuprinde hexapropil- β -ciclodextrină (10-50% în apă).

60 Prezenta invenție se referă de asemenea la sarea de adiție acidă acceptabilă farmaceutic a unui compus cu formula (I). Acidul care poate fi utilizat pentru prepararea sării acceptabile farmaceutic este cel care formează o sare de adiție acidă netoxică, *adică* o sare care conține anioni acceptabili farmacologic, cum ar fi, clorhidrat, iodhidrat, bromhidrat, azotat, sulfat, bisulfat, fosfat, acetat, lactat, citrat, tartrat, succinat, maleat, fumarat, benzoat, para-toluensulfonat și alții.

Următoarele exemple de formulare ilustrează compoziții farmaceutice reprezentative care pot fi preparate conform acestei invenții. Prezenta invenție, cu toate acestea, nu se limitează la următoarele compoziții farmaceutice.

Exemplu de formulare 1 - Tablete: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi amestecat sub formă de pulbere uscată cu un liant de gelatină anhidră într-un raport aproximativ 1:2 în greutate. Este adăugată ca lubrifiant o cantitate mică de stearat de magneziu. Amestecul este format în tablete de 240-270 mg (80-90 mg de compus activ pe tabletă) într-o presă pentru tablete.

Exemplu de formulare 2 - Capsule: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi amestecat sub formă de pulbere uscată cu un diluant de amidon într-un raport aproximativ 1:1 în greutate. Amestecul este umplut în capsule de 250 mg (125 mg de compus activ pe capsulă).

Exemplu de formulare 3 - Lichid: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, (125 mg) poate fi amestecat cu zaharoză (1,75 g) și gumă xantan (4 mg) și amestecul rezultat poate fi amestecat, trecut printr-o sită cu nr. 10 mesh U.S. și apoi s amestecă cu o soluție făcută din celuloză microcristalină și carboximetil celuloză de sodiu (11:89, 50 mg) în apă. Benzoatul de sodiu (10 mg), aroma și culoarea sunt diluate cu apă și adăugate sub agitare. Apoi poate fi adăugată suficientă apă pentru a produce un volum total de 5 ml.

Exemplu de formulare 4 - Tablete: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi amestecat sub formă de pulbere uscată cu un liant de gelatină anhidră într-un raport aproximativ 1:2 în greutate. Este adăugată ca lubrifiant o cantitate mică de stearat de magneziu. Amestecul este format în tablete de 450-900 mg (150-300 mg de compus activ) într-o presă pentru tablete.

Exemplu de formulare 5 - Injecție: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi dizolvat sau suspendat într-un mediu apos injectabil de soluție salină sterilă tamponată la o concentrație de aproximativ 5 mg/ml.

Exemplu de formulare 6 - Tablete: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi amestecat sub formă de pulbere uscată cu un liant de gelatină anhidră într-un raport aproximativ 1:2 în greutate. Este adăugată ca lubrifiant o cantitate mică de stearat de magneziu. Amestecul este format în tablete de 90-150 mg (30-50 mg de compus activ pe tabletă) într-o presă pentru tablete.

Exemplu de formulare 7 - Tablete: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi amestecat sub formă de pulbere uscată cu un liant de gelatină anhidră într-un raport aproximativ 1:2 în greutate. Este adăugată ca lubrifiant o cantitate mică de stearat de magneziu. Amestecul este format în tablete de 30-90 mg (10-30 mg de compus activ pe tabletă) într-o presă pentru tablete.

Formulare exemplificativă 8 - Tablete: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi amestecat sub formă de pulbere uscată cu un liant de gelatină anhidră într-un raport aproximativ 1:2 în greutate. Este adăugată ca lubrifiant o cantitate mică de stearat de magneziu. Amestecul este format în tablete de 0,3-30 mg (0,1-10 mg de compus activ pe tabletă) într-o presă pentru tablete.

Exemplu de formulare 9 - Tablete: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi amestecat sub formă de pulbere uscată cu un liant de gelatină anhidră într-un raport aproximativ 1:2 în greutate. Este adăugată ca lubrifiant o cantitate mică de stearat de magneziu. Amestecul este format în tablete de 150-240 mg (50-80 mg de compus activ pe tabletă) într-o presă pentru tablete.

Exemplu de formulare 10 - Tablete: Un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi amestecat sub formă de pulbere uscată cu un liant de gelatină anhidră într-un raport aproximativ 1:2 în greutate. Este adăugată ca lubrifiant o cantitate mică de stearat de magneziu. Amestecul este format în tablete de 270-450 mg (90-150 mg de compus activ pe tabletă) într-o presă pentru tablete.

Nivelurile dozei de injecție variază de la aproximativ 0,1 mg/kg/oră până la cel puțin 10 mg/kg/oră, toate pentru aproximativ 1 până la aproximativ 120 de ore și în special 24 până la 96 de ore. Un bolus de preîncărcare de la aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 10 mg/kg sau mai mult poate fi, de asemenea, administrat pentru a atinge niveluri adecvate la starea de echilibru. Doza maximă totală nu este de așteptat să depășească aproximativ 2 g/zi pentru un pacient uman de 40 până la 80 kg.

Pentru prevenirea și/sau tratamentul afecțiunilor pe termen lung, regimul pentru tratament se întinde de obicei pe mai multe luni sau ani, astfel încât dozarea orală este preferată pentru confortul și toleranța pacientului. Administrarea orală de una până la cinci și în special două până la patru și de obicei trei doze orale pe zi fiind un regim reprezentativ. Folosind aceste modele de dozare, fiecare doză furnizează de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 20 mg/kg de compus furnizat aici, cu doze preferate fiecare furnizând de la aproximativ 0,1 la aproximativ 10 mg/kg și în special aproximativ 1 până la aproximativ 5 mg/kg.

Dozele transdermice sunt, în general, selectate pentru a asigura niveluri sanguine similare sau mai scăzute decât cele obținute cu ajutorul dozelor de injecție.

Când sunt utilizați pentru a preveni apariția unei tulburări ale CNS, compușii furnizați aici vor fi administrați unui subiect cu risc de a dezvolta afecțiunea, de obicei la sfatul și sub supravegherea unui medic, la nivelurile de dozare descrise anterior. Subiecții cu risc de a dezvolta o anumită afecțiune îi includ, în general, pe cei care au antecedente familiale ale afecțiunii, sau pe cei care au fost identificați prin teste genetice sau screening pentru a fi deosebit de sensibili la dezvoltarea afecțiunii.

10 **Indicații medicinale**

Compușii prezentei invenții, *de ex.*, un compus cu formula (I), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, așa cum s-au descris aici, sunt în general proiectați pentru a modula funcția NMDA și, prin urmare, pentru a acționa ca oxisteroli pentru tratamentul și prevenirea, *de ex.*, a afecțiunilor legate de CNS la un subiect. În unele exemple de realizare, compușii descriși aici, *de ex.*, un compus cu formula (I), și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, așa cum s-au descris aici, sunt în general concepuți pentru a pătrunde în bariera hematoencefalică (*de ex.*, conceput pentru a fi transportat peste bariera hematoencefalică). Modulația, așa cum este utilizată aici, se referă, de exemplu, la inhibarea sau potențarea funcției receptorului NMDA. În anumite exemple de realizare, compusul cu formula (I), sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, acționează ca un modulator alosteric negativ (NAM) al NMDA și inhibă funcția receptorului NMDA. În anumite exemple de realizare, prezenta invenție, *de ex.*, un compus cu formula (I), sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, acționează ca un modulator alosteric pozitiv (PAM) al NMDA și potențează funcția receptorului NMDA. În anumite exemple de realizare, compusul cu formula (I), sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, blochează sau reduce potențarea sau inhibarea funcției receptorului NMDA de către un substrat natural. Astfel de compuși nu acționează ca modulatori alosterici negativi (NAMs), sau modulatori alosterici pozitivi (PAMs) ai NMDA. În unele exemple de realizare, tulburarea este cancerul. În unele exemple de realizare, tulburarea este diabetul. În unele exemple de realizare, tulburarea este o tulburare de sinteză a sterolilor. În unele exemple de realizare, tulburarea este o tulburare gastrointestinală (GI), *de ex.*, constipație, sindrom de intestin iritabil (IBS), boală inflamatorie intestinală (IBD) (*de ex.*, colită ulcerativă, boala Crohn), tulburări structurale care afectează GI, tulburări anale (*de ex.*, hemoroizi, hemoroizi interni, hemoroizi externi, fisuri anale, abcese perianale, fistulă anală), polipi de colon, cancer sau colită. În unele exemple de realizare, tulburarea este boala inflamatorie a intestinului.

Exemplele de afecțiuni legate de modularea NMDA includ, dar nu se limitează la, tulburarea gastrointestinală (GI), *de ex.*, constipație, sindrom de intestin iritabil (IBS), boală inflamatorie intestinală (IBD) (*de ex.*, colită ulcerativă, boala Crohn), tulburări structurale care afectează GI, tulburări anale (*de ex.*, hemoroizi, hemoroizi interni, hemoroizi externi, fisuri anale, abcese perianale, fistulă anală), polipi de colon, cancer, colită și afecțiuni ale CNS, *de ex.*, așa cum este descris aici.

Exemplele de afecțiuni (*de ex.*, afecțiuni ale CNS) legate de modularea NMDA includ, dar nu se limitează la acestea, tulburări de ajustare, tulburări de anxietate (inclusiv tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres post-traumatic, fobie socială, tulburare de anxietate generalizată), tulburări cognitive (inclusiv boala Alzheimer și alte forme de demență, inclusiv demență cortico-bazală-paralizie supranucleară progresivă, demență frontală-temporală, afazie progresivă primară, demență datorată bolii Parkinson și demență a corpului Lewy), tulburări disociative, tulburări alimentare, tulburări de dispoziție (inclusiv depresie (*de ex.*, depresie post-partum), tulburare bipolară, tulburare distimică, tendință de suicid), schizofrenie sau alte tulburări psihotice (inclusiv tulburare schizoafectivă), tulburări de somn (inclusiv insomnie), tulburări legate de abuzul de substanțe, tulburări de personalitate (inclusiv tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă), spectru de tulburări ale autismului (inclusiv cele care implică mutații ale grupului de proteine Shank (*de ex.*, Shank3)), tulburări ale neurodezvoltării (inclusiv sindromul Rett), scleroză multiplă, tulburări de sinteză a sterolului, sindrom Smith-Lemli-Optiz, durere (inclusiv durere acută, durere cronică și durere neuropatică), tulburări convulsive (inclusiv starea epileptică și forme monogenice de epilepsie, cum ar fi, boala Dravet, Complexul de Scleroză Tuberoasă (TSC) și spasmele infantile), accident vascular cerebral, hemoragie subarahnoidă, hemoragie intracerebrală, ischemie cerebrală, leziuni traumatiche ale creierului, tulburări de mișcare (inclusiv boala Huntington și boala Parkinson), tulburare de deficit de atenție, hiperactivitate cu tulburări de deficit de atenție, encefalopatii metabolice (inclusiv fenilketonurie), psihoză post-partum, sindroame asociate cu titruri ridicate de anticorpi ai receptorului anti- NMDA (inclusiv encefalită a receptorului anti-NMDA), tulburări neurodegenerative, neuroinflamare, lupus neuropsihiatric, tulburare Niemann-Pick C și tinitus.

In anumite exemple de realizare, compuşii prezentei invenţii, *de ex.*, un compus cu formula (I), sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestora, poate fi utilizată pentru a induce sedarea sau anestezia.

In anumite variante, compusul cu formula (I), sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este util în tratamentul sau prevenirea tulburărilor de ajustare, tulburărilor de anxietate (inclusiv tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburarea de stres post-traumatic, fobia socială, tulburarea de anxietate generalizată), tulburările cognitive (inclusiv boala Alzheimer şi alte forme de demenţă, inclusiv demenţă cortico-bazală-paralizie supranucleară progresivă, demenţă frontal-temporală, afazie progresivă primară, demenţă datorată bolii Parkinson şi demenţă a corpului Lewy), tulburări disociative, tulburări alimentare, tulburări de dispoziţie (inclusiv depresie (*de ex.*, depresie post-partum), tulburare bipolară, tulburare distimică, tendinţă de suicid), schizofrenie sau alte tulburări psihotice (inclusiv tulburare schizoafectivă), tulburări de somn (inclusiv insomnie), tulburări legate de abuzul de substanţe, tulburări de personalitate (inclusiv tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă), tulburări din spectrul autismului (inclusiv cele care implică mutaţii ale grupului de proteine Shank (*de ex.*, Shank3)), tulburări ale neurodezvoltării (inclusiv sindromul Rett), scleroză multiplă, tulburări de sinteză a sterolului, sindrom Smith-Lemli-Optiz, durere (inclusiv durere acută, durere cronică şi durere neuropatică), tulburări convulsive (inclusiv starea epileptică şi forme monogenice de epilepsie, cum ar fi, boala Dravet, complexul de scleroză tuberoasă (TSC) şi spasmele infantile), accident vascular cerebral, hemoragie subarahnoidă, hemoragie intracerebrală, ischemie cerebrală, leziuni traumatice ale creierului, tulburări de mişcare (inclusiv boala Huntington şi boala Parkinson), tulburare de deficit de atenţie, hiperactivitate cu deficit de atenţie tulburări, encefalopatii metabolice (inclusiv fenilcetonurie), psihoză post-partum, sindroame asociate cu titruri ridicate de anticorpi ai receptorului anti-NMDA (inclusiv encefalită a receptorului anti-NMDA), tulburări neurodegenerative, neuroinflamare, lupus neuropsihiatric, tulburare Niemann-Pick C şi tinitus.

In anumite exemple de realizare, compusul cu formula (I), sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, este util în tratamentul sau prevenirea tulburărilor de ajustare, tulburărilor de anxietate (inclusiv tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburarea de stres post-traumatic, fobia socială, tulburarea de anxietate generalizată), tulburările cognitive (inclusiv boala Alzheimer şi alte forme de demenţă, inclusiv demenţă cortico-bazală-paralizie supranucleară progresivă, demenţă frontal-temporală, afazie progresivă primară, demenţă datorată bolii Parkinson şi demenţă a corpului Lewy), tulburări legate de abuzul de substanţe, tulburări disociative, tulburări alimentare, tulburări ale dispoziţiei (inclusiv depresie (*de ex.*, depresie post-partum), tulburare bipolară, tulburare distimică, tendinţă de suicid), schizofrenie sau alte tulburări psihotice (inclusiv tulburare schizoafectivă), tulburări de personalitate (inclusiv tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă), tulburări din spectrul autismului (inclusiv cele care implică mutaţii la grupul de proteine Shank (*de ex.*, Shank3)), sau psihoză post-partum.

In anumite exemple de realizare, compusul cu formula (I), sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, este utilă în tratamentul sau prevenirea tulburărilor neurodezvoltării (inclusiv sindromul Rett), sclerozei multiple, tulburărilor sintezei sterolului, sindromului Smith-Lemli-Optiz, durerii (inclusiv durerea acută, durerea cronică şi durerea neuropatică), tulburărilor convulsive (inclusiv starea epileptică şi forme monogenice de epilepsie, cum ar fi, boala Dravet, complexul de scleroză tuberoasă (TSC) şi spasmele infantile), accidentului vascular cerebral, hemoragiei subarahnoidă, hemoragiei intracerebrală, ischemiei cerebrală, leziunilor traumatice ale creierului, tulburărilor de mişcare (inclusiv boala Huntington şi boala Parkinson) tulburării de deficit de atenţie, tulburării de deficit de atenţie, hiperactivităţii, encefalopatiei metabolice (inclusiv fenilcetonurie), sindroamelor asociate cu titruri ridicate de anticorpi ai receptorilor anti-NMDA (inclusiv encefalită cu receptor anti-NMDA), tulburărilor neurodegenerative, neuroinflamării, lupusului neuropsihiatric, tulburării Niemann-Pick C sau tinitusului.

In unele exemple de realizare, un compus al invenţiei, *de ex.*, un compus cu formula (I) care acţionează ca un PAM al funcţiei receptorului NMDA poate fi util în tratamentul sau prevenirea afecţiunilor (de ex., afecţiuni legate de CNS), inclusiv schizofrenie sau alte tulburări psihotice (inclusiv tulburări schizoafective), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie), tulburări din spectrul autismului (inclusiv cele care implică mutaţii la grupul de proteine Shank (*de ex.*, Shank3)), scleroză multiplă, tulburări de mişcare (inclusiv boala Huntington şi boala Parkinson), tulburare de deficit de atenţie, tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenţie, encefalopatii metabolice (inclusiv fenilcetonurie), psihoză post-partum şi sindroame asociate cu titruri ridicate sau anticorpi ai receptorului anti-NMDA (inclusiv encefalita receptorilor anti-NMDA).

In unele exemple de realizare, un compus al invenţiei, *de ex.*, un compus cu formula (I), care acţionează ca un NAM al funcţiei receptorului NMDA poate fi util în tratamentul sau prevenirea afecţiunilor (de ex., afecţiuni legate de CNS), inclusiv tulburări de anxietate (inclusiv

tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres post-traumatic, fobie socială, tulburare de anxietate generalizată), tulburări de dispoziție (inclusiv depresie (*de ex.*, depresie post-partum), tulburare bipolară, tulburare distimică, tendință de suicid), tulburări de personalitate (inclusiv tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă), tulburări de neurodezvoltare (inclusiv sindrom Rett), durere (inclusiv durere acută și cronică), tulburări convulsive (inclusiv starea epileptică și forme monogenice de epilepsie, cum ar fi, boala Dravet și complexul de scleroză tuberoasă (TSC)), accident vascular cerebral, traumatism cerebral traumatic, tulburări de ajustare, lupus neuropsihiatric și tinitus.

10 In unele exemple de realizare, un compus al invenției, *de ex.*, un compus cu formula (I), care acționează ca un PAM sau un NAM al funcției receptorului NMDA poate fi util în tratamentul sau prevenirea afecțiunilor (de ex., afecțiuni legate de CNS), inclusiv tulburări cognitive (inclusiv boala Alzheimer și alte forme de demență, inclusiv demență cortico-bazală-paralizie supranucleară progresivă, demență frontală-temporală, afazie progresivă primară, demență datorată bolii Parkinson și demență a corpului Lewy), tulburări de sinteză a sterolilor și tulburări alimentare.

15 Intr-un alt aspect, este furnizat un compus al invenției pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a excitabilității creierului la un subiect susceptibil sau afectat de o afecțiune asociată cu excitabilitatea creierului, care cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente dintr-un compus din prezenta invenție, *de ex.*, un compus cu formula (I), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

20 Intr-un alt aspect, prezenta invenție oferă o combinație a unui compus al prezentei invenții, *de ex.*, un compus cu formula (I), sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un alt agent farmacologic activ. Compușii furnizați aici pot fi administrați ca singur agent activ, sau pot fi administrați în combinație cu alți agenți. Administrarea în combinație poate proceda prin orice tehnică aparentă celor calificați în domeniu, incluzând, de exemplu, administrare separată, secvențială, concurentă și alternativă.

Tulburări de mișcare

30 De asemenea, aici sunt descriși compușii invenției pentru utilizare în metode pentru tratarea unei tulburări de mișcare. Așa cum este utilizat aici, "tulburări de mișcare" se referă la o varietate de boli și tulburări care sunt asociate cu tulburări de mișcare hipercinetice și anomalii asociate în controlul muscular. Exemplele de tulburări ale mișcării includ, dar nu se limitează la acestea, boala Parkinson și parkinsonismul (definit în special de bradikinezie), distonia, coreea și boala Huntington, ataxia, tremurul (de ex., tremor esențial), mioclonul și tresărirea, ticurile și sindromul Tourette, sindromul picioarelor neliniștite, sindromul de persoană rigidă și tulburări de mers.

35 **Tremurul** este o contracție involuntară, uneori ritmică, contracție și relaxare musculară care poate implica oscilații sau zvâcniri ale uneia sau mai multor părți ale corpului (*de ex.*, maini, brațe, ochi, față, cap, pliuri vocale, trunchi, picioare). Tremurul include tulburări ereditare, degenerative și idiopatice, cum ar fi, boala Wilson, boala Parkinson și, respectiv, tremor esențial; boli metabolice (de ex., boli tiroid-paratiroidiene, hepatice și hipoglicemie); neuropatii periferice (asociate cu Charcot-Marie-Tooth, Roussy-Levy, diabet zaharat, sindromul durerii regionale complexe); toxine (nicotină, mercur, plumb, CO, mangan, arsenic, toluen); induse de medicamente (narcoleptice, traciclice, litiu, cocaină, alcool, adrenalină, bronhodilatatoare, teofilină, cofeină, steroizi, valproat, amiodaronă, hormoni tiroidieni, vincristină) și tulburări psihogene. Tremurul clinic poate fi clasificat în tremur fiziologic, tremur fiziologic intensificat, sindroame esențiale de tremur (inclusiv tremur esențial clasic, tremur ortostatic primar și tremur specific sarcinii și poziției), tremur distonic, tremur parkinsonian, tremur cerebelos, tremur Holmes (de ex., tremur rubral), tremur palatal, tremur neuropatic, tremur toxic sau indus de medicament și tremur psihogen. Alte forme de tremur includ tremur cerebelos sau tremur de intenție, tremur distonic, tremur esențial, tremur ortostatic, tremur parkinsonian, tremur fiziologic, tremur psihogen, sau tremur rubral.

50 **Tremur cerebelos** sau **tremur de intenție** este un tremur lent și larg al extremităților care apare după o mișcare intenționată. Tremurul cerebelos este cauzat de leziuni sau deteriorări ale cerebelului rezultate din, *de ex.*, tumoare, accident vascular cerebral, boală (*de ex.*, scleroză multiplă, o tulburare degenerativă moștenită).

60 **Tremur distonic** apare la indivizii afectați de distonie, o tulburare de mișcare în care contracțiile musculare involuntare susținute provoacă mișcări răsucitoare și repetitive și/sau posturi sau poziții dureroase și anormale. Tremurul distonic poate afecta orice mușchi din corp. Tremurele distonice apar neregulat și adesea pot fi ameliorate prin odihnă completă.

Tremur esențial sau tremurul esențial benign este cel mai frecvent tip de tremur. Un tremur esențial poate fi ușor și neprogresiv la unii și poate fi lent progresiv, începând de pe o parte a corpului, dar afectând ambele părți în termen de 3 ani. Mâinile sunt cel mai adesea afectate, dar pot fi implicate și capul, vocea, limba, picioarele și trunchiul. Frecvența tremurului poate scădea pe măsură ce persoana îmbătrânește, dar severitatea poate crește. Emoția sporită, stresul, febra, epuizarea fizică sau glicemia scăzută pot declanșa tremurături și/sau pot crește severitatea acestora. Simptomele evoluează în general în timp și pot fi vizibile și persistente după debut.

Tremur ortostatic se caracterizează prin contracții musculare ritmice rapide (*de ex.*, mai mare de 12 Hz) care apar la nivelul picioarelor și trunchiului imediat după statul în picioare. Crampele sunt resimțite la nivelul coapselor și picioarelor și pacientul poate tremura necontrolat când i se cere să stea într-un singur loc. Se poate produce tremur ortostatic la pacienții cu tremor esențial.

Tremur parkinsonian este cauzată de deteriorarea structurilor din creier care controlează mișcarea. Tremurul parkinsonian este adesea un precursor al bolii Parkinson și este de obicei văzut ca o acțiune "de restogolire a pastilei", a mâinilor care poate afecta și bărbia, buzele, picioarele și trunchiul. Debutul tremurului parkinsonian începe de obicei după vârsta de 60 de ani. Mișcarea începe la un membru sau pe o parte a corpului și poate progresa pentru a include cealaltă parte.

Tremur fiziologic poate apărea la indivizi normali și nu are nicio semnificație clinică. Poate fi văzut în toate grupele musculare voluntare. Tremurul fiziologic poate fi cauzat de anumite medicamente, eliminarea alcoolului sau afecțiuni medicale, inclusiv o tiroidă hiperactivă și hipoglicemie. Tremurul are o frecvență clasică de aproximativ 10 Hz.

Tremur psihogen sau tremurul isteric poate apărea în repaus sau în timpul mișcării posturale sau cinetice. Pacientul cu tremur psihogen poate avea o tulburare de conversie sau o altă boală psihiatrică.

Tremur rubral se caracterizează prin tremur lent grosier care poate fi prezent în repaus, la postură și cu intenție. Tremurul este asociat cu afecțiuni care afectează nucleul roșu din creierul mediu, accidente vasculare cerebrale clasice neobișnuite.

Boala Parkinson afectează celulele nervoase din creier care produc dopamină. Simptomele includ rigiditatea musculară, tremurături și modificări ale vorbirii și mersului. **Parkinsonismul** se caracterizează prin tremur, bradikinezie, rigiditate și instabilitate posturală. Parkinsonismul împărtășește simptomele găsite în boala Parkinson, dar este mai degrabă un complex de simptome decât o boală neurodegenerativă progresivă.

Distonie este o tulburare de mișcare caracterizată prin contracții musculare susținute sau intermitente care determină mișcări sau posturi anormale, adesea repetitive. Mișcările distonice pot fi modelate, răscute și pot fi tremuroase. Distonia este adesea inițiată sau înrăutățită prin acțiune voluntară și asociată cu activarea musculară de revărsare.

Coreea este o tulburare neurologică caracterizată prin mișcări involuntare sacadate care afectează de obicei umerii, șoldurile și fața.

Boala Huntington este o boală moștenită care determină risipirea celulelor nervoase din creier. Simptomele includ mișcări necontrolate, stângăcie și probleme de echilibru. Boala Huntington poate împiedica mersul pe jos, vorbirea și înghițirea.

Ataxia se referă la pierderea controlului deplin al mișcărilor corporale și poate afecta degetele, mainile, brațele, picioarele, corpul, vorbirea și mișcările ochilor.

Myoclonus și Startle este un răspuns la un stimul brusc și neașteptat, care poate fi acustic, tactil, vizual sau vestibular.

Ticuri sunt o mișcare involuntară care apare de obicei brusc, scurtă, repetitivă, dar neritimică, de obicei imită un comportament normal și apare adesea dintr-un mediu de activitate normal. Ticurile pot fi clasificate ca motorii sau vocale, ticuri motorii sunt asociate mișcărilor, în timp ce ticurile vocale sunt asociate cu sunetul. Ticurile pot fi caracterizate ca simple sau complexe. De exemplu, ticurile motorii simple implică doar câțiva mușchi limitați la o anumită parte a corpului.

Sindromul Tourette este o tulburare neuropsihiatrică moștenită cu debut în copilărie, caracterizată prin ticuri motorii multiple și cel puțin un tic vocal.

Sindromul picioarelor neliniștite este o tulburare senzorială neurologică neurologică caracterizată printr-o dorință copleșitoare de a mișca picioarele în starea de repaus.

Sindromul de persoană rigidă este o tulburare de mișcare progresivă caracterizată prin spasme dureroase involuntare și rigiditate a mușchilor, care implică de obicei partea inferioară a spatelui și a picioarelor. De obicei rezultă mersul cu picioare rigide, cu hiperlordoză lombară exagerată. Se observă de obicei o anomalie caracteristică la înregistrările EMG cu activitate

continuă a unității motorii a mușchilor axiali paraspinali. Variantele includ "sindromul membrelor rigide" care produce rigiditate focală care afectează de obicei picioarele și picioarele distale.

Tulburări de mers se referă la o anormalitate în maniera sau stilul de mers, care rezultă din modificări neuromusculare, artritice sau de altă natură. Mersul este clasificat în funcție de sistemul responsabil pentru locomoția anormală și include mersul hemiplegic, mersul diplegic, mersul neuropat, mersul miopatic, mersul parkinsonian, mersul coreiform, mersul ataxic și mersul senzorial.

Tulburări de dispoziție

De asemenea, sunt furnizați aici compuși conform invenției pentru utilizarea în metode de tratare a unei tulburări de dispoziție, de exemplu, depresie clinică, depresie postnatală sau depresie post-partum, depresie peinatală, depresie atipică, depresie melancolică, depresie psihotică majoră, depresie cataonică, tulburare afectivă sezonieră, distimie, depresie dublă, tulburare depresivă de personalitate, depresie scurtă recurentă, tulburare depresivă minoră, tulburare bipolară sau tulburare depresivă maniacală, depresie cauzată de afecțiuni cronice, depresie rezistentă la tratament, depresie refractară, tendință de suicid, idei suicidare sau comportament suicidar.

Depresie clinică este, de asemenea, cunoscută sub numele de depresie majoră, tulburare depresivă majoră (MDD), depresie severă, depresie unipolară, tulburare unipolară și depresie recurentă și se referă la o tulburare mentală caracterizată prin starea de spirit omniprezentă și persistentă, care este însoțită de stima de sine scăzută și pierderea de interes sau plăcere în activități în mod normal plăcute. Unele persoane cu depresie clinică au probleme cu somnul, slăbesc și, în general, se simt agitate și iritabile. Depresia clinică afectează modul în care un individ se simte, gândește și se comportă și poate duce la o varietate de probleme emoționale și fizice. Persoanele cu depresie clinică pot avea probleme în desfășurarea activităților de zi cu zi și pot face o persoană să se simtă ca și cum viața nu merită trăită.

Depresie postnatală (PND) este, de asemenea, denumit **depresie post-partum (PPD)**, și se referă la un tip de depresie clinică care afectează femeile după naștere. Simptomele pot include tristețe, oboseală, modificări ale obiceiurilor de somn și alimentație, dorință sexuală redusă, episoade de plans, anxietate și iritabilitate. În unele variante, PND este o depresie rezistentă la tratament (de ex., o depresie rezistentă la tratament așa cum este descrisă aici). În unele variante, PND este depresie refractară (de ex., o depresiune refractară așa cum este descrisă aici).

În unele exemple de realizare, un subiect cu PND a prezentat, de asemenea, depresie sau un simptom al depresiei în timpul gravidității. Această depresie este denumită aici ca) **depresie perinatală**. Într-un exemplu de realizare, un subiect care se confruntă cu depresie perinatală are un risc crescut de a experimenta PND.

Depresie atipică (AD) se caracterizează prin reactivitate a dispoziției (de ex., anhedonie paradoxală) și pozitivitate, creștere semnificativă în greutate sau apetit crescut. Pacienții care suferă de AD pot avea, de asemenea, somn excesiv sau somnolență (hipersomnie), o senzație de greutate a membrelor și tulburări sociale semnificative ca o consecință a hipersensibilității la respingerea interpersonală percepută.

Depresie melancolică se caracterizează prin pierderea plăcerii (anhedonia) în majoritatea sau în toate activitățile, eșecuri în reacția la stimulii plăcuți, starea de spirit deprimată mai pronunțată decât cea a durerii sau pierderii, pierderea excesivă în greutate sau vinovăția excesivă.

Depresie majoră psihotică (PMD) sau depresia psihotică se referă la un episod depresiv major, în special de natură melancolică, în care individul prezintă simptome psihotice, cum ar fi, iluzii și halucinații.

Depresie catatonică se referă la depresie majoră care implică tulburări de comportament motor și alte simptome. Un individ poate deveni mut și stuporos și fie este imobil, fie prezintă mișcări fără scop sau bizare.

Tulburare afectivă sezonieră (SAD) se referă la un tip de depresie sezonieră în care o persoană are modele sezoniere de episoade depressive care apar în toamnă sau iarnă.

Distimie se referă la o afecțiune legată de depresia unipolară, în care sunt evidente aceleași probleme fizice și cognitive. Nu sunt la fel de severe și tind să dureze mai mult (*de ex.*, cel puțin 2 ani).

Depresie dublă se referă la dispoziție destul de deprimată (distimie) care durează cel puțin 2 ani și este punctată de perioade de depresie majoră.

Tulburare depresivă de personalitate (DPD) se referă la o tulburare de personalitate cu trăsături depressive.

Depresie scurtă recurentă (RBD) se referă la o afecțiune în care indivizii au episoade depressive aproximativ o dată pe lună, fiecare episod durând 2 săptămâni sau mai puțin și de obicei mai puțin de 2-3 zile.

Tulburare depresivă minoră sau depresie minoră se referă la o depresie în care cel puțin 2 simptome sunt prezente timp de 2 săptămâni.

Tulburare bipolară sau tulburare maniaco-depresivă provoacă modificări extreme ale dispoziției care includ valori emoționale (manie sau hipomanie) și minime (depresie). În perioadele de manie, individul se poate simți sau acționa anormal de fericit, energic sau iritabil. Adesea ia decizii slab gândite, fără a ține seama de consecințe. Nevoia de somn este de obicei redusă. În perioadele de depresie pot exista plâns, contact vizual slab cu ceilalți și o perspectivă negativă asupra vieții. Riscul de sinucidere în rândul celor cu tulburare este ridicat la mai mult de 6% pe parcursul a 20 de ani, în timp ce auto-vătămarea apare la 30-40%. Alte probleme de sănătate mintală, cum ar fi, tulburarea de anxietate și tulburarea de consum de substanțe, sunt frecvent asociate cu tulburarea bipolară.

Depresia cauzată de afecțiuni medicale cronice se referă la depresia cauzată de afecțiuni medicale cronice precum cancerul sau durerea cronică, chimioterapia, stresul cronic.

Depresie rezistentă la tratament se referă la o afecțiune în care indivizii au fost tratați pentru depresie, dar simptomele nu se ameliorează. De exemplu, antidepresivele sau consilierea fizică (psihoterapie) nu ameliorează simptomele depresiei la persoanele cu depresie rezistentă la tratament. În unele cazuri, persoanele cu depresie rezistentă la tratament îmbunătățesc simptomele, dar acestea revin. **Depresia refractară** apare la pacienții care suferă de depresie care sunt rezistenți la tratamente farmacologice standard, inclusiv antidepresive triciclice, MAOIs, SSRI, și inhibitori de absorbție dublă și triplă și/sau medicamente anxiolitice, precum și tratamente non-farmacologice (de ex., psihoterapie, terapie electroconvulsivă, vag stimularea nervului vagus și/sau stimulare magnetică transcraniană).

Tendință de suicid, idei suicidare, comportament suicidar se referă la tendința unui individ de a se sinucide. Ideea suicidală se referă la gânduri sau la o preocupare neobișnuită cu sinuciderea. Gama de idei suicidare variază foarte mult, de ex., de la gânduri trecătoare la gânduri extinse, planificare detaliată, joc de rol, încercări incomplete. Printre simptome se numără vorbirea despre sinucidere, obținerea mijloacelor de sinucidere, retragerea din contactul social, preocuparea de moarte, senzația de capcană sau deznădejde în legătură cu o situație, consumul crescut de alcool sau droguri, efectuarea de lucruri riscante sau autodistructive, luarea la revedere de la oameni de parcă nu-i vor mai vedea.

Simptomele depresiei includ sentimente anxioase sau de triste persistente, sentimente de neputință, lipsă de speranță, pesimism, lipsă de valoare, energie scăzută, neliniște, dificultăți de somn, insomnie, iritabilitate, oboseală, provocări motorii, pierderea interesului pentru activități sau hobby-uri plăcute, pierderea concentrării, pierderea de energie, stima de sine slabă, absența unor gânduri sau planuri pozitive, somn excesiv, supraalimentare, pierderea poftei de mâncare, insomnie, auto-vătămare, gânduri de sinucidere și încercări de sinucidere. Prezența, severitatea, frecvența și durata simptomelor pot varia de la caz la caz. Simptomele depresiei și ameliorarea acestora pot fi constatate de către un medic sau psiholog (de ex., printr-o examinare a stării mentale).

40

Tulburări de anxietate

Sunt furnizați aici compuși ai invenției pentru utilizare în metode pentru tratarea tulburărilor de anxietate. **Tulburare de anxietate** este un termen general care acoperă mai multe forme diferite de frică și anxietate anormală și patologică. Criteriile actuale de diagnostic psihiatric recunosc o mare varietate de tulburări de anxietate.

Tulburare de anxietate generalizată este o tulburare cronică frecventă caracterizată prin anxietate de lungă durată care nu este concentrată pe niciun obiect sau situație. Cei care suferă de anxietate generalizată se confruntă cu frică și îngrijorare persistente nespecifice și devin preocupați excesiv de problemele cotidiene. Tulburarea de anxietate generalizată este cea mai frecventă tulburare de anxietate care afectează adulții în vârstă.

În **tulburarea de panică**, o persoană suferă de atacuri scurte de groază intensă și reținere, adesea marcate de tremurături, convulsii, confuzie, amețeli, greață, dificultăți de respirație. Aceste atacuri de panică, definite de APA ca frică sau disconfort care apar brusc și ating vârfurile în mai puțin de zece minute, pot dura câteva ore și pot fi declanșate de stres, frică sau chiar exerciții; deși cauza specifică nu este întotdeauna evidentă. În plus față de atacurile de panică neașteptate recurente, diagnosticarea tulburării de panică necesită, de asemenea, ca respectivele atacuri să aibă consecințe cronice: fie îngrijorarea cu privire la implicațiile potențiale ale atacurilor, teama persistentă de atacuri viitoare, fie modificări semnificative ale comportamentului legate de atacuri. În consecință, cei care suferă de tulburare de panică prezintă simptome chiar și în afara episoadelor specifice de panică. Adesea, un bolnav de panică observă modificări ale bătailor normale ale inimii, ceea ce îl face să creadă că ceva nu este în regulă cu inima lui sau că sunt pe cale să aibă un

60

alt atac de panică. În unele cazuri, în timpul atacurilor de panică apare o conștientizare sporită (hipervigilență) a funcționării corpului, în care orice modificare fiziologică percepută este interpretată ca o posibilă boală care pune viața în pericol (adică hipocondriază extremă).

Tulburare obsesiv-compulsivă este un tip de tulburare de anxietate caracterizată în primul rând de obsesii repetitive (gânduri sau imagini dureroase, persistente și intruzive) și constrângeri (îndemnuri de a efectua acte sau ritualuri specifice). Modelul de gândire OCD poate fi asemănat cu superstițiile în măsura în care implică o credință într-o relație cauzală unde, în realitate, nu există. Deseori procesul este în întregime illogic; de exemplu, constrângerea mersului într-un anumit tipar poate fi folosită pentru a atenua obsesia prejudiciului iminent. Și, în multe cazuri, constrângerea este cu totul inexplicabilă, pur și simplu o dorință de a finaliza un ritual declanșat de nervozitate. Într-o minoritate de cazuri, cei care suferă de OCD pot experimenta doar obsesii, fără constrângeri evidente; un număr mult mai mic de suferinzi experimentează doar constrângeri.

Cea mai mare categorie de tulburări de anxietate este cea a **fobiei**, care include toate cazurile în care frica și anxietatea sunt declanșate de un anumit stimul sau situație. Suferinzii anticipează de obicei consecințe terifiante de la întâlnirea cu obiectul fricii lor, care poate fi orice, de la un animal la o locație, până la un fluid corporal.

Stres post traumatic sau **PTSD** este o tulburare de anxietate care rezultă dintr-o experiență traumatică. Stresul post-traumatic poate rezulta dintr-o situație extremă, cum ar fi, lupta, violul, situațiile de ostacoli, sau chiar un accident grav. De asemenea, poate rezulta din expunerea pe termen lung (cronică) la un factor de stres sever, de exemplu, soldații care suportă bătălii individuale, dar nu pot face față luptei continue. Simptomele frecvente includ flashback-uri, comportamente evitante și depresie.

25 **Epilepsie**

Epilepsia este o tulburare cerebrală caracterizată prin crize repetate în timp. Tipurile de epilepsie pot include, dar nu se limitează la epilepsie generalizată, de exemplu, epilepsia absenței copilăriei, epilepsia nioclonic juvenilă, epilepsia cu convulsii grand-mal la trezire, sindromul West, sindromul Lennox-Gastaut, epilepsia parțială, de exemplu, epilepsia lobului temporal, epilepsie cu lob frontal, epilepsie focală benignă a copilăriei.

Epileptogeneza

Epileptogeneza este un proces gradual prin care un creier normal dezvoltă epilepsie (o afecțiune cronică în care apar convulsii). Epileptogeneza rezultă din leziunile neuronale precipitate de insulta inițială (de ex., starea epileptică).

Starea epileptică (SE)

Starea epileptică (SE) poate include, *de ex.*, starea epileptică convulsivă, *de ex.*, starea epileptică precoce, starea epileptică stabilită, starea epileptică refractară, starea epileptică super-refractară; starea epileptică neconvulsivă, *de ex.*, starea epileptică generalizată, starea epileptică parțială complexă; descărcări epileptiforme periodice generalizate; și descărcări epileptiforme periodice lateralizate. Starea epileptică convulsivă se caracterizează prin prezența convulsiilor epileptice convulsive și poate include starea epileptică precoce, starea epileptică stabilită, starea epileptică refractară, starea epileptică super-refractară. Starea epileptică precoce este tratată cu o terapie de primă linie. Starea epileptică stabilită se caracterizează prin convulsii de stare epileptică care persistă în ciuda tratamentului cu o terapie de primă linie și se administrează o a doua terapie de linie. Starea epileptică refractară se caracterizează prin convulsii de stare epileptică care persistă în ciuda tratamentului cu o primă linie și o a doua linie de terapie, iar în general se administrează un anesteziec general. Starea epileptică super refractară se caracterizează prin convulsii de stare epileptică care persistă în ciuda tratamentului cu o terapie de prima linie, o a doua linie de terapie și cu un anesteziec general timp de 24 de ore sau mai mult.

Starea epileptică neconvulsivă poate include, *de ex.*, starea epileptică focală neconvulsivă, *de ex.*, starea epileptică parțial non-convulsiv complex, starea epileptică parțial non-convulsiv simplu, starea epileptică subtil non-convulsiv; starea epileptică non-convulsiv generalizat, *de ex.*, absență tardivă de starea epileptică non-convulsiv, absență atipică de starea epileptică non-convulsiv sau absență tipică de starea epileptică non-convulsiv.

Atac

Un atac este constatările fizice sau schimbările de comportament care apar după un episod de activitate electrică anormală în creier. Termenul "atac" este adesea folosit

interschimbabil cu "convulsie". Convulsiile sunt atunci când corpul unei persoane se agită rapid și necontrolat. În timpul convulsiilor, mușchii persoanei se contractă și se relaxează în mod repetat.

Pe baza tipului de comportament și a activității cerebrale, convulsiile sunt împărțite în două mari categorii: generalizate și parțiale (numite și locale sau focale). Clasificarea tipului de

5 criză îi ajută pe medici să diagnosticheze dacă un pacient are sau nu epilepsie.

Convulsiile generalizate sunt produse de impulsuri electrice din întregul creier, în timp ce convulsiile parțiale sunt produse (cel puțin inițial) de impulsuri electrice într-o parte relativ mică a creierului. Partea creierului care generează convulsiile este uneori numită focalizare.

Există șase tipuri de convulsii generalizate. Cea mai comună și dramatică și, prin urmare, cea mai cunoscută, este convulsia generalizată, numită și criza grand-mal. În acest tip de criză, pacientul își pierde cunoștința și de obicei se prăbușește. Pierderea cunoștinței este urmată de rigidizarea generalizată a corpului (numită faza "tonică" a convulsiei) timp de 30 până la 60 de

10 secunde, apoi de scuturări violente (faza "clonică") timp de 30 până la 60 de secunde, după care pacientul intră în somn profund (faza "postictală" sau după convulsii). În timpul convulsiilor, pot apărea răni și accidente, cum ar fi, mușcăturile limbii și incontinența urinară.

15 Convulsiile de absență provoacă o scurtă pierdere a cunoștinței (doar câteva secunde), cu puține sau deloc simptome. Pacientul, cel mai adesea un copil, intrerupe de obicei o activitate și privește în gol. Aceste crize încep și se termină brusc și pot apărea de mai multe ori pe zi. Pacienții nu sunt de obicei conștienți de faptul că au o criză, cu excepția faptului că pot cunoaște "pierderea

20 timpului".

Convulsiile mioclonice constau în scuturări sporadice, de obicei pe ambele părți ale corpului. Pacienții descriu uneori scuturările ca niște șocuri electrice scurte. Atunci când sunt violente, aceste crize pot duce la căderea sau aruncarea involuntară a obiectelor.

Convulsiile clonice sunt sacadări repetitive, ritmice, care implică ambele părți ale corpului în același timp.

Convulsiile tonice se caracterizează prin rigidizarea mușchilor.

Convulsiile atonice constau într-o pierdere bruscă și generală a tonusului muscular, în special la nivelul brațelor și picioarelor, care duce adesea la o cădere.

Convulsiile descrise aici pot include convulsii epileptice; convulsii acute repetitive; convulsii cluster; convulsii continue; convulsii neîncetate; convulsii prelungite; convulsii recurente; convulsii cu starea epileptică, de ex., starea epileptică convulsiv refractar, convulsii cu starea epileptică non-convulsiv; convulsii refractare; convulsii mioclonice; convulsii tonice; convulsii tonico-clonice; convulsii parțiale simple; convulsii parțiale complexe; convulsii generalizate secundar; convulsii de absență atipice; convulsii de absență; convulsii atonice; crize benigne Roland; convulsii febrile; convulsii emoționale; convulsii focale; convulsii gelastice; convulsii de debut generalizate; spasme infantile; convulsii Jacksoniene; convulsii bilaterale masive mioclonice; convulsii multifocale; convulsii cu debut neonatal; convulsii nocturne; convulsii ale lobului occipital; convulsii post traumatice; convulsii subtile; crizele Sylvan; convulsii reflexe vizuale; sau convulsii de retragere. În unele variante, convulsia este o criză

30 generalizată asociată cu sindromul Dravet, sindromul Lennox-Gastaut, complexul de scleroză tuberoasă, sindromul Rett sau epilepsia pediatrică feminină PCDH19.

35

40

Exemple

Pentru ca invenția descrisă aici să fie mai bine înțeleasă, sunt prezentate următoarele

45 exemple. Exemplele de sinteză și biologice descrise în această cerere de brevet sunt oferite pentru a ilustra compoziții, compozițiile farmaceutice și metodele furnizate aici și nu trebuie interpretate în niciun fel ca limitând domeniul lor de aplicare.

Materiale și metode

50 Compoziții furnizate aici pot fi preparate din materii prime ușor disponibile utilizând următoarele metode și proceduri generale. Se va aprecia că acolo unde sunt date condițiile de proces tipice sau preferate (*adică* temperaturile de reacție, timpii, raporturile molare ale reactanților, solvenții, presiunile, *etc.*), pot fi utilizate și alte condiții de proces, cu excepția cazului în care se prevede altfel. Condițiile optime de reacție pot varia în funcție de reactanții particulari sau solventul utilizat, dar astfel de condiții pot fi determinate de către un specialist în domeniu prin optimizarea de rutină.

55 În plus, așa cum va fi evident persoanelor de specialitate în domeniu, pot fi necesare grupări de protecție convenționale pentru a preveni ca anumite grupări funcționale să sufere reacții nedorite. Alegerea unei grupări de protecție adecvată pentru o anumită grupare funcțională, precum și condițiile adecvate pentru protecție și deprotejare sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, numeroase grupări de protecție și introducerea și îndepărtarea acestora sunt descrise în T.

60

W. Greene și P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, ediția a doua, Wiley, New York, 1991, și referințele citate aici.

Compușii furnizați aici pot fi izolați și purificați prin procedee standard cunoscute. Astfel de proceduri includ (dar nu se limitează la) recristalizare, cromatografie pe coloană, HPLC, sau cromatografie cu fluid supercritic (SFC). Următoarele scheme sunt prezentate cu detalii cu privire la prepararea pirazolilor reprezentativi care au fost enumerați aici. Compușii furnizați aici pot fi preparați din materii prime și reactivi cunoscuți sau disponibili comercial de către un specialist în domeniul sintezei organice. Exemplele de coloane chirale disponibile pentru utilizare în separarea/purificarea enantiomerilor/diastereomerilor furnizați aici includ, dar nu se limitează la, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ și CHIRALCEL® OK.

Metodă generală exemplificativă pentru HPLC preparativă: Coloană: Waters RBridge prep 10 μ m C18, 19" 250 mm Faza mobilă: acetonitril, apă (NH_4HCO_3) (30 L apă, 24 g NH_4HCO_3 , 30 ml $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Debit: 25 mL/min

Metodă generală exemplificativă pentru HPLC analitică: fază mobilă: A: apă (10 mM NH_4HCO_3), B: acetonitril gradient: 5% -95% B în 1,6 sau 2 min Debit: 1,8 sau 2 mL/min; Coloană: XBridge C18, 4,6" 50mm, 3,5 μ m la 45°C.

20 **Modularea NMDA**

Potențarea NMDA în celulele de mamifere care au exprimat receptorii NMDA a fost evaluată utilizând clemă de patch-uri cu celule întregi pentru a determina activitatea PAM a compușilor, așa cum este descris mai jos. Se poate utiliza un sistem automat de clemă de patch-uri pentru a determina activitatea NAM a compușilor, așa cum este descris mai jos.

25 **Clemă de patch cu celule întregi de celule de mamifere (Ionworks Barracuda (IWB))**

Tehnica cu cleme de patch-uri cu celule întregi a fost utilizată pentru a investiga efectele activității de modulare alosterică pozitivă a compușilor testați asupra receptorilor glutamat on_GluN1/GluN2A și GluN2B, exprimați în celulele mamiferelor. Rezultatele sunt prezentate în **Tabelele 1 și 2**.

Celulele HEK293 au fost transformate cu adenovirus 5 ADN și transfectate cu cADN care codifică genele umane GRIN1/GRIN2A. Transfectanții stabili au fost selectați folosind gene de rezistență G418 și Zeocin încorporate în plasmida de expresie și presiunea de selecție a fost menținută cu G418 și Zeocin în mediu. Celulele au fost cultivate în amestecul mediu Dulbecco's Modified Eagle/nutrient (D-MEM/F-12) suplimentat cu 10% ser fetal de bovină, 100 μ g/ml penicilină G sodiu, 100 μ g/ml streptomycină sulfat, 100 μ g/ml Zeocin, 5 μ g/ml blasticidină și 500 μ g/ml G418.

Efectele articolului testat au fost evaluate în format de concentrație-răspuns în 8 puncte (4 godeuri replicate/concentrație). Toate soluțiile de testare și control au conținut 0,3% DMSO și 0,01% Kolliphor® EL (C5135, Sigma). Formulările articolului testat au fost încărcate într-o placă compusă cu 384 de godeuri utilizând un sistem automat de manipulare a lichidului (SciClone ALH3000, Caliper LifeSciences). Măsurătorile au fost realizate utilizând platforma Ion Works Barracuda, urmând această procedură:

Proceduri electrofiziologice:

a) Soluție intracelulară (mM): 50 mM CsCl, 90 mM CsF, 2 mM MgCl_2 , 5 mM EGTA, 10 mM HEPES. Se ajustează la pH 7,2 cu CsOH.

b) Soluție extracelulară, HB-PS (compoziție în mM): NaCl, 137; KCl, 1,0; CaCl_2 , 5; HEPES, 10; Glucoză, 10; pH ajustat la 7,4 cu NaOH (refrigerat până la utilizare).

c) Potențial de reținere: -70 mV, potențial în timpul aplicării agonistului/PAM: -40 mV.

Procedura de înregistrare:

a) Tamponul extracelular va fi încărcat în godeurile plăcii PPC (11 μ L pe godeu). Suspensia celulară va fi pipetată în godeuri (9 μ L pe godeu) ale electrodului plan PPC.

b) Configurația de înregistrare a întregii celule va fi stabilită prin perforarea patch-urilor cu curenți de membrană înregistrați de amplificatoarele clemă patch la bord.

c) Se vor efectua două înregistrări (scanări). În primul rând, în timpul pre-aplicării articolului testat singur (durata pre-aplicării - 5 minute) și în al doilea rând, în timpul testării articolelor și agonistului (EC_{20} L-glutamat și 30 μ M glicină) co-aplicație pentru a detecta efectele modulatorii pozitive ale articolului testat.

Administrarea articolului testat: Prima pre-aplicare va consta în adăugarea a 20 μ L de soluție concentrată de articol testat 2X și, în al doilea rând, a 20 μ L de articol testat concentrat 1X și agonist la 10 μ L/s (2 secunde timp total de aplicare).

Efect de potențare al modulatorilor alosterici pozitivi (PAM) pe canal

Efectul de potențare al modulatorilor alosterici pozitivi (PAM) asupra canalului va fi calculat ca

$$\% \text{ activare} = (I_{\text{PAM}} / I_{\text{EC10-30}}) \times 100\% - 100\%$$

unde I_{PAM} va fi L-glutamatul EC_{10-30} - curent provocat în prezența diferitelor concentrații de articole testate și I_{EC20} va fi curentul mediu obținut cu L-glutamat EC_{20} . Datele de concentrație-răspuns PAM vor fi adaptate la o ecuație de forma:

$$\% \text{ Activare} = \% \text{ L-glutamat } EC_{20} + (\% \text{ MAX} - \% \text{ L-glutamat } EC_{50}) / [1 + ([\text{Test}] / EC_{50})^N]$$

unde [Test] va fi concentrația de PAM (articol de test), EC_{50} va fi concentrația de PAM producând jumătate din activarea maximă, N va fi coeficientul Hill, % L-glutamat EC_{20} va fi procentul curentului Elicit cu L-glutamat EC_{20} , % MAX este procentul curentului activat cu cea mai mare doză de PAM co-admisă cu L-glutamat EC_{20} și % Activare va fi procentul curentului obținut cu L-glutamat EC_{10-30} la fiecare concentrație de PAM.

Amplitudinea maximă a curenților evocați este măsurată și definită ca Peak Current Amplitude (PCA).

Sistem automat clemă-patch (QPatch HTX):

În acest studiu, celulele HEK 293 transfectate stabil cu canale activate cu glutamat ale subtipului GRIN1/2A vor fi utilizate împreună cu concentrații submaximale de NMDA (300 μM NMDA, co-aplicare cu 8 μM glicină) pentru a investiga modulația alosterică negativă a testului compuși.

Cultură de celule

În general, celulele vor fi trecute la o confluență de aproximativ 80% până la-90%. Pentru măsurători electrofiziologice celulele vor fi recoltate la o confluență de aproximativ 80% până la 90% din baloane de cultură sterile care conțin mediu de cultură complet. Celulele vor fi transferate ca suspensie în PBS către sistemul QPatch 16X sau QPatch HTX direct la centrifugă/spălător.

Condiții standard de laborator: Celulele vor fi incubate la 37°C într-o atmosferă umidificată cu 5% CO_2 (umiditate relativă aproximativ 95%).

Mijloace de cultură: Celulele vor fi întreținute și trecute în baloane de cultură sterile care conțin un amestec 1:1 de mediu eagle Dulbecco modificat și amestec de nutrienți F-12 (D-MEM/F-12 1x, lichid, cu L-glutamină) suplimentat cu 10% ser fetal de bovină, 1% soluție de penicilină/streptomicină și 50 μM blocant AP-5.

Antibiotice: Mediul complet așa cum este indicat mai sus este suplimentat cu 100 $\mu\text{g/mL}$ higromicină, 15 $\mu\text{g/mL}$ blasticidină și 1 $\mu\text{g/mL}$ puromicină.

Inducerea expresiei: Se adaugă 2,5 $\mu\text{g/mL}$ tetraciclină cu 24 de ore înainte de începerea experimentelor.

Formularea dozei

Nivelurile de dozare sunt în termeni de compuși de testat, în conformitate cu furnizarea. Vehiculul va fi adăugat pentru a atinge o concentrație stoc de 10 mM (depozitare la -10°C până la -30°C). Alte soluții stoc de 1,0 mM vor fi preparate în DMSO. Detaliile privind utilizarea soluției stoc (decongelare, formulări de doză) vor fi documentate în datele brute. Perioada de utilizare a soluției stoc va fi detaliată în raport.

Testarea concentrațiilor de compuși

Nivelurile de dozare sunt în termeni de compuși de testat, în conformitate cu furnizarea. Vehiculul va fi adăugat pentru a atinge o concentrație stoc de 10 mM (depozitare la -10°C până la -30°C). Alte soluții stoc de 1,0 mM vor fi preparate în DMSO. Detaliile privind utilizarea soluției stoc (decongelare, formulări de doză) vor fi documentate în datele brute. Perioada de utilizare a soluției stoc va fi detaliată în raport.

Se va testa o concentrație de test de 1,0 μM .

Toate soluțiile de testare vor fi preparate prin diluarea soluțiilor stoc fie numai cu soluție de baie fără Mg, sau soluție de baie fără Mg care conține NMDA (300 μ M) și glicină (8,0 μ M) cu puțin timp înainte de experimentele electrofiziologice și menținute la temperatura camerei (19°C până la 30°C) în timpul utilizării. 0,1% DMSO va fi utilizat ca vehicul.

5 *Frecvența preparării:* Pentru fiecare concentrație de testare, se vor prepara în fiecare zi soluții proaspete de compuși de testat.

Stabilitatea formulării dozei: Toți timpii de pregătire vor fi documentați în datele brute. Orice observație cu privire la instabilitatea compușilor testați va fi menționată în datele brute.

10 *Depozitarea formulării dozei:* În ziua experimentării, formulările de doză vor fi menținute la temperatura camerei (19°C până la 30°C) atunci când sunt utilizate.

Soluții de baie

Pentru pregătirea experimentelor și pentru formarea etanșării giga-ohm, va fi utilizată următoarea **soluție standard de baie**:

15 Clorură de sodiu: 137 mM; Clorură de potasiu: 4 mM; Clorură de calciu: 1,8 mM;
Clorură de magneziu: 1 mM; HEPES: 10 mM; D-glucoză: 10 mM; Cremofor: 0,02%; pH (NaOH): 7,4

20 Soluția de baie 1x va fi preparată prin diluarea soluției de baie 10x fără glucoză și soluția de glucoză 100x cu apă cel puțin o dată la 7 zile. Ambele soluții stoc au fost preparate înainte de începerea experimentală a prezentului studiu și depozitate la 1°C până la 9°C (10x soluție de baie) sau -10°C la -30° (100x soluție de glucoză). Numărul(e) lotului soluției(soluțiilor) de baie utilizat(e) în experimente va fi documentat în datele brute. Când se utilizează, soluția de baie 1x va fi păstrată la temperatura camerei (19°C până la 30°C). Când nu este utilizată, soluția de baie 1x va fi depozitată la 1°C până la 9°C.

25 După ce s-a format etanșarea giga, se va utiliza următoarea **soluție de baie fără Mg**:

Clorură de sodiu: 137 mM; Clorură de potasiu: 4 mM; Clorura de calciu: 2,8 mM; HEPES: 10 mM; D-glucoză: 10 mM; **Cremofor**: 0,02%; pH (NaOH): 7,4

30 Această soluție de baie fără Mg va fi preparată ca o soluție 1x și stocată la 1°C până la 9°C. Se va pregăti proaspăt cel puțin la fiecare 10 zile.

Soluție intracelulară

35 Soluția intracelulară 1x va fi decongelată în fiecare zi dintr-o soluție intracelulară 1x înghețată, care a fost preparată înainte de începerea experimentală a prezentului studiu, alicotată și stocată la -10°C până la -30°C. Când este utilizată, soluția 1x intracelulară va fi menținută la temperatura camerei (19°C până la 30°C). Soluția intracelulară 1x rămasă va fi păstrată la frigider (1°C până la 9°C). Soluția 1x intracelulară va include componentele prezentate mai jos:

Clorură de potasiu: 130 mM; Clorură de magneziu: 1 mM; Mg-ATP: 5 mM; HEPES: 10 mM; EGTA: 5 mM; pH (KOH): 7,2

Tratamentul celulei

40 Pentru acest studiu, celulele vor fi perfuzate continuu cu NMDA/glicină, compus test sau compus test/NMDA/glicină.

În fiecare caz, vor fi efectuate între aplicații cel puțin etape de prespălare 30 de secunde cu un compus test. Pentru detalii, a se vedea Tabelul A de mai jos.

45 Fiecare tip de experiment va fi analizat în cel puțin $n = 3$ celule izolate. Soluțiile stoc NMDA și glicină vor fi preparate înainte de începerea experimentală a prezentului studiu, depozitate congelate (-10°C până la -30°C) până în ziua experimentării. Cu puțin timp înainte de experimentele electrofiziologice, soluțiile stoc congelate vor fi decongelate și diluate.

50 Control: Efectul vehiculului (0,1% DMSO) și al acidului D-(-)-2-Amino-5-fosfonopentanoic (AP-5) (100 μ M) va fi măsurat la trei celule în fiecare a doua săptămână, pentru a asigura succesul expresiei receptorilor NMDA.

55 Soluția stoc de 50 mM AP-5 a fost preparată înainte de începerea experimentală a prezentului studiu, alicotată și depozitată congelată (-10°C până la -30°C) până în ziua experimentării. Cu puțin timp înainte de experimentele electrofiziologice, soluția stoc congelată va fi decongelată și apoi diluată în soluție de baie fără Mg conținând NMDA (300 μ M) și glicină (8,0 μ M), pentru a da o concentrație finală de perfuzie de 100 μ M.

Procedura experimentală

60 Celulele sunt transferate ca suspensie în mediu fără ser în sistemul QPatch HTX și păstrate în rezervorul de stocare a celulei/agitator în timpul experimentelor. Toate soluțiile aplicate

celulelor, inclusiv soluția intracelulară, vor fi menținute la temperatura camerei (19°C până la 30°C).

- 5 In timpul procesului de etanșare vor fi utilizate **soluțiile de baie standard** descrisă anterior. Toate soluțiile aplicate pe celule, inclusiv soluția de pipetă, vor fi menținute la temperatura camerei (19°C până la 30°C). După formarea unei etanșări Gigaohm între electrozii patch și celulele HEK293 individuale transfectate va fi perfuzată numai **soluție de baie fără Mg** și membrana celulară va fi ruptă pentru a asigura accesul electric la interiorul celulei (configurația patch-ului cu celulă întreagă) timp de 5 sec. Curenții interiori vor fi măsurați la aplicarea a 300 μ M NMDA (și 8,0 μ M glicină) pentru clemele de patch cu celule timp de 5 sec. Pe parcursul întregului
- 10 experiment, celulele vor fi fixate în tensiune la un potențial de reținere de -80 mV.

Pentru analiza compușilor test, receptorii NMDA vor fi stimulați de 300 μ M NMDA și 8,0 μ M glicină și combinațiile de compuși test descriși mai jos. Treizeci și două de etape de prespălare cu un compus test vor fi efectuate între aplicații.

Tabelul A: Protocol de aplicare; utilizarea dependenței compușilor test

Aplic. #	Durata(e)	Aplicare
1	4	NMDA/Glicină
2	30	Baie
3	4	NMDA/Glicină
2 repetări		
4	30	1 μ M Compus test
5	4	1 μ M Compus test + NMDA/ Glicină
6 repetări		
6	30	Baie
7	4	NMDA/Glicină
2 repetări		

15

Tabelul B: Experimente de control al protocolului de aplicare

Aplic. #	Durata(e)	Aplicare
1	4	NMDA/Glicină
2	30	Baie
3	4	NMDA/Glicină
2 repetări		
4	30	Baie
5	4	NMDA/Glicină
6 repetări		
6	30	Baie
7	4	NMDA/Glicină + 100 μ M AP-5
2 repetări		

Proceduri de sinteză

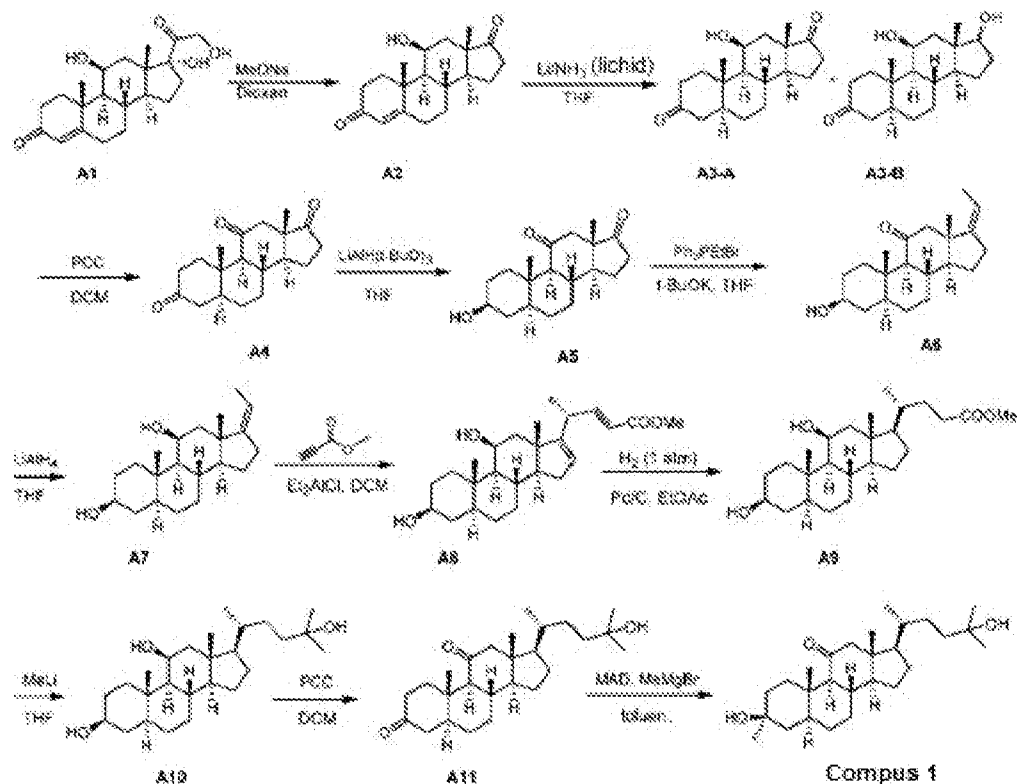
Abrevieri

- 20 THF: tetrahidrofuran; Na₂SO₄: sulfat de sodiu; PE: eter de petrol; DCM: diclormetan; EtOAc: acetat de etil; PCC: clorocromat de piridiniu; DMP: periodinan Dess-Martin; TBDPS: t-butildifenilsilil; TBAF: fluorură de tetra-n-butilamoniu; Ts: p-toluensulfonil; Ac₂O: anhidridă acetică; Py: piridină; Me: metil; Et: etil; t-Bu: terț-butil; Ph: fenil; 9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonan; TEA: trietilamină; BHT: 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol; SFC:
- 25 cromatografie de fluid supercritic; MAD: metilaluminu bis (2,6-di-t-butil-4-metilfenoxid); MS: spectrometrie de masă; LCMS: cromatografie lichidă-spectrometrie de masă; ESI: ionizare cu

electropulverizare; RMN: rezonanță magnetică nucleară; TLC: cromatografie în strat subțire; MeCN: acetonitril; t-BuOK: *tert*-butoxid de potasiu.

Exemplul 1. Sinteza compusului 1.

5



Sinteza compusului A2. La soluția de compus A1 (40 g, 110 mmol) în dioxan uscat (1 L) sub N₂ s-a adăugat metoxid de sodiu (30 g, 550 mmol). Amestecul a fost agitat la 110°C timp de 16 ore, moment în care analiza TLC a arătat că materia primă a fost consumată. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta aproximativ 1/3 din volumul solventului și acidulat cu HCl 2 M la un pH de 5-6. Soluția a fost apoi extrasă cu DCM (3 x 500 ml), spălată cu NaHCO₃ apos (500 mL) și saramură (500 mL), uscată pe Na₂SO₄, concentrată și purificată pe silicagel (PE:EtOAc:MeOH 3:1:0,1) pentru a da compusul A2 (11 g, 33,1%) sub formă de solid.

Sinteza compusului A3-A și a compusului A3-B. La o soluție de litiu (2,5 g, 363 mmol) s-a adăugat amoniac lichid (1000 mL) la -70°C în porțiuni. Amestecul a fost agitat la -70°C timp de 30 de minute până când s-a dizolvat tot litiul. O soluție de compus A2 (11 g, 36 mmol) și *tert*-BuOH (5,4 g, 72,6 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (400 mL) a fost adăugată în reacție prin picurare și amestecul a fost agitat timp de 90 de minute până când amestecul de reacție a virat la galben deschis, moment în care analiza TLC a indicat consumarea materiei prime. S-a adăugat apoi clorură de amoniu (15 g) și amestecul a fost concentrat. Reziduul rezultat a fost extras cu HCl 0,5 N (500 ml) și diclormetan (500 ml x 2), iar straturile organice combinate au fost spălate cu NaHCO₃ saturat, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate pentru a da un amestec de compus A3-A și compus A3-B (10 g, impur) care a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare ulterioară.

Sinteza compusului A4. La o soluție de compus A3-A și compus A3-B (10 g brut, 27,9 mmol) în diclormetan anhidru (100 mL) s-a adăugat PCC (17 g, 66 mmol) și silicagel (17 g). După agitare la 25°C timp de 2 h, analiza TLC a indicat că materia primă a fost consumată. Soluția rezultată a fost concentrată și purificată cu silicagel (PE:EtOAc 5:1 până la 2:1) pentru a da compusul A4 (4,6 g, 46%) sub formă de solid.

Sinteza compusului A5. La o soluție de compus A4 (4,6 g, 15 mmol) în THF (50 mL) s-a adăugat încet o soluție de LiAlH(t-BuO)₃ (4,2 mg, 17 mmol) în THF (20 ml) sub N₂ la -40°C. Soluția de reacție a fost agitată la -40°C timp de 15 min, moment în care analiza TLC a indicat că materia primă a fost consumată. Amestecul a fost stins cu soluție saturată de NH₄Cl (50 ml) și extras cu EtOAc (50 ml x 2). Straturile organice au fost combinate, uscate pe Na₂SO₄, concentrate

și purificate prin combi-flash (PE: EA 100% -50%) pentru a da compusul A5 (2,8 g, 61%) ca solid.

Sinteza compusului A6. La o suspensie de bromo(etil)-trifenilfosforan (17 g, 46 mmol) în THF anhidru (100 mL) sub N₂ la 20°C s-a adăugat t-BuOK (1 M în THF, 46 mL, 46 mmol). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 1 h, urmat de adăugarea unei soluții de compus A5 (2,8 g, 9,19 mmol) în THF anhidru (50 mL). Amestecul rezultat a fost agitat la 60°C timp de 16 h, moment în care analiza TLC a indicat că materia primă a fost consumată. Amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl apos (100 mL), extras cu EtOAc (100 mLx3), uscat pe Na₂SO₄, filtrat, concentrat și purificat cu silicagel (PE:EA:DCM 10:1:1) pentru a da compusul A7 (2,2 g, brut) sub formă de solid.

Sinteza compusului A7. La o soluție de compus A6 în THF (10 mL) s-a adăugat LiAlH₄ (110 mg, 3,1 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 15°C timp de 30 de min, moment în care analiza TLC a indicat că reacția a fost completă. La reacție s-a adăugat NH₄Cl saturat (0,2 mL) și amestecul a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat pentru a da un reziduu, la care s-a adăugat o soluție saturată de NaCl (10 mL), urmată de extracție cu DCM (3 x 5 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄ și concentrată pentru a da Compusul A7 (0,4 g, 80%) sub formă de solid.

Sinteza compusului A8. La o soluție de compus A7 (0,4 g, 1,3 mmol) și propiolat de metil (260 mg, 3,1 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat Et₂AlCl (3,8 mL, 3,8 mmol, 1 M în hexan) sub N₂ la 15°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 15°C timp de 16 h, moment în care analiza TLC a indicat că reacția a fost completă. Amestecul de reacție a fost stins cu o soluție de acid citric (10 mL). Soluția rezultată a fost spălată cu DCM (10 mL x 2). Straturile organice au fost combinate, uscate cu Na₂SO₄, concentrate și purificate prin combi-flash (PE: EA = 100% - 65%) pentru a da compusul A8 dorit ca solid.

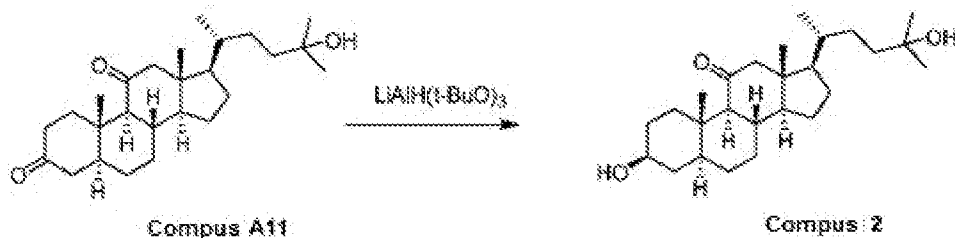
Sinteza compusului A9. La o soluție de compus A8 în EtOAc (10 mL) s-a adăugat Pd/C (umed, 10%, 0,02 g). După degazare de trei ori cu H₂, amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 h la 15°C sub H₂ (103421 Pa) (15 Psi), după care analiza LCMS a indicat că reacția a fost completă. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat pentru a da compusul brut A9 sub formă de solid, care a fost utilizat în etapa următoare direct fără purificare suplimentară.

Sinteza compusului A10. La o soluție de compus A9 (0,15 g, 0,37 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat MeLi (1,2 mL, 1,8 mmol, 1,6 M în dietil eter). Soluția de reacție a fost agitată la 15°C timp de 1 oră, moment în care analiza TLC a indicat că reacția a fost completă. Amestecul a fost stins cu soluție de NH₄Cl (10 mL) și extras cu EtOAc (10 mL x 2), urmat de uscarea fazei organice combinate pe Na₂SO₄ și concentrare pentru a da compusul A10 (0,15 g) ca solid.

Sinteza compusului A11. La o soluție de compus A10 (150 mg, 0,37 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat grăsime de siliciu (150 mg) și PCC (160 mg, 0,74 mmol). Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la 15°C timp de 2 ore, după care analiza TLC a indicat că reacția a fost completă. Amestecul a fost filtrat, concentrat și purificat prin combi-flash (PE:EA = 100% -75%) pentru a da Compusul A11 (130 mg, 88%) sub formă de solid. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,82-2,71 (m, 1H), 2,60-2,38 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,15-1,90 (m, 3H), 1,88-1,02 (m, 23H), 0,88 (d, J=5,8 Hz, 6H), 0,64 (s, 3H).

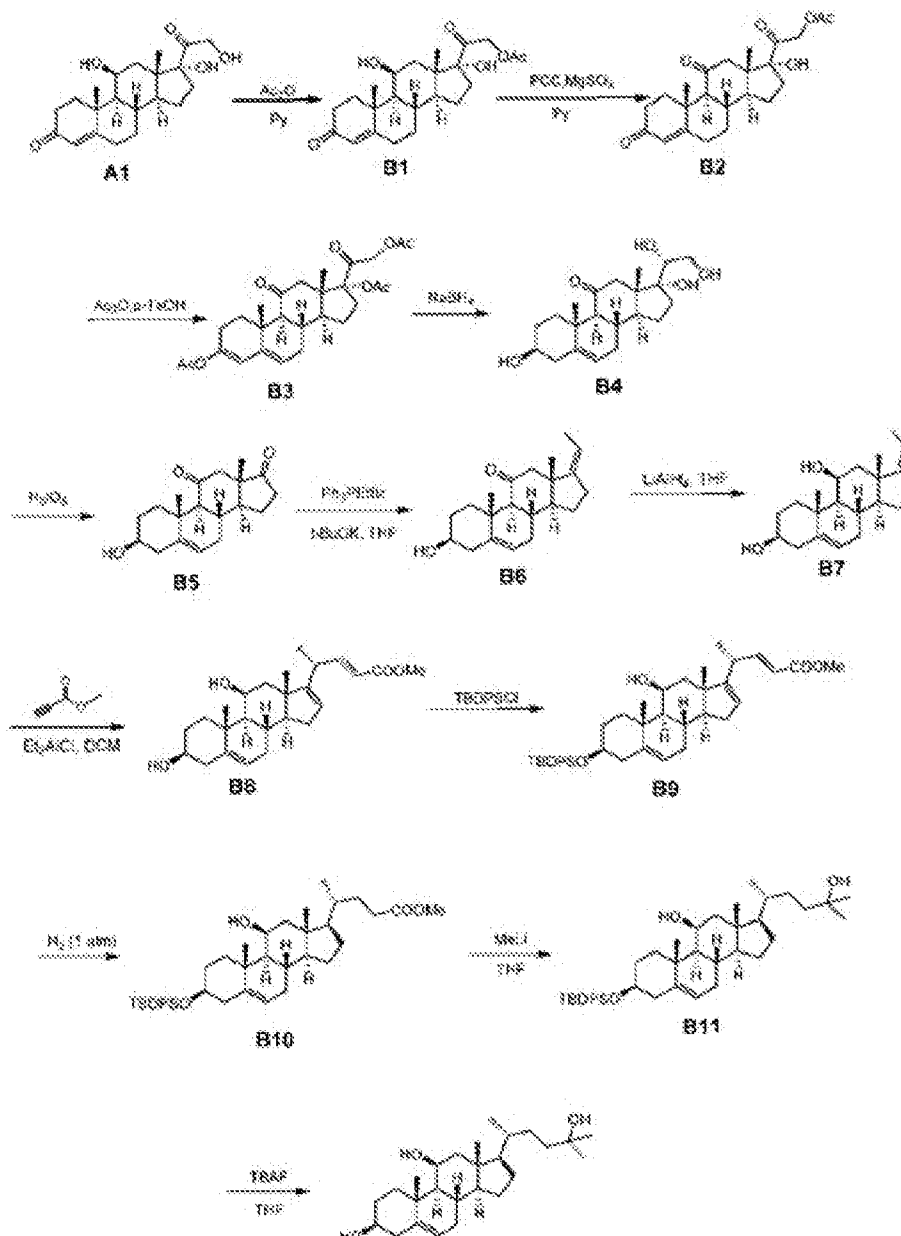
Sinteza compusului 1. La o soluție de MAD (0,37 mmol) în toluen (5 mL) s-a adăugat o soluție de compus A11 (50 mg, 0,12 mmol) în toluen (1 mL) sub N₂ la -70°C. Amestecul a fost agitat la -70°C timp de 30 minute, urmat de adăugarea de MeMgBr (0,12 mL, 0,37 mmol, 3M în eter) sub N₂. Amestecul rezultat a fost agitat la -70°C timp de 1 oră, moment în care TLC a indicat că reacția a fost completă. Amestecul a fost stins cu o soluție saturată de acid citric (10 mL) și extras cu EtOAc (5 mL x 2). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, concentrată și purificată prin combi-flash (PE: EtOAc = 100% - 70%) pentru a da Compusul 1 (6,5 mg, 13%) sub forma unui solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,53-2,50 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,80-1,05 (m, 26H), 1,00 (s, 3H), 0,95-0,80 (m, 8H), 0,62 (s, 3H). LCMS MS ESI calculat pentru C₂₇H₄₇O₃ [M+H]⁺ 419, găsit 401[M+H-18]⁺.

Exemplul 2. Sinteza compusului 2.



5 **Sinteza compusului 2.** La o soluție de compus A11 (50 mg, 0,12 mmol) în THF (2 ml) s-
 a adăugat $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ (47,2 mg, 0,186 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 25°C sub
 N_2 timp de 30 min, după care TLC a indicat că reacția a fost completă. Amestecul a fost apoi stins
 cu soluție saturată de cu NH_4Cl (5 ml) și extras cu EtOAc (3 x 2 ml). Faza organică combinată a
 fost uscată pe Na_2SO_4 , concentrată și purificată cu silicagel pentru a da compusul 2 (7,5 mg, 15%)
 sub forma unui solid alb. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,65-3,49 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,29-2,15
 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 1H), 1,85-0,97 (m, 32H), 0,93-0,76 (m, 4H), 0,62 (s, 3H). LCMS ESI
 10 calculat. pentru $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405, găsit 387 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$.

Exemplul 3. Sinteza compusului 3.



Compus 3

Sinteza B1. La o soluție de **A1** (50 g, 14 mmol), in py (500 ml) s-a adăugat Ac_2O (21 g, 210 mmol) în picături la 0°C . Reacția a fost agitată la 25°C timp de 24 de ore. Amestecul a fost turnat în 4 L de apă. După agitare la 25°C timp de 0,5 h, amestecul a fost filtrat. Solidul a fost spălat cu HCl (1 L, 1 M) și uscat pentru a da **B1** (55 g, 99%) ca solid. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,69 (s, 1H), 5,03 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,51-4,44 (brs, 1H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,30-1,95 (m, 9H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 5H), 1,20-0,97 (m, 3H), 0,97 (s, 3H).

Sinteza B2. La o soluție de **B1** (55 g, 14 mmol) in py (1000 ml) s-a adăugat MgSO_4 (35 g, 320 mmol) și PCC (35 g, 160 mmol) la 0°C . Soluția de reacție a fost agitată la 25°C timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat prin Celite. Amestecul a fost turnat în 2 L de apă pentru a da o suspensie roșu închis. După filtrare, turta de filtrare a fost spălată cu HCl 1M (2 x 500 ml) și H_2O (2 x 500 ml) și uscată sub vid la 0°C pentru a da **B2** (38 g, 69%) sub formă de pulbere maro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,73 (s, 1H), 5,13 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,55-2,21 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 3H), 1,87-1,45 (m, 5H), 1,48 (s, 3H), 1,38-1,21 (m, 1H), 0,66 (s, 3H).

LCMS Rt = 0,601 min in 2,0 min cromatografie, 30-90_2MIN_E.M, puritate 77%, MS ESI calculat. pentru $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403, găsit 403.

Sinteza B3. La o soluție de **B2** (38 g, 94 mmol) in Ac_2O (600 ml, 6,3 mol) s-a adăugat $p\text{-TsOH}$ (19 g, 110 mmol) la 20°C timp de 6 ore. Amestecul a fost turnat în 4 L de apă cu gheață și

agitat la 20°C timp de 48 de ore până când s-a format un solid. Turta filtrată a fost concentrată în vid la 80°C pentru a da 35 g de produs impur sub formă de solid galben. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (PE: EA = 3:1-2:1) pentru a da **B3** (29,6 g, 64%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,70-5,65 (m, 1H), 5,39-5,33 (m, 1H), 4,81-4,68 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,56-2,25 (m, 4H), 2,20-1,82 (m, 15H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

LCMS Rt = 0,981 min în 2,0 min cromatografie, 30-90_2MIN_E.M, puritate 61%, MS ESI calculat. pentru C₂₅H₃₁O₆ [M+H-HOAc]⁺ 427, găsit 427.

Sinteze ale B4 și B5. La o soluție de **B3** (15 g, 31 mmol) în EtOH (600 mL), MeOH (60 mL) și DCM (50 mL) s-a adăugat încet NaBH₄ (40 g, 1,1 mol) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 h la 0°C, apoi la 20°C timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea a 600 ml de HCl 1M la 0 ° C. Amestecul a fost extras cu EtOAc (2 x 1,5 L). Faza organică a fost spălată cu NaHCO₃ sat. (300 mL), saramură (200 mL), uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată pentru a da 9,3 g de produs brut sub formă de solid alb. 9,3 g de produs brut **B4** a fost dizolvat în 400 ml de MeOH. La această soluție s-a adăugat acid periodic (7 g, 36 mmol) la 0°C. După agitare timp de 6 ore la 20°C, amestecul a fost stins cu 200 mL de HCl 1 M și extras cu 1,5 L de EtOAc. Faza organică a fost spălată cu 500 mL de NaHCO₃ saturat, 200 ml de saramură, uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată pentru a da **B5** (6,3 g, brut) ca un ulei spumant, care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,42-5,23 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,78-2,41 (m, 2H), 2,37-2,10 (m, 4H), 1,95-1,62 (m, 6H), 1,46-0,72 (m, 11H).

LCMS Rt = 0,440 min în 2,0 min cromatografie, 30-90_2MIN_E.M, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru C₁₉H₂₅O₂ [M+H-H₂O]⁺ 285, găsit 285.

Sinteza B6. La o suspensie de Ph₃PtBr (23 g, 62 mmol) în THF (150 mL) s-a adăugat *t*-BuOK (7,2 g, 64 mmol) sub N₂. După adăugare, amestecul a fost agitat la 50°C timp de 30 de minute. S-a adăugat **B5** (6,3 g, 21 mmol) în THF (50 ml). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Amestecul a fost stins cu NH₄Cl sat. (200 mL) și extras cu EtOAc (2 x 400 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (40 ml), uscată pe Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin coloană rapidă (0-20% EtOAc în PE) pentru a da **B6** (2,7 g, impur) ca un ulei.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,39-5,33 (m, 1H), 5,24-5,16 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,58-2,06 (m, 6H), 1,99-0,92 (m, 17H), 0,86 (s, 3H).

Sinteza B7. La o soluție de **B6** (2,75 g, 8,74 mmol) în THF (100 mL) s-a adăugat LiAlH₄ (0,7 g, 18 mmol) în porții. Amestecul de reacție a fost agitat la 20°C timp de 30 minute. Reacția a fost stinsă cu 150 mL de HCl 1M la 0°C și extrasă cu 400 ml de EtOAc. După separarea straturilor, faza organică a fost spălată cu 100 ml de NaHCO₃ sat., 100 ml de saramură, uscată pe Na₂SO₄ și concentrată. Reziduul a fost purificat prin coloană rapidă eluată cu PE: EtOAc = 20:1 până la 4:1 pentru a da **B7** (1,7 g, 60%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,28-5,24 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,04-1,78 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 5H), 1,45-1,04 (m, 13H).

Sinteza B8. La o soluție de **B7** (1,7 g, 5,2 mmol) și metil propionat (1,3 g, 16 mmol) în DCM (70 mL) s-a adăugat Et₂AlCl (16 mL, 16 mmoli, 1 M în hexan) sub N₂ la - 20°C. Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 4 ore și stins cu 20 mL de NaHCO₃ sat., 50 mL de acid critic saturat la 0°C. Amestecul a fost extras cu 300 ml de EtOAc. Faza organică a fost spălată cu saramură (50 ml), uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană și eluat cu PE:EtOAc = 20:1 până la 2:1 pentru a da **B8** (1,4 g, 67%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (dd, *J* = 15,6, 7,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 15,7, 1,0 Hz, 1H), 5,44-5,38 (m, 1H), 5,27-5,23 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,22-1,82 (m, 8H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,36-1,03 (m, 13H).

Sinteza B9. La o soluție de **B8** (500 mg, 1,2 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat TBDPSCI (510 mg, 1,9 mmol) și imidazol (170 mg, 2,5 mmol). Amestecul a fost agitat la 15°C timp de 16 ore. Amestecul a fost stins cu apă (20 mL) și extras cu DCM (2 x 10 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin combi-flash (5% EtOAc în PE) pentru a da **B9** (700 mg, 88%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,66 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 6,95-6,85 (m, 1H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,45-5,35 (m, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,15-1,81 (m, 7H), 1,80-1,58 (m, 6H), 1,30-1,16 (m, 5H), 1,15-1,11 (m, 3H), 1,10-0,95 (m, 10H).

Sinteza B10. La o soluție de **B9** (700 mg, 1,1 mmol) în MeOH (20 ml) și EtOAc (10 ml) s-a adăugat Pt/C (50 mg). După degazare de trei ori cu H₂, amestecul de reacție a fost agitat timp

de 32 ore la 20°C sub balon de H₂. Amestecul a fost filtrat și concentrat pentru a da **B10** (640 mg, 91%) ca ulei.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,66 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,45-2,05 (m, 8H), 1,90-1,58 (m, 8H), 1,56-1,21 (m, 9H), 1,20-0,82 (m, 15H).

Sinteza B11. La o soluție de **B10** (640 mg, 1,0 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat MeLi (3,1 mL, 5,0 mmol, 1,6 M în THF) la 0°C și N₂. După adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la 20°C timp de 30 de minute. Amestecul a fost stins cu soluție saturată de NH₄Cl (30 mL) și extras cu EtOAc (2 x 15 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin combi-flash (0-10% EtOAc în PE) pentru a da **B11** (410 mg, 64%) sub formă de ulei.

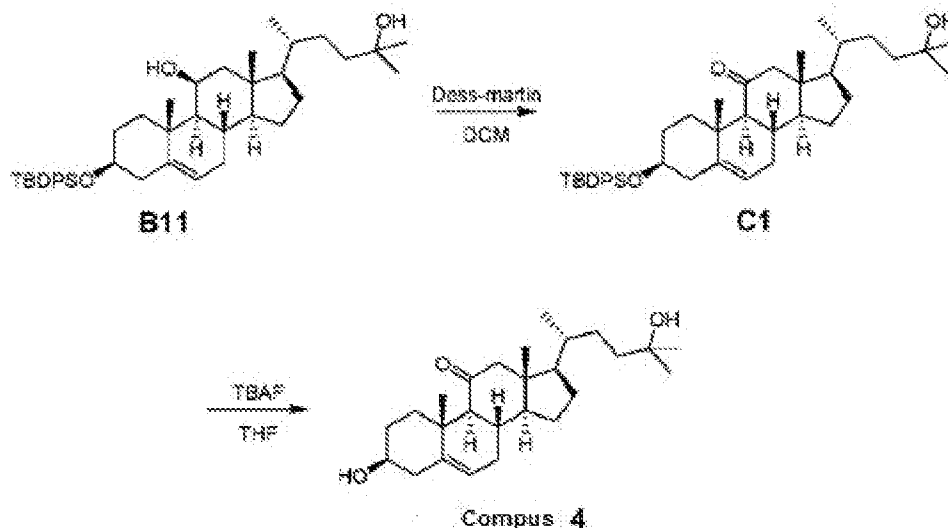
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,66 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,90-1,58 (m, 10H), 1,56-1,21 (m, 14H), 1,20-1,06 (m, 9H), 1,05-0,85 (m, 13H).

Sinteza compusului 3. B11 (350 mg, 0,54 mmol) s-a dizolvat în TBAF (5 mL, 1 M în THF). Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 24 de ore. Reacția a fost stinsă cu soluție saturată de NH₄Cl (10 mL) și extrasă cu EtOAc (2 x 10 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin combi-flash (0-20% EtOAc în PE) pentru a da **Compusul 3** (200 mg, 91%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,26-5,22 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,32-2,29 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,94-1,75 (m, 3H), 1,70-1,41 (m, 4H), 1,40-0,85 (m, 29H).

LCMS Rt = 1,245 min în 2,0 min cromatografie, 10-80 AB, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru C₂₆H₄₄O₃Na [M+Na]⁺ 427, găsit 427.

Exemplul 4. Sinteza compusului 4.



Sinteza C1. La o soluție de **B11** (60 mg, 0,093 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat DMP (78 mg, 0,19 mmol). Amestecul a fost agitat la 20°C timp de 16 ore. Amestecul a fost stins cu Na₂SO₃ saturat și NaHCO₃ saturat (V:V = 1:1, 10 mL) și extras cu DCM (2 x 10 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată pentru a da **C1** (65 mg, brut) ca un ulei.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,66 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 6H), 5,07-5,04 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,65-2,46 (m, 2H), 2,45-1,95 (m, 7H), 1,80-0,81 (m, 34H), 0,80-0,65 (m, 2H), 0,62 (s, 3H).

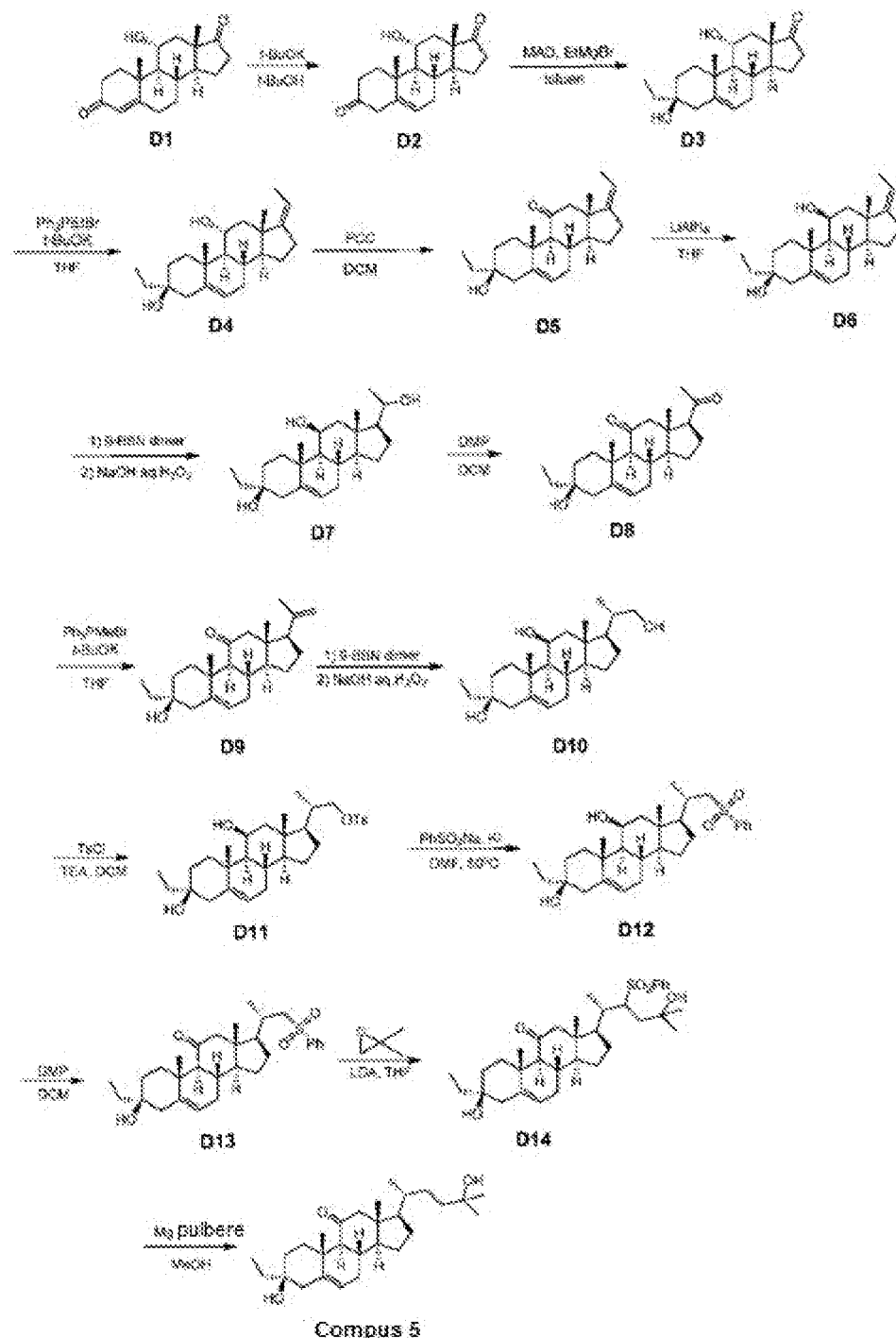
Sinteza compusului 4. C1 (60 mg, 0,094 mmol) a fost dizolvat în TBAF (3 mL) și reacția a fost agitată la 70°C timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu soluție saturată de NH₄Cl (10 mL) și extrasă cu EtOAc (2 x 10 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin combi-flash (0-20% EtOAc în PE) pentru a da **Compusul 4** (10 mg, 27%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,35-5,30 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,30-1,95 (m, 5H), 1,94-1,58 (m, 7H), 1,56-1,05 (m, 17H), 1,04-0,75 (m, 6H), 0,65 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,227 min in 2,0 min cromatografie, 10-80 AB, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru $C_{26}H_{41}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$ 385, găsit 385.

Exemplul 4. Sinteza compusului 5.

5



Compus 5

10

Sinteza D2. *t*-BuOH (150 mL) a fost încărcat într-un balon cu trei gaturi cu fund rotund sub azot la 35°C și a fost agitat sub azot gazos barbotând timp de 10 minute. *t*-BuOK (20 g, 180 mmol) s-a adăugat la amestec și s-a agitat sub azot cu barbotare timp de 15 minute. D1 (5 g, 17 mmol) s-a adăugat la amestecul de mai sus și s-a agitat sub azot gazos barbotand la 35°C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în acid acetic apos 10% (250 mL) și agitat timp de 15 minute. S-a adăugat apă (100 mL) și s-a agitat timp de 30 de minute. pH-ul amestecului a fost ajustat la 7-8 cu bicarbonat de sodiu (28 g). Amestecul a fost agitat timp de 30 de minute. Solidul precipitat a fost filtrat, spălat cu apă și uscat prin aspirație. Produsul obținut a fost dizolvat în DCM, uscat pe

sulfat de sodiu anhidru, filtrat și concentrat sub o baie de apă menținută la 40°C pentru a da **D2** (3,6 g, 72%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,45-5,40 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 5H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,94 (s, 3H).

La o soluție de BHT (16 g, 71 mmol) în toluen anhidru (100 mL) sub azot la 0°C s-a adăugat Me₃Al (2 M în toluen, 18 mL, 36 mmol) prin picurare. Amestecul a fost încălzit treptat la 20°C și agitat timp de 1 oră. La amestec s-a adăugat o soluție de **D2** (3,6 g, 12 mmol) în toluen (20 mL) și DCM (20 mL) în picături. Amestecul rezultat a fost agitat la -78°C timp de 30 min.

EtMgBr (3 M în dietil eter, 12 mL și 36 mmol) a fost adăugat la amestecul de mai sus prin picurare și amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu acid citric apos saturat și stratul apos a fost spălat cu EtOAc (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silicagel (PE/EtOAc/THF= 4/1/1) pentru a da **D3** (3 g, 76%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,40-5,38 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 3H), 2,20-2,05 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 7H), 1,29-1,16 (m, 6H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,95-0,87 (m, 3H), 0,86-0,80 (m, 3H).

Sinteza D4. La o suspensie de bromo(etil)trifenilfosforan (10 g, 27 mmol) în THF anhidru (100 mL) sub azot la 25°C s-a adăugat *t*-butoxid de potasiu (3,0 g, 27 mmol) într-o singură porție. Culoarea amestecului a devenit portocaliu intens. Amestecul a fost încălzit la 40°C și **D3** (3 g, 9,0 mmol) a fost adăugat la amestec într-o singură porție. Amestecul rezultat a fost agitat la 40°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (100 mL) și extras cu EtOAc (2 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe silicagel (PE/EtOAc = 8/1) pentru a da **D4** (2,1 g, 68%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,37-5,35 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 8H), 1,60-1,35 (m, 3H), 1,25-1,10 (m, 7H), 1,08-0,92 (m, 2H), 0,90-0,87 (m, 3H), 0,86-0,80 (m, 3H).

Sinteza D5. La o soluție de **D4** (1 g, 2,9 mmol) în DCM (15 mL) s-a adăugat silicagel (1,4 g) și PCC (1,3 mg, 5,8 mmol) la 25°C. Reacția a fost agitată la 25°C timp de 3 ore. Reacția a fost filtrată și concentrată în vid pentru a da produs brut care a fost purificat prin combi-flash (0% - 12% EtOAc în PE) pentru a da **D5** (960 mg, 97%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,26 (m, 1H), 5,24-5,19 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,55-2,30 (m, 4H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,68-1,55 (m, 5H), 1,55-1,25 (m, 4H), 1,22 (s, 3H), 1,00-0,90 (m, 1H), 0,80-0,80 (m, 6H).

Sinteza D6. La o soluție de **D5** (870 mg, 2,5 mmol) în THF (30 mL) s-a adăugat LiAlH₄ (190 mg, 5,1 mmol) la 0°C. Reacția a fost agitată la 20°C timp de 20 de minute. Reacția a fost stinsă cu H₂O (2 mL) și ajustată cu HCl (20 mL, 1 N) până când soluția a devenit limpede. Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 20 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu NaHCO₃ saturat (50 mL), uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată în vid pentru a da produsul brut **D6** (860 mg) ca un solid care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară.

Sinteza D7. La o soluție de **D6** (5,5 g, 16 mmol) în THF (100 mL) s-a adăugat dimer 9-BBN (7,8 g, 32 mmol) la 15°C sub N₂. După agitare la 50°C timp de 1 oră, amestecul a fost răcit la 15°C. S-a adăugat soluție de NaOH (32 mL, 5 M, 160 mmol) prin picurare sub 15°C, după care s-a adăugat H₂O₂ (18 g, 30%, 160 mmol), timp în care temperatura interioară a fost menținută sub 15°C. Amestecul a fost turnat în apă (1000 mL) și filtrat pentru a da **D7** brut (10 g) ca un solid, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,21-5,15 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,98-1,78 (m, 4H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 4H), 1,31-1,27 (m, 4H), 1,26-1,18 (m, 5H), 1,17-1,09 (m, 1H), 1,08-0,99 (m, 3H), 0,97-0,89 (m, 3H), 0,88-0,82 (m, 3H).

Sinteza D8. La o soluție de **D7** (10 g, 27 mmol) în DCM (500 mL) s-a adăugat DMP (23 g, 55 mmol). După agitare la 15°C timp de 10 min, amestecul de reacție a fost stins cu soluție saturată de NaHCO₃ (500 mL) până când pH-ul stratului apos a devenit aproximativ 9. Amestecul a fost filtrat. Stratul DCM a fost separat și faza apoasă a fost spălată cu DCM (200 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu Na₂S₂O₃ saturat apos (3 x 400 mL), NaHCO₃ saturat (400 mL) și saramură (400 mL). Soluția a fost apoi uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată pentru a da un brut, care a fost purificat prin combi-flash (0-30% EtOAc în PE) pentru a da **D8** (3,5 g, 35%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,25 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 4H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 6H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 1,03-0,93 (m, 1H), 0,88-0,80 (m, 3H), 0,60 (s, 3H).

5 **Sinteza D9.** La o suspensie de MePh₃PBr (6,2 g, 18 mmol) in THF (100 mL) s-a adăugat *t*-BuOK (2,0 g, 18 mmol). După agitare la 40°C timp de 10 minute, reactivul Wittig a fost adăugat încet prin picurare la o soluție de **D8** (3,2 g, 8,8 mmol) în THF (50 mL) la 15°C. După adăugare, amestecul a fost stins cu NH₄Cl (200 mL) și extras cu EtOAc (3 x 50 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin combi-flash (0-25% EtOAc in PE) pentru a da **D9** (2,9 g, 92%) ca solid.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,36-5,18 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,65-2,46 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 4H), 1,76-1,62 (m, 5H), 1,51-1,32 (m, 4H), 1,31-1,13 (m, 6H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,88-0,82 (m, 3H), 0,55 (s, 3H).

15 **Sinteza D10.** La un amestec de **D9** (3,2 g, 9,0 mmol) in THF (80 mL) s-a adăugat dimer 9-BBN (4,4 g, 18 mmol) la 15°C sub N₂. După agitare la 50°C timp de 1 oră, amestecul a fost răcit la 15°C. S-a adăugat soluție de NaOH (18 mL, 5 M, 90 mmol) prin picurare sub 15°C, urmată de o adăugare de H₂O₂ (10 g, 30%, 90 mmol) sub 15°C. Amestecul a fost extras cu EtOAc (2 x 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu Na₂S₂O₃ saturat (3 x 100 mL), uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată pentru a da **D10** brut (6 g) ca un solid, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,24-5,09 (m, 1H), 4,44-4,28 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 3,44-3,30 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,50-1,33 (m, 5H), 1,29-1,13 (m, 8H), 1,09-1,00 (m, 5H), 0,94 (s, 3H), 0,89-0,82 (m, 3H).

25 **Sinteza D11.** La o soluție de **D10** (6 g, 16 mmol) in DCM (200 mL) s-a adăugat 1-metil-1H-imidazol (2,0 g, 24 mmol) și TEA (3,2 g, 32 mmol) la 20°C. Soluția de mai sus a fost adăugată TsCl (6,1 g, 32 mmol). După agitare la 20°C timp de 2 ore, amestecul a fost spălat cu apă (2 x 100 mL), uscat pe Na₂SO₄, filtrat, concentrat și purificat prin combi-flash (0-40% EtOAc in PE) pentru a da **D11** (2,8 g, randament 59% pentru 2 etape) ca solid.

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,74 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 5,21-5,14 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 2,49-2,35 (m, 4H), 2,18-2,00 (m, 3H), 1,91-1,73 (m, 3H), 1,72-1,58 (m, 5H), 1,50-1,31 (m, 4H), 1,28 (s, 3H), 1,26-1,09 (m, 5H), 1,05-0,92 (m, 5H), 0,91-0,80 (m, 6H).

35 **Sinteza D12.** La o soluție de **D11** (2,8 g, 5,3 mmol) in DMF (20 mL) s-a adăugat KI (4,4 g, 26 mol) la 15°C. După agitare la 60°C timp de 1 oră, s-a adăugat benzensulfonat de sodiu (5,2 g, 32 mmol) într-o singură porție și amestecul a fost încălzit la 60°C timp de 2 ore. Amestecul a fost apoi stins cu NH₄Cl saturată (50 mL) și extras cu EtOAc (2 x 30 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu LiCl (3% în apă, 2 x 50 mL), uscată pe Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin combi-flash (0-30% EtOAc in PE) pentru a da **D12** (1,6 g, 61%) ca solid.

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,67-7,54 (m, 3H), 5,19-5,14 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,643-2,36 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 3H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,76-1,56 (m, 4H), 1,48-1,30 (m, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,26-1,05 (m, 9H), 1,04-0,94 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,86-0,82 (m, 3H).

45 **Sinteza D13.** La o soluție de **D12** (1,2 g, 2,4 mmol) in DCM (30 mL) s-a adăugat DMP (2,0 g, 4,8 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 15°C timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost apoi stins cu NaHCO₃ saturat apos (50 mL) până când pH-ul stratului apos a devenit aproximativ 9 și apoi a fost filtrat. Stratul organic a fost separat și faza apoasă a fost spălată cu DCM (20 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu Na₂S₂O₃ saturat apos (3 x 40 mL), NaHCO₃ saturat (40 mL), saramură (40 mL), uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată pentru a da **D13** brut (1,1 g, 92%) ca solid.

50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,70-7,54 (m, 3H), 5,29-5,24 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,14-1,98 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 7H), 1,50-1,34 (m, 3H), 1,27-1,16 (m, 9H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,87-0,80 (m, 3H), 0,64 (s, 3H).

55 **Sinteza D14.** La o soluție de diizopropilamină (160 mg, 1,60 mmol) în THF (0,5 mL) s-a adăugat *n*-BuLi (0,56 mL, 2,5 M in hexan, 1,40 mmol) la -70°C sub N₂. Amestecul a fost apoi agitat la 15°C timp de 10 minute. O soluție de **D13** (200 mg, 0,40 mmol) in THF (1,5 mL) a fost adăugată la -70°C. După agitare la -70°C timp de 1 h, s-a adăugat 2,2-dimetiloxiran (43 mg, 0,60 mmol). Amestecul a fost agitat la -70°C pentru încă 1 h, după care amestecul a fost încălzit la 15°C și agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost stins cu NH₄Cl (30 mL, soluție apoasă saturată) și

60

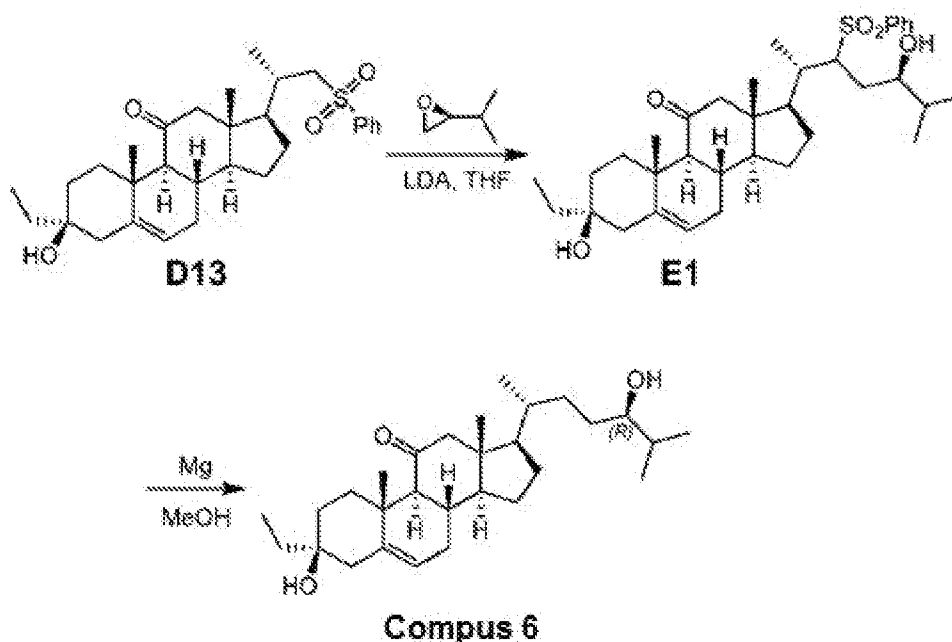
extras cu EtOAc (2 x 20 mL). Stratul organic a fost separat, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat pentru a da **D14** (200 mg, brut) ca solid, care a fost utilizat direct pentru etapa următoare.

Sinteza Compusului 5. La o soluție de **D14** (200 mg, 0,35 mmol) în MeOH (30 mL) s-a adăugat NiCl_2 (8,8 mg, 0,070 mmol) și pulbere de Mg (340 mg, 14 mmol) la 65°C într-o singură porție. După agitare la 65°C timp de 10 minute, s-a adăugat într-o porție un alt lot de pulbere de Mg (170 mg, 7 mmol). Amestecul a fost agitat la 65°C timp de încă 10 minute, apoi stins cu HCl (20 mL, 2N) până când reacția a devenit limpede și a fost extrasă cu EtOAc (3 x 10 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu sat. NH_4Cl (30 mL), uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (0-15% EtOAc în PE) pentru a da **Compusul 5** impur (30 mg, 20%) ca un solid alb, care a fost separat în continuare prin SFC (coloană: OD (250 mm $\times$ 30mm, 5 μ m)), gradient: 40-40% B (A = 0,05% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B = MeOH), debit: 50 mL/min) pentru a da **Compusul 5** pur (10 mg, 7%) ca solid.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,25 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,15-1,94 (m, 3H), 1,87-1,55 (m, 8H), 1,54-1,27 (m, 8H), 1,26-1,21 (m, 4H), 1,20-1,11 (m, 8H), 1,03-0,88 (m, 4H), 0,87-0,81 (m, 3H), 0,65 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,111 min în 2,0 min cromatografie, 30-90AB_E, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 413, găsit 413.

Exemplul 5. Sinteza Compusului 6.



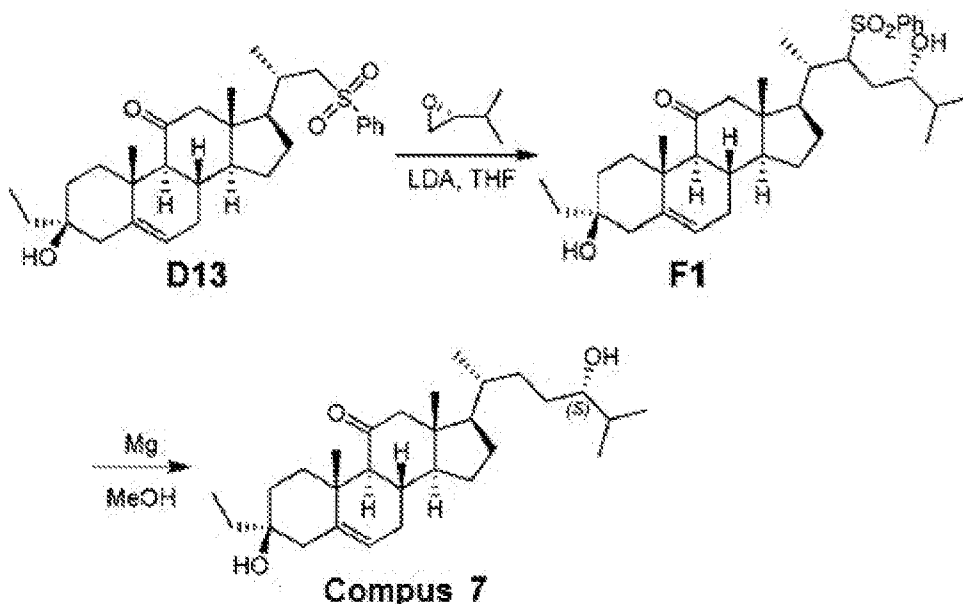
Sinteza E1. La o soluție de diizopropilamină (160 mg, 1,60 mmol) în THF (0,5 mL) s-a adăugat *n*-BuLi (0,56 mL, 2,5 M în hexan, 1,4 mmol) la -70°C sub N_2 . Amestecul a fost apoi agitat la 15°C timp de 10 minute. O soluție de **D13** (200 mg, 0,40 mmol) în THF (1,5 mL) a fost adăugată la -70°C. După agitare la -70°C timp de 1 oră, s-a adăugat (S)-2-izopropiloxiran (52 mg, 0,60 mmol) la -70°C. Amestecul a fost agitat la -70°C pentru încă 1 h, încălzit la 15°C și agitat timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl saturată (50 mL, aq.) și extras cu EtOAc (2 x 30 mL). Stratul organic a fost separat, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat pentru a da **E1** (200 mg, brut) ca un solid, care a fost utilizat direct pentru etapa următoare.

Sinteza Compusului 6. La o soluție de **E1** (250 mg, 0,43 mmol) în MeOH (30 mL) s-a adăugat NiCl_2 (11 mg, 0,085 mmol) și pulbere de Mg (410 mg, 17 mmol) la 65°C într-o singură porție. Amestecul a fost agitat la 65°C timp de 10 minute. Apoi a fost adăugat un alt lot de pulbere de Mg (200 mg, 8,5 mmol) la 65°C într-o singură porție. Amestecul a fost agitat la 65°C timp de încă 10 minute. Amestecul a fost stins cu HCl (50 mL, 2N) până când reacția a devenit limpede. Amestecul a fost spălat cu EtOAc (3 x 20 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu sat. NH_4Cl (50 mL), uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (0-15% EtOAc în PE) pentru a da **Compusul 6** impur (40 mg, 21%), care a fost în continuare purificat prin SFC (coloană: AD (250mm $\times$ 30mm, 10 μ m), gradient: 35-35% B (A = 0,05% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B = MeOH), debit: 60 mL/min) pentru a da **Compus 6** pur (8 mg, 4%) ca solid.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,26 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,86-1,70 (m, 4H), 1,69-1,58 (m, 4H), 1,47-1,33 (m, 8H), 1,29-1,13 (m, 8H), 0,94-0,88 (m, 9H), 0,86-0,82 (m, 3H), 0,65 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,182 min in 2,0 min cromatografie, 30-90AB_E, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 427, găsit 427.

Exemplul 6. Sinteza Compusului 7.



Sinteza F1. La o soluție de diizopropilamină (160 mg, 1,60 mmol) în THF (0,5 mL) s-a adăugat *n*-BuLi (0,56 mL, 2,5 M in hexan, 1,40 mmol) la -70°C sub N_2 . Amestecul rezultat a fost agitat la 15°C timp de 10 minute. O soluție de **D13** (200 mg, 0,40 mmol) în THF (1,5 mL) a fost adăugat la -70°C . După agitare la -70°C timp de 1 h, s-a adăugat (R)-2-izopropiloxiran (52 mg, 0,60 mmol) la -70°C . Amestecul a fost agitat la -70°C pentru încă 1 h, încălzit la 15°C și agitat timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl (50 ml, soluție apoasă saturată) și extras cu EtOAc (2 x 30 ml). Stratul organic a fost separat, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat pentru a da **F1** (200 mg, brut) ca solid, care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare ulterioară.

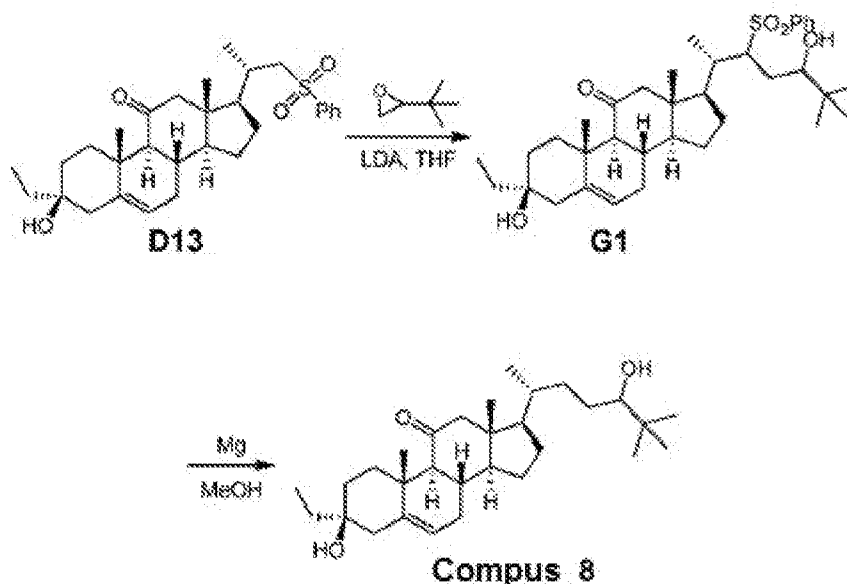
Sinteza compusului 7. La o soluție de **F1** (250 mg, 0,43 mmol) în MeOH (30 mL) s-a adăugat NiCl_2 (11 mg, 0,085 mmol) și pulbere de Mg (410 mg, 17 mmol) la 65°C într-o singură porție. După agitare la 65°C timp de 10 minute, un alt lot de pulbere de Mg (200 mg, 8,5 mmol) a fost adăugat la 65°C într-o singură porție și agitat la 65°C pentru încă 10 minute. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl (50 mL, 2N) până când reacția a devenit limpede și a fost extras cu EtOAc (3 x 20 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu NH_4Cl saturat (50 ml), uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (0-15% EtOAc în PE) pentru a da **Compus 7** impur (80 mg, 42%), care a fost în continuare purificat prin SFC

((coloană: AD (250mm $\times$ 30mm, 10 μm), gradient: 35-35% B (A = 0,05% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B = MeOH), debit: 60 ml/min)) pentru a da **Compusul 7** pur (38 mg, 20%) ca solid.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32-5,25 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,86-1,70 (m, 4H), 1,69-1,56 (m, 5H), 1,53-1,31 (m, 6H), 1,29-1,16 (m, 7H), 1,08-0,94 (m, 2H), 0,93-0,88 (m, 9H), 0,87-0,81 (m, 3H), 0,65 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,179 min 2,0 min in cromatografie, 30-90AB_E, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 427, găsit 427.

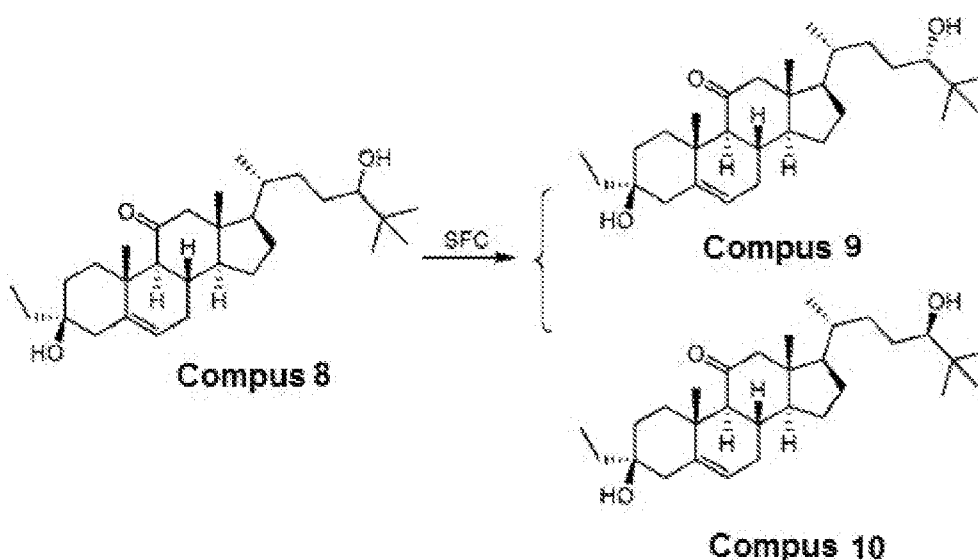
Exemplul 7. Sinteza Compusului 8.



Sinteza G1. La o soluție de diizopropilamină (320 mg, 3,2 mmol) în THF (0,5 mL) s-a adăugat *n*-BuLi (1,1 mL, 2,5 M în hexan, 2,8 mmol) la -70°C sub N₂. După adăugare, amestecul a fost agitat la 15°C timp de 10 minute. O soluție de **D13** (400 mg, 0,80 mmol) în THF (3 mL) a fost adăugată la -70°C. După agitare la -70°C timp de 1 h, 2 (*tert*-butil) oxiran (120 mg, 1,2 mmol) a fost adăugat la -70°C. Amestecul a fost agitat la -70°C pentru încă 1 h, după care amestecul a fost încălzit la 15°C și agitat timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl saturat (30 mL) și extras cu EtOAc (2 x 15 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată pentru a da **G1** (400 mg, brut) ca solid, care a fost utilizat direct pentru etapa următoare.

Sinteza Compusului 8. La o soluție de **G1** (400 mg, 0,67 mmol) în MeOH (40 mL) s-a adăugat NiCl₂ (17 mg, 0,13 mmol) și pulbere de Mg (640 mg, 27 mmol) la 65°C într-o singură porție. După agitare la 65°C timp de 10 minute, s-a adăugat un alt lot de pulbere de Mg (320 mg, 13 mmol) la 65°C într-o singură porție. După agitare la 65°C timp de încă 10 minute, amestecul a fost stins cu HCl (20 mL, 2N) până când reacția a devenit limpede și a fost extrasă cu EtOAc (3 x 15 mL). Stratul organic combinat a fost spălat cu NH₄Cl sat. (50 mL), uscat pe Na₂SO₄, filtrat, concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (0-15% EtOAc în PE) pentru a da **Compusul 8** impur (80 mg, 26%) ca solid.

Exemplul 8. Pregătirea Compusului 9 și a Compusului 10.



80 mg de **Compus 8** a fost separat prin SFC ((coloana: AD (250mm²30mm, 5μm), gradient: 35-35% B (A = 0,05% NH₃/H₂O, B = MeOH), debit: 60 mL/min)) pentru a da **Compusul 9** (pic-ul 1, 21 mg, 26%) și **Compusul 10** (pic-ul 2, 13 mg, 16%) sub formă de solid.

5 SFC al Compusului 8

SFC Pic-ul 1: Rt = 5,107 min și Pic-ul 2 Rt = 6,110 min în 10 minute cromatografie, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML ("Coloana: Chiralpak AD-3 150 ? 4,6 mm I.D., 3μm Faza mobilă: A: CO₂ B: etanol (0,05% DEA) Gradient: de la 5% la 40% din B în 5 min și menținut 40% timp de 2,5 min, apoi 5% din B timp de 2,5 min Debit: 2,5 mL/min Temperatura coloanei: 35°C").

Date Compus 9

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,25 (m, 1H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 5H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,47-1,35 (m, 4H), 1,34-1,23 (m, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,20-1,14 (m, 1H), 1,11-0,95 (m, 3H), 0,94-0,87 (m, 12H), 0,86-0,81 (m, 3H), 0,65 (s, 3H),

LCMS Rt = 1,216 min în 2,0 min cromatografie, 30-90AB_E, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru C₃₀H₄₉O₂ [M+H-H₂O]⁺ 441, găsit 441.

SFC Rt = 5,096 min în 10 min cromatografie, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100% de.

Stereochimia absolută a **Compusul 9** a fost determinată prin cristalografie cu raze X. Structura **Compusul 10** a fost ulterior dedusă din structura cristalină cu raze X a **Compusul 9**.

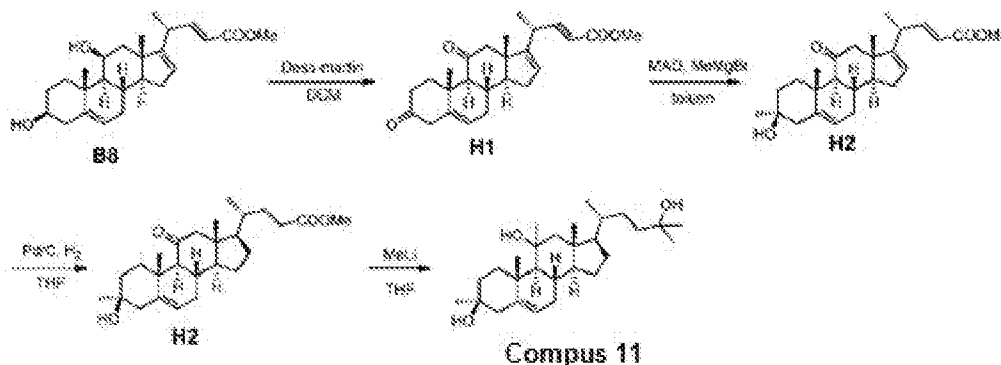
Date pentru Compusul 10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,25 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,14-1,97 (m, 3H), 1,86-1,71 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 3H), 1,50-1,34 (m, 7H), 1,32-1,24 (m, 4H), 1,23-1,17 (m, 4H), 1,02-0,94 (m, 1H), 0,93-0,87 (m, 12H), 0,86-0,82 (m, 3H), 0,66 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,211 min în 2,0 min cromatografie, 30-90AB_E, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru C₃₀H₄₉O₂ [M+H-H₂O]⁺ 441, găsit 441.

SFC Rt = 6,049 min în 10 min cromatografie, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100% de.

Exemplul 9. Sinteze ale Compusului 11.



35

Sinteza H1. La o soluție de **B8** (200 mg, 0,5 mmol) în DCM (20 mL) s-a adăugat DMP (840 mg, 2 mmol). După agitare la 15°C timp de 2 ore, amestecul a fost filtrat și turta de filtrare a fost spălată cu DCM (2 x 10 mL). Filtratul a fost stins cu Na₂SO₃ saturat și NaHCO₃ (50 mL, v/v = 1/1) și soluția rezultată a fost spălată cu DCM (2 x 10 mL) pentru a da **H1** (220 mg, brut) ca un ulei, care a fost utilizat direct.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,91-6,85 (m, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 5,40-5,39 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,60-1,82 (m, 8H), 1,49-1,15 (m, 8H), 0,90-0,72 (m, 5H).

Sinteza H2. La o soluție de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilphenol (610 mg, 2,8 mmol) în toluen (20 mL) s-a adăugat AlMe₃ (1,40 mL, 2 M în toluen, 2,8 mmol) în picături la 0°C. După agitare la 15°C timp de 1 h, o soluție de compus **H1** (220 mg, 0,55 mmol) în toluen (5 mL) a fost adăugată prin picurare la -78°C, prin picurare sub N₂. Amestecul a fost agitat la -78°C timp de 1 oră și MeMgBr (0,92 mL, 3 M în eter, 2,8 mmol) a fost adăugat prin picurare la -70°C. Amestecul a fost agitat la -70°C timp de încă 1 h, stins cu soluție de acid citric (30 mL) și apoi extras cu EtOAc (2 x

45

15 mL). Faza organică combinată a fost uscată, filtrată, concentrată și purificată prin combi-flash (0-25% EtOAc in PE) pentru a da **H2** (90 mg, 39%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,91-6,85 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 5,51-5,50 (m, 1H), 5,30-5,29 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,49-2,05 (m, 6H), 2,04-1,71 (m, 8H), 1,70-1,11 (m, 5H), 1,10-0,91 (m, 1H), 0,90-0,76 (m, 4H), 0,74 (s, 3H).

Sinteza H3. La o soluție de **H2** (90 mg, 0,22 mmol) in THF (10 mL) s-a adăugat Pd/C (umed, 200 mg). Amestecul a fost agitat la 15°C timp de 16 ore sub H₂ P (103421 Pa) (15 psi). Amestecul a fost filtrat și concentrat pentru a da **H3** (90 mg, 100%) sub formă de ulei.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,42-1,22 (m, 12H), 1,10 (s, 3H), 0,90-0,89 (m, 6H), 0,65 (s, 3H).

Sinteza Compusului 11. La o soluție de **H3** (90 mg, 0,22 mmol) in THF (10 mL) s-a adăugat MeLi (0,68 ml, 1,1 mmoli, 1,6 M in THF) sub N₂. După agitare la 15°C timp de 1 h, amestecul a fost stins cu NH₄Cl saturat (10 ml) și extras cu EtOAc (3 x 5 ml). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată, concentrată și purificată prin coloană rapidă (15% EtOAc in PE/DCM = 2/1) pentru a da 35 mg produs impur, care a fost recristalizat din MeCN (2 mL) de 3 ori pentru a da **Compusul 11** pur (6 mg, 6%) ca solid.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,55-1,22 (m, 15H), 1,21-0,98 (m, 15H), 0,97-0,92 (m, 3H), 0,88 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,079 min in 2,0 min cromatografie, 30-90AB_ELSD, puritate 100%, MS ESI calculat. pentru C₂₈H₄₅O [M+H-2H₂O]⁺ 397, găsit 397.

Tabelul 1 Potența NMDA

Compus	GluN2A PCA IWB Ephys	GluN2B PCA IWB Ephys
	%potențare la 3 μM	%potențare la 3 μM
Compus 1	0	0

Compus	GluN2A PCA IWB Ephys	GluN2B PCA IWB Ephys
	%potențare la 3 μ M	%potențare la 3 μ M
Compus 2	A	A
Compus 3	A	B
Compus 4	B	B
Compus 11	B	B

Pentru **Tabelul 1**, "A" indică % potențare până la 100%, iar "B" indică potențare > 100% așa cum este descris în secțiunea de mai sus intitulată "Efect de potențare a modulatorilor alosterici pozitivi (PAM) pe canal."

5

Tabelul 2. Date EC_{50} și E_{Max} .

Compus	GluN2A PCA EC_{50} (nM)	GluN2B PCA EC_{50} (nM)	GluN2A PCA E_{Max} (%)	GluN2B PCA E_{Max} (%)
Compus 1	E	E	I	I

Compus	GluN2A PCA EC ₅₀ (nM)	GluN2B PCA EC ₅₀ (nM)	GluN2A PCA E _{max} (%)	GluN2B PCA E _{max} (%)
Compus 2	F	E	H	H
Compus 3	G	E	H	I
Compus 4	D	D	I	I
Compus 5	D	D	I	I
Compus 6	C	C	I	I
Compus 7	C	C	I	I
Compus 9	C	C	J	I

Compus	GluN2A PCA EC ₅₀ (nM)	GluN2B PCA EC ₅₀ (nM)	GluN2A PCA E _{max} (%)	GluN2B PCA E _{max} (%)
Compus 10	C	C	J	I
Compus 11	E	F	I	I

Pentru **Tabelul 2**, "C" indică un EC₅₀ de la 1 la 100 nM, "D" indică un EC₅₀ mai mare de 100 nM până la 500 nM, "E" indică un EC₅₀ mai mare de 500 nM până la 1 μM; "F" indică un EC₅₀ mai mare de 1 μM până la 9,999 μM; "G" indică un EC₅₀ mai mare sau egal cu 10 μM, "H"

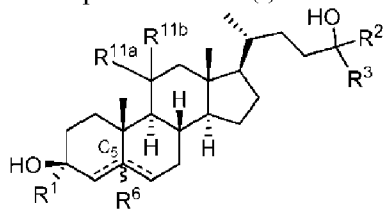
indică un E_{Max} de până la 100%, iar "I" indică un E_{max} între 100% și 500%, iar "J" indică un E_{max} mai mare de 500%.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- M PARK-CHUNG ET AL: "Distinct sites for inverse modulation of N-methyl-D-aspartate receptors by sulfated steroids", MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 52, no. 6, 1 December 1997 (1997-12-01), pages 1113-1123, XP55218975, US ISSN: 0026-895X, DOI: 10.1124/mol.52.6.1113
- WO-A1-2013/036835
- WO-A1-2014/160480
- US-A- 5 888 996

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R^1 este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil;

fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, C_1 - C_6 alchil, sau carbocicilil, sau R^2 și R^3 , împreună cu atomul de carbon la care sunt atașați, formează un ciclu cu 3-6 atomi;

R^6 este absent sau hidrogen;

R^{11a} este hidrogen sau C_1 - C_6 alchil și R^{11b} este -OH, sau C_1 - C_6 alchil, sau R^{11a} și R^{11b} sunt conectați împreună pentru a forma oxo; și

----- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care când una ----- este o legătură dublă, cealaltă ----- este o legătură simplă; și când una dintre ----- este o legătură dublă, R^6 este absent; în care grupările alchil și carbocicilil sunt, opțional, substituite.

2. Compus conform revendicării 1, în care

a) R^1 este C_{1-6} alchil;

b) R^1 este hidrogen, metil sau etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, sau -CH₂OCH₂CH₃; sau

c) R^1 este C_{1-6} alchil nesubstituit.

3. Compus conform revendicării 1, în care

a) fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil, -CF₃, sau -CH₂CF₃;

b) fiecare dintre R^2 și R^3 este, independent, metil, izopropil, sau *tert*-butil;

c) R^2 este hidrogen, metil, etil, sau -CF₃; și/sau

d) R^3 este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil, -CF₃, sau -CH₂CF₃.

4. Compus conform revendicării 1, în care

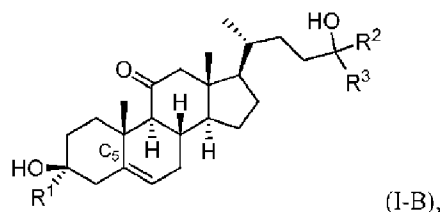
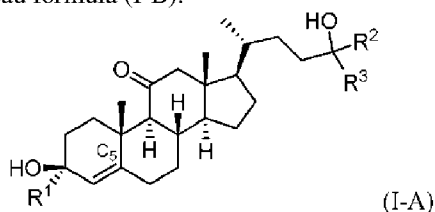
a) R^{11a} este hidrogen și R^{11b} este -OH;

b) R^{11a} este C_1 - C_6 alchil și R^{11b} este -OH; sau

c) R^{11a} și R^{11b} sunt conectați împreună pentru a forma oxo.

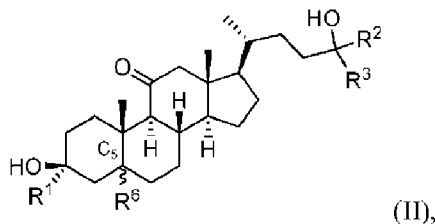
5. Compus conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care fiecare dintre ----- este o legătură simplă.

6. Compus conform revendicării 1 în care compusul cu formula (I) este un compus cu formula (I-A) sau formula (I-B):

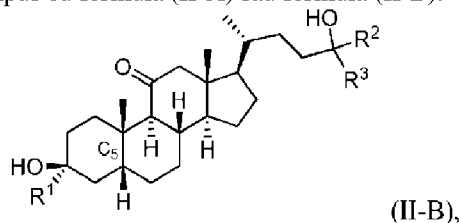
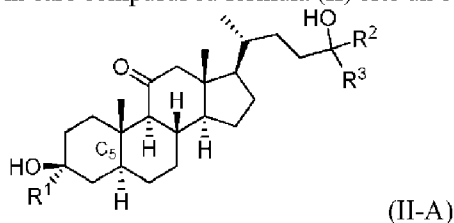


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

7. Compus conform revendicării 1, în care compusul cu formula (I) este un compus cu formula (II):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; de exemplu, în care compusul cu formula (II) este un compus cu formula (II-A) sau formula (II-B):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

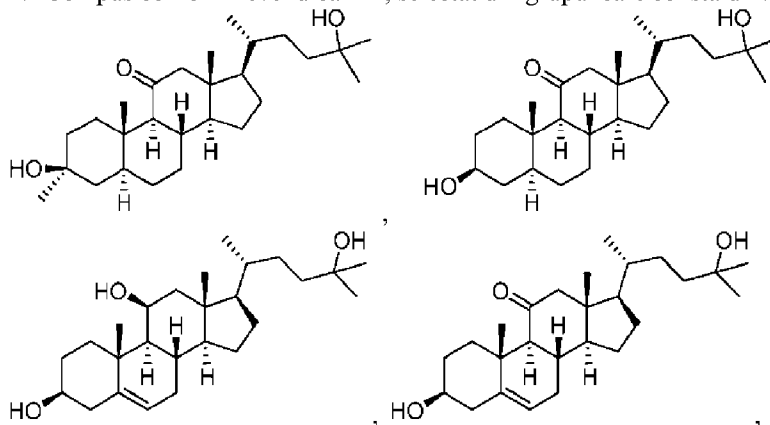
8. Compus conform revendicării 7, în care

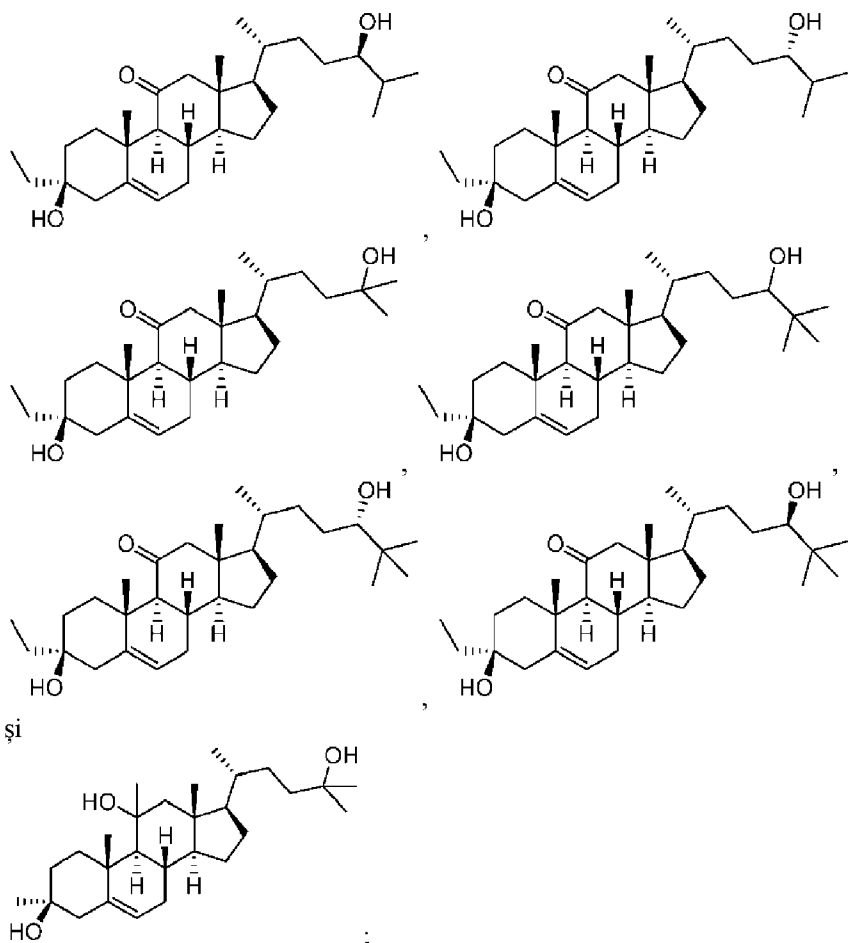
- R¹ este C₁₋₆ alchil; sau
- R¹ este hidrogen, metil, etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, sau -CH₂OCH₂CH₃.

9. Compus conform oricăreia dintre revendicările 7-8, în care

- fiecare dintre R² și R³ este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil, -CF₃, sau -CH₂CF₃;
- R² este hidrogen, metil, etil, sau -CF₃; și/sau
- R³ este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil, -CF₃, sau -CH₂CF₃.

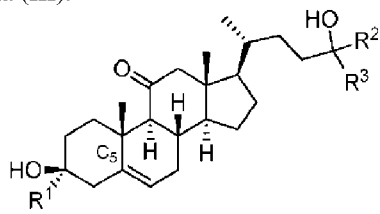
10. Compus conform revendicării 1, selectat din grupul care constă din:





sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

11. Compus conform revendicării 1, în care compusul cu formula (I) este un compus cu formula (III):



(III),

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

12. Compus conform revendicării 11, în care

- R¹ este C₁₋₆ alchil;
- R¹ este hidrogen;
- R¹ este -CH₂CH₃; sau
- R¹ este hidrogen, metil, etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, sau -CH₂OCH₂CH₃.

13. Compus conform revendicării 11, în care

- fiecare dintre R² și R³ este, independent, hidrogen, metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil, -CF₃, sau -CH₂CF₃;
- R² este hidrogen, metil, etil, sau -CF₃; și/sau
- R³ este metil, etil, propil, izopropil, ciclopropil, butil, -CF₃, sau -CH₂CF₃.

14. Compoziție farmaceutică care cuprinde un compus conform oricăreia dintre revendicările precedente, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un purtător acceptabil farmaceutic.

15. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 13, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau compoziție farmaceutică conform revendicării 14, pentru utilizare într-o metodă de inducere a sedării sau anesteziei la un subiect.

16. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 13, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau compoziție farmaceutică conform revendicării 14, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei tulburări la un subiect, în care tulburarea este selectată dintre:

- afecțiuni asociate CNS,
- tulburări de ajustare,
- tulburări de anxietate, inclusiv tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres post-traumatic, fobie socială, tulburare de anxietate generalizată,
- tulburări cognitive, inclusiv boala Alzheimer și alte forme de demență, inclusiv demență cortico-bazală - paralizie supranucleară progresivă, demență frontal-temporală, afazie progresivă primară, demență datorată bolii Parkinson și demență a corpului Lewy,
- tulburări disociative,
- tulburări de alimentație,
- tulburări ale dispoziției, inclusiv depresie, cum ar fi, depresia post-partum, tulburarea bipolară,
- tulburare distimică, tendință de suicid,
- schizofrenie sau alte tulburări psihotice, inclusiv tulburare schizoafectivă;
- tulburări de somn, inclusiv insomnie,
- tulburări legate de abuzul de substanțe,
- tulburări de personalitate, inclusiv tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă,
- tulburări din spectrul autismului, inclusiv cele care implică mutații ale grupului de proteine Shank, cum ar fi, Shank3,
- tulburări ale neurodezvoltării, inclusiv sindromul Rett,
- scleroză multiplă,
- tulburări de sinteză a sterolilor,
- Sindromul Smith-Lemli-Optiz,
- durere, inclusiv durere acută, durere cronică și durere neuropatică,
- tulburări convulsive, inclusiv starea epileptică și forme monogenice de epilepsie, cum ar fi, boala Dravet, Complexul de Scleroză Tuberoasă (TSC) și spasmele infantile, x
- accident vascular cerebral,
- hemoragie subarahnoidiană,
- hemoragie intracerebrală,
- ischemie cerebrală,
- leziuni cerebrale,
- tulburări de mișcare, inclusiv boala Huntington și tulburarea deficitului de atenție al bolii Parkinson,
- tulburare de hiperactivitate cu deficit de atenție,
- encefalopatii metabolice, inclusiv fenilcetonurie,
- psihoză post-partum,
- sindroame asociate cu titruri ridicate de anticorpi ai receptorului anti-NMDA, inclusiv encefalita receptorilor anti-NMDA,
- tulburări neurodegenerative,
- neuroinflamație,
- lupus neuropsihiatric,
- tulburarea Niemann-Pick C și
- tinitus;
- cancer;
- diabet;
- o tulburare de sinteză a sterolului;
- o tulburare gastrointestinală (GI), cum ar fi, constipație,
- sindromul intestinului iritabil (IBS),
- boli inflamatorii intestinale (IBD), cum ar fi, colita ulcerativă, boala Crohn,
- tulburări structurale care afectează GI,
- tulburări anale, cum ar fi, hemoroizi, hemoroizi interni, hemoroizi externi, fisuri anale,
- abcese perianale, fistula anală,
- polipi de colon,
- cancer sau
- colită.

17. Compus conform oricăreia dintre revendicările 1 la 13, sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau compoziție farmaceutică conform revendicării 14, pentru utilizare într-o metodă conform revendicării 16, în care tulburarea este o tulburare gastrointestinală (GI), sindromul intestinului iritabil (IBS), boli inflamatorii intestinale (IBD), tulburări structurale care afectează GI, tulburări anale, polipi de colon,

cancer sau colită;

cancer, diabet sau o tulburare de sinteză a sterolului;

o tulburare de ajustare, tulburare de anxietate, tulburare cognitivă, tulburare disociativă, tulburare de alimentație, tulburare de dispoziție, schizofrenie sau altă tulburare psihotică, tulburare de somn, tulburare asociată substanțelor, tulburare de personalitate, tulburări din spectrul autismului, tulburare de neurodezvoltare, scleroză multiplă, tulburări de sinteză a sterolilor, durere, encefalopatie secundară unei afecțiuni, tulburări convulsive, accident vascular cerebral, leziuni cerebrale traumatice, tulburări de mișcare, tulburări de vedere, pierderea auzului sau tinitus.