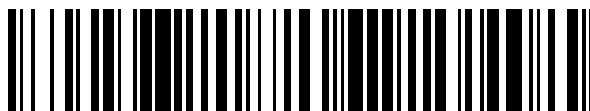


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 598**

51 Int. Cl.:

<b>C07J 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/58</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/20</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/18</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/08</b>	(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2015 PCT/CN2015/080216**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15180679**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2015 E 15799762 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3149018**

54 Título: **Esteroides neuroactivos, composiciones y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**29.05.2014 WO PCT/CN2014/078820**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.02.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 805 598 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Esteroides neuroactivos, composiciones y usos de los mismos

## 5 Antecedentes de la invención

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

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

Está bien documentado que el GRC es responsable de la mediación de la ansiedad, la actividad de ataques y la sedación. Por lo tanto, GABA y los fármacos que actúan como GABA o facilitan los efectos de GABA (por ejemplo, los barbitúricos y benzodiacepinas (BZ) terapéuticamente útiles, tal como Valium®) producen sus efectos terapéuticamente útiles al interactuar con sitios reguladores específicos en el GRC.

La evidencia acumulada ahora ha indicado que, además del sitio de unión de benzodiacepinas y barbitúricos, el GRC contiene un sitio distinto para esteroides neuroactivos (Lan, N.C. et al., *Neurochem. Res.* 16: 347-356 (1991)).

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

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

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

Un síndrome también relacionado con niveles bajos de progesterona es la depresión posnatal (PND). Inmediatamente después del nacimiento, los niveles de progesterona disminuyen drásticamente, lo que lleva a la aparición de PND. Los síntomas de PND varían desde depresión leve hasta psicosis que requieren hospitalización. La PND también se

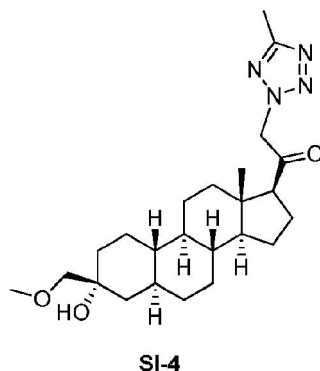
asocia con ansiedad severa e irritabilidad. La depresión asociada con PND no es susceptible de tratamiento con antidepresivos clásicos, y las mujeres que experimentan PND muestran una mayor incidencia de PMS (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

5 En conjunto, estas observaciones implican un papel crucial para la progesterona y la desoxicorticosterona y, más específicamente, sus metabolitos en la regulación homeostática de la excitabilidad cerebral, que se manifiesta como un aumento en la actividad de ataques o síntomas asociados con la epilepsia catamenial, el PMS y la PND. La correlación entre niveles reducidos de progesterona y los síntomas asociados con PMS, PND y epilepsia catamenial (Backstrom, T. et al., *J Psychosom.Obstet. Gynaecol.* 2:8-20 (1983)); Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984)) ha impulsado el uso de progesterona en su tratamiento (Mattson et al., "Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy", en *Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, New York (1984), pp. 279-282, y Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Sin embargo, la progesterona no es consistentemente efectiva en el tratamiento de los síndromes mencionados anteriormente. Por ejemplo, no existe una relación dosis-respuesta para la progesterona en el tratamiento del síndrome premenstrual (Maddocks et al., *Obstet. Gynecol.* 154: 573-581 (1986); Dennerstein et al., *Brit. Med J* 290: 16-17 (1986)).

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

#### Sumario de la invención

La invención reivindicada se refiere a un compuesto de Fórmula SI-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula SI-4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable

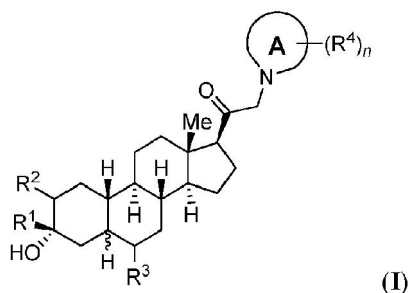


30 La invención reivindicada también se refiere a un compuesto de Fórmula SI-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula SI-4 para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el CNS en un sujeto.

35 La invención reivindicada también se refiere a un compuesto de Fórmula SI-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula SI-4 para uso en la inducción de sedación y/o anestesia en un sujeto.

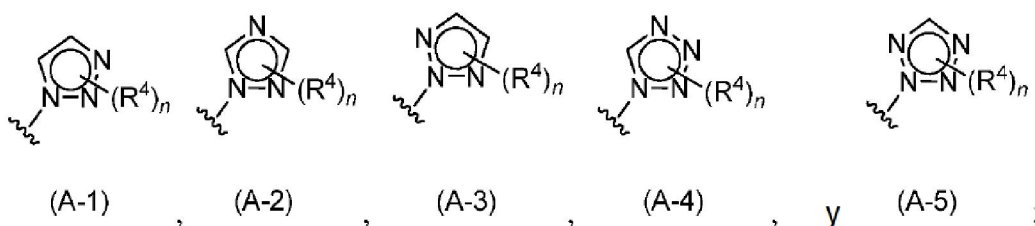
La presente invención se basa, en parte, en el deseo de proporcionar novedosos compuestos 19-nor (es decir, C19 desmetil), por ejemplo, relacionados con la progesterona, la desoxicorticosterona y sus metabolitos, con buena potencia, propiedades farmacocinéticas (PK), biodisponibilidad oral, facilidad de formulación, estabilidad, seguridad, aclaramiento y/o metabolismo. Una característica clave de los compuestos como se describe en el presente documento es la disustitución en la posición C<sub>3</sub> (por ejemplo, con un sustituyente que es una unidad estructural 3 $\alpha$  hidroxilo. Los inventores prevén que la disustitución en C-3 eliminará el potencial de oxidación de la unidad estructural hidroxilo a la cetona, prevenir metabolismo adicional y reducir el potencial de rutas de eliminación secundaria, tales como la glucuronidación. Los inventores prevén además que el efecto global de la disustitución en C<sub>3</sub> debería ser mejorar los parámetros generales de PK y reducir las posibles toxicidades y efectos colaterales, que pueden permitir, en ciertas realizaciones, la administración por vía oral y/o crónica. Otra característica clave de los compuestos como se describe en este documento es la presencia de un hidrógeno en la posición C19 ("19-nor") en lugar de un grupo metilo. Los inventores prevén que los compuestos 19-nor, en comparación con sus equivalentes de metilo C19, tendrán propiedades físicas mejoradas, tales como una solubilidad mejorada. Los inventores prevén una mejora adicional de la solubilidad, por ejemplo, cuando el sistema de anillo AB está en la configuración cis.

En este documento se describen los esteroides C21-triazol y tetrazol disustituídos en 19-nor C<sub>3,3</sub> de fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde A se selecciona del grupo:

5



$R^1$  es haloalquilo  $C_1-C_6$  ( $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ) o alquilo  $C_1-C_6$  (por ejemplo,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ , heteroalquilo, por ejemplo,  $CH_2OCH_3$ ,  $CH_2OCH_2CH_3$ );  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente de H, halo (por ejemplo, F), alquilo  $C_1-C_6$  (por ejemplo,  $CH_3$ ) o alcoxi (por ejemplo,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ );  $R_4$  es halo (por ejemplo, Cl, F), ciano, nitro,  $-S(O)_xR^a$ ,  $-NR^bR^c$ , alquilo  $C_1-C_6$  (por ejemplo,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ), alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ , o  $-C(O)NR^bR^c$ ;  $R^a$  es H o alquilo  $C_1-C_6$ ; cada  $R^b$  y  $R^c$  es independientemente H,  $-S(O)_xR^a$ ,  $-C(O)R^a$ , alquilo  $C_1-C_6$  o alcoxi  $C_1-C_6$ , o  $R^b$  y  $R^c$  tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo; n es un entero de 0 a 2; y x es un entero de 0 a 2; en donde cuando A es (A-1) o (A-2), entonces  $R_1$  se selecciona de:  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CHCl_2$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CHBr_2$ ,  $-CH_2Br$ , o alquilo  $C_1-C_6$ ; o cuando A es (A-3) o (A-5),  $R_1$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2OCH_3$ , o  $-CHF_2$ , y n es 0, entonces al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  no es H.

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

Los compuestos de la presente invención como se describe en el presente documento, actúan, en ciertas realizaciones, como moduladores de GABA, por ejemplo, afectando el receptor de  $GABA_A$  de manera positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (CNS), como mediado por su capacidad para modular el receptor  $GABA_A$ , se espera que tales compuestos tengan actividad del CNS.

Por lo tanto, en otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con el CNS en un sujeto. En ciertas realizaciones, el trastorno relacionado con el CNS se selecciona del grupo que consiste en un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, enfermedad vascular, trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, y tinnitus. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, subcutánea, intravenosa o intramuscular. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra de manera crónica.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la Descripción Detallada, los Ejemplos y las Reivindicaciones que siguen.

Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, la versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., La cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente

como se describe allí. Además, los principios generales de la química orgánica, así como unidades estructurales funcionales específicos y reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and 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; and Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de las mezclas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos se pueden preparar por síntesis asimétrica. Véanse, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención abarca adicionalmente compuestos descritos en el presente documento como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.

Cuando se lista un rango de valores, se pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" pretende abarcar, alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, y C<sub>5-6</sub>.

Se pretende que los siguientes términos tengan los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención. Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos para usar tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. También debe entenderse que, cuando se describe en el presente documento, cualquiera de las unidades estructurales definidas a continuación puede sustituirse con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir tales unidades estructurales sustituidas dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" se definirá como se establece a continuación. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en el presente documento. Los artículos "un" y "uno, una" pueden usarse aquí para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

"Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-20</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-12</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-9</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-6</sub>", también denominado en este documento "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1-2</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C<sub>2-6</sub>"). Ejemplos de grupos alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), n-propilo (C<sub>3</sub>), isopropilo (C<sub>3</sub>), n-butilo (C<sub>4</sub>), tert-butilo (C<sub>4</sub>), sec-butilo (C<sub>4</sub>), isobutilo (C<sub>4</sub>), n-pentilo (C<sub>5</sub>), 3-pentanilo (C<sub>5</sub>), amilo (C<sub>5</sub>), neopentilo (C<sub>5</sub>), 3-metil-2-butanilo (C<sub>5</sub>), amilo terciario (C<sub>5</sub>) y n-hexilo (C<sub>6</sub>). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C<sub>7</sub>), n-octilo (C<sub>8</sub>) y similares. A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo alquilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C<sub>1-10</sub> no sustituido (por ejemplo, -CH<sub>3</sub>). En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C<sub>1-10</sub> sustituido. Las abreviaturas de alquilo comunes incluyen Me (-CH<sub>3</sub>), Et (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), iPr (-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), nPr (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), n-Bu (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), o i-Bu (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Como se usa en el presente documento, "alquilenilo", "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a un radical divalente de un grupo alquilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente. Cuando se proporciona un rango o número de carbonos para un grupo particular de "alquilenilo", "alquenileno" y "alquinileno", se entiende que el rango o número se refiere al rango o número de carbonos en la cadena divalente de carbono lineal. Los grupos "alquilenilo", "alquenileno" y "alquinileno" pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

"Alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente, y que puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos alquilenilo no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, metileno

(-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), pentileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), hexileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), y similares. Ejemplos de grupos alquileo sustituido, por ejemplo, sustituido con uno o más grupos alquil(metilo), incluyen, pero no se limitan a, metileno sustituido (-CH(CH<sub>3</sub>)-, -(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), etileno sustituido (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), propileno sustituido (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono), y opcionalmente uno o más enlaces triples carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 enlaces triples carbono-carbono) ("alquenilo C<sub>2-20</sub>"). En ciertas realizaciones, el alquenilo no contiene enlaces triples. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-9</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C<sub>2</sub>"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo C<sub>2-4</sub> incluyen etenilo (C<sub>2</sub>), 1-propenilo (C<sub>3</sub>), 2-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-butenilo (C<sub>4</sub>), 2-butenilo (C<sub>4</sub>), butadienilo (C<sub>4</sub>) y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C<sub>2-6</sub> incluyen los grupos alquenilo C<sub>2-4</sub> mencionados anteriormente, así como pentenilo (C<sub>5</sub>), pentadienilo (C<sub>5</sub>), hexenilo (C<sub>6</sub>) y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C<sub>7</sub>), octenilo (C<sub>8</sub>), octatrienilo (C<sub>8</sub>) y similares. A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo alquenilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C<sub>2-10</sub> no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C<sub>2-10</sub> sustituido.

"Alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente, y que puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupos alquenileno divalentes no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, etenileno (-CH=CH-) y propenileno (por ejemplo, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-). Ejemplos de grupos alquenileno sustituidos, por ejemplo, sustituidos con uno o más grupos alquil (metilo), incluyen, pero no se limitan a, etileno sustituido (-C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-), propileno sustituido (por ejemplo, -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-), y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono), y opcionalmente uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) ("alquinilo C<sub>2-20</sub>"). En ciertas realizaciones, alquinilo no contiene enlaces dobles. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-9</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2</sub>"). El uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquinilo C<sub>2-4</sub> incluyen, sin limitación, etinilo (C<sub>2</sub>), 1-propinilo (C<sub>3</sub>), 2-propinilo (C<sub>3</sub>), 1-butenilo (C<sub>4</sub>), 2-butenilo (C<sub>4</sub>) y similares. Ejemplos de grupos alquinilo C<sub>2-6</sub> incluyen los grupos alquinilo C<sub>2-4</sub> mencionados anteriormente, así como pentinilo (C<sub>5</sub>), hexinilo (C<sub>6</sub>) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C<sub>7</sub>), octinilo (C<sub>8</sub>) y similares. A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo alquinilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C<sub>2-10</sub> no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C<sub>2-10</sub> sustituido.

"Alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo lineal en el que se eliminan dos hidrógenos para proporcionar un radical divalente, y que puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos de grupos alquinileno divalentes incluyen, pero no se limitan a, etenileno sustituido o no sustituido, propinileno sustituido o no sustituido, y similares.

El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que comprende además 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) dentro de la cadena principal, en donde el uno o más heteroátomos se inserta entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono principal y/o uno o más heteroátomos se inserta entre un átomo de carbono y la molécula principal, es decir, entre el punto de unión. En ciertas realizaciones, un grupo

heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C<sub>1-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 9 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C<sub>1-9</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C<sub>1-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 7 átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquilo C<sub>1-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalquilo C<sub>1-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C<sub>1-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C<sub>1-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C<sub>1-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C<sub>1-2</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C<sub>1</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquilo C<sub>2-6</sub>"). A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo heteroalquilo está independientemente no sustituido (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C<sub>1-10</sub> no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C-1-10 sustituido.

El término "heteroalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alqueno, como se define en el presente documento, que comprende además uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) en el que el uno o más heteroátomos se inserta entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono principal y/o uno o más heteroátomos se inserta entre un átomo de carbono y la molécula principal, es decir, entre el punto de unión. En ciertas realizaciones, un grupo heteroalqueno se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un doble enlace, y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueno C<sub>2-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno tiene de 2 a 9 átomos de carbono al menos un doble enlace, y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueno C<sub>2-9</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un doble enlace, y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueno C<sub>2-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un doble enlace, y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalqueno C<sub>2-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalqueno C<sub>2-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un doble enlace, y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueno C<sub>2-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueno C<sub>2-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno tiene 2 a 3 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 heteroátomo ("heteroalqueno C<sub>2-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace, y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalqueno C<sub>2-6</sub>"). A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo heteroalqueno está independientemente no sustituido (un "heteroalqueno no sustituido") o sustituido (un "heteroalqueno sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalqueno es un heteroalqueno C<sub>2-10</sub> no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalqueno es un heteroalqueno C<sub>2-10</sub> sustituido.

El término "heteroalquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquino, como se define en el presente documento, que comprende además uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) en el que el uno o más heteroátomos se inserta entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono principal y/o uno o más heteroátomos se inserta entre un átomo de carbono y la molécula principal, es decir, entre el punto de unión. En ciertas realizaciones, un grupo heteroalquino se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un triple enlace, y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquino C<sub>2-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un triple enlace, y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquino C<sub>2-9</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquino C<sub>2-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos ("heteroalquino C<sub>2-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1, 2 o 3 heteroátomos ("heteroalquino C<sub>2-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un triple enlace, y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquino C<sub>2-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquino C<sub>2-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino tiene 2 a 3 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 heteroátomo ("heteroalquino C<sub>2-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquino tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos ("heteroalquino C<sub>2-6</sub>"). A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo heteroalquino está independientemente no sustituido (un "heteroalquino no sustituido") o sustituido (un "heteroalquino sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquino es un heteroalquino C<sub>2-10</sub> no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroalquino es un heteroalquino C<sub>2-10</sub> sustituido.

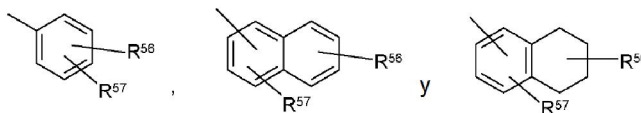
Como se usa en el presente documento, "alqueno", "alqueno", "alqueno", "heteroalqueno", "heteroalqueno" y "heteroalqueno" se refieren a un radical divalente de un grupo alqueno, alqueno, alqueno,

heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo respectivamente. Cuando se proporciona un rango o número de carbonos para un grupo particular de "alquileno", "alquenileno", "alquinileno", "heteroalquileno", "heteroalquenileno" o "heteroalquinileno", se entiende que el rango o número se refiere al rango o número de carbonos en la cadena de carbono divalente lineal. Los grupos "alquileno", "alquenileno", "alquinileno", "heteroalquileno", "heteroalquenileno" y "heteroalquinileno" pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

"Ariilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático  $4n+2$  monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14  $\pi$  electrones compartidos en un arreglo cíclico) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo  $C_{6-14}$ "). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo  $C_6$ "; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo  $C_{10}$ "; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo  $C_{14}$ "; por ejemplo, antracilo). "Ariilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de arilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el radical o punto de unión está en el anillo de arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema de anillo de arilo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenatrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo arilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo  $C_{6-14}$  no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es arilo  $C_{6-14}$  sustituido.

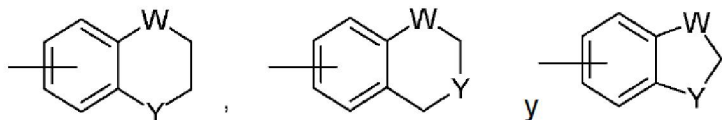
En ciertas realizaciones, un grupo arilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , ciano, hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_8$  y amino.

Ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



en donde uno de  $R_{56}$  y  $R_{57}$  puede ser hidrógeno y al menos uno de  $R_{56}$  y  $R_{57}$  se selecciona cada uno independientemente de alquilo  $C_1-C_8$ , haloalquilo  $C_1-C_8$ , heterocíclico de 4 a 10 miembros, alcanilo, alcoxi  $C_1-C_8$ , heteroarilo, alquilamino, arilamino, heteroarilamino,  $NR^{58}COR^{59}$ ,  $NR^{58}SOR^{59}$ ,  $NR^{58}SO_2R^{59}$ ,  $COO$ alquilo,  $COO$ arilo,  $CONR^{58}R^{59}$ ,  $CONR^{58}OR^{59}$ ,  $NR^{58}R^{59}$ ,  $SO_2NR^{58}R^{59}$ , S-alquilo,  $SO$ alquilo,  $SO_2$ alquilo, Sarilo,  $SO$ arilo,  $SO_2$ arilo; o  $R_{56}$  y  $R_{57}$  pueden estar Unidos para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S.  $R_{60}$  y  $R_{61}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_8$  alquilo, haloalquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocíclico de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$ , arilo  $C_6-C_{10}$  sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros sustituido.

Otros grupos arilo representativos que tienen un grupo heterocíclico fusionado incluyen los siguientes:



en donde cada W se selecciona de C ( $R_{66}$ )<sub>2</sub>,  $NR_{66}$ , O y S; y cada Y se selecciona de carbonilo,  $NR_{66}$ , O y S; y  $R_{66}$  es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocíclico de 4-10 miembros, arilo  $C_6-C_{10}$  y heteroarilo de 5-10 miembros.

"Ariilo fusionado" se refiere a un arilo que tiene dos de sus carbonos del anillo en común con un segundo anillo arilo o heteroarilo o con un anillo carbocíclico o heterocíclico.

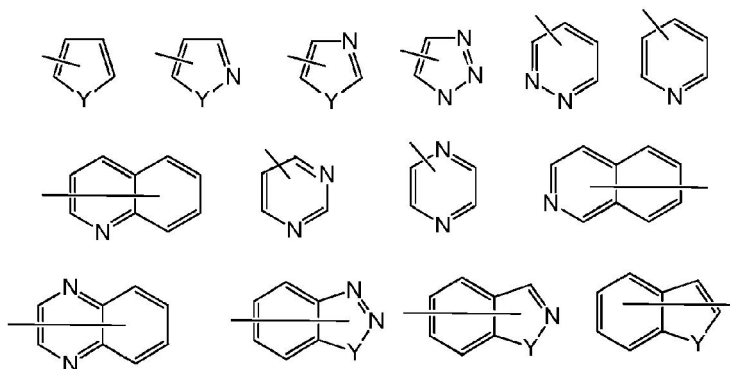
"Aralquilo" es un subconjunto de alquilo y arilo, como se define en el presente documento, y se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido, sustituido por un grupo arilo opcionalmente sustituido.

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

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos de anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 2 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene un heteroátomo de 1 anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 14 miembros sustituido.

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

Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en donde cada Y se selecciona de carbonilo, N, NR<sub>65</sub>, O y S; y R<sub>65</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros.

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

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>3-10</sub>") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>3-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>3-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>3-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>5-10</sub>"). Grupos carbociclilo C<sub>3-6</sub> de ejemplo incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C<sub>3</sub>), ciclopropenilo (C<sub>3</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclobutenilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclopentenilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>), ciclohexenilo (C<sub>6</sub>), ciclohexadienilo (C<sub>6</sub>) y similares. Grupos carbociclilo C<sub>3-8</sub> de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C<sub>3-6</sub> mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C<sub>7</sub>), cicloheptenilo (C<sub>7</sub>), cicloheptadienilo (C<sub>7</sub>), cicloheptatrienilo (C<sub>7</sub>), ciclooctilo (C<sub>8</sub>), ciclooctenilo (C<sub>8</sub>), biciclo[2.2.1]heptanilo (C<sub>7</sub>), biciclo[2.2.2]octanilo (C<sub>8</sub>) y similares. Grupos carbociclilo C<sub>3-10</sub> de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C<sub>3-8</sub> mencionados anteriormente, así como ciclononilo (C<sub>9</sub>), ciclononenilo (C<sub>9</sub>), ciclodecilo (C<sub>10</sub>), ciclodecenilo (C<sub>10</sub>), octahidro-1H-indenilo (C<sub>9</sub>), decahidronaftalenilo (C<sub>10</sub>), espiro[4.5]decanilo (C<sub>10</sub>) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es bien sea monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. Carbociclilo también incluye sistemas de anillo en los que el anillo carbociclilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo, y en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo carbociclilo está independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C<sub>3-10</sub> no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C<sub>3-10</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C<sub>3-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C<sub>3-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C<sub>5-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C<sub>5-10</sub>"). Ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>5-6</sub> incluyen ciclopentilo (C<sub>5</sub>) y ciclohexilo (C<sub>5</sub>). Ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> incluyen los grupos cicloalquilo C<sub>5-6</sub> mencionados anteriormente, así como ciclopropilo (C<sub>3</sub>) y ciclobutilo (C<sub>4</sub>). Ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>3-8</sub> incluyen los grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C<sub>7</sub>) y ciclooctilo (C<sub>8</sub>). A menos que se especifique otra cosa, cada instancia de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-10</sub> no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C<sub>3-10</sub> sustituido.

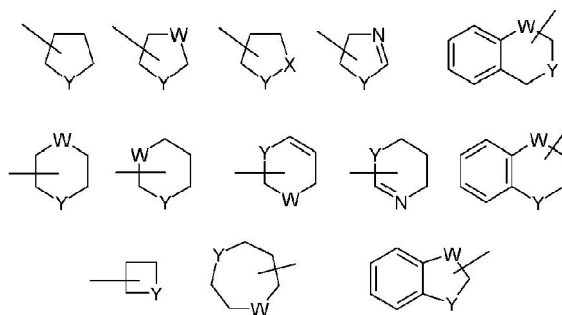
"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio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

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

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

Grupos heterociclilo de 3 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Grupos heterociclilo de 4 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetano y tietanilo. Grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolínilo, oxadiazolínilo y tiadiazolínilo. Grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropirranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Grupos heterociclilo de 7 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Grupos heterociclilo de 8 miembros de ejemplo que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Grupos heterociclilo de 5 miembros de ejemplo fusionados a un anillo arilo C<sub>6</sub> (también denominado en este documento anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Grupos heterociclilo de 6 miembros de ejemplo fusionados a un anillo arilo (también denominado en el presente documento un anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

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



en donde cada W se selecciona de CR<sub>67</sub>, C (R<sub>67</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>67</sub>, O y S; y cada Y se selecciona de NR<sub>67</sub>, O y S; y R<sub>67</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros. Estos anillos heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en acilo, acilamino, aciloxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino, amino sustituido, aminocarbonilo (carbamoilo o amido), aminocarbonilamino, aminosulfonilo, sulfonilamino, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, ciano, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, ceto, nitro, tiol, -S-alquilo, -S-arilo, -S(O)-alquilo, -S(O)-arilo, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo y -S(O)<sub>2</sub>-arilo. Los grupos sustituyentes incluyen carbonilo o tiocarbonilo que proporcionan, por ejemplo, derivados de lactama y urea.

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

"Acilo" se refiere a un radical -C(O) R<sub>20</sub>, donde R<sub>20</sub> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en el presente documento. "Alcanoilo" es un grupo acilo en el que R<sub>20</sub> es un grupo distinto de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo (-CHO), acetilo (-C(=O)CH<sub>3</sub>), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo (-C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-C(=O)CH<sub>2</sub>Ph), -C(O)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), y -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4. En ciertas realizaciones, R<sub>21</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo

o hidroxilo; o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxilo no sustituido.

5 "Acilamino" se refiere a un radical -NR<sub>22</sub>C(O) R<sub>23</sub>, donde cada instancia de R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en el presente documento, o R<sub>22</sub> es un grupo protector de amino. Ejemplos de grupos "acilamino" incluyen, pero sin limitación, formilamino, acetilamino, ciclohexilcarbonilamino, ciclohexilmetilcarbonilamino, benzoilamino y bencilcarbonilamino. Los grupos "acilamino" de ejemplos particulares son -NR<sub>24</sub>C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, -NR<sub>24</sub>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo), -NR<sub>24</sub>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(5-10 miembros) heteroarilo, -NR<sub>24</sub>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -NR<sub>24</sub>C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4, y cada R<sub>24</sub> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>25</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido; y R<sub>26</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido; siempre que al menos uno de R<sub>25</sub> y R<sub>26</sub> sea distinto de H.

25 "Alcoxi" se refiere a un radical -OC(O) R<sub>27</sub>, donde R<sub>27</sub> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo y bencilcarbonilo. En ciertas realizaciones, R<sub>28</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido.

30 "Alcoxi" se refiere al grupo -OR<sub>29</sub> donde R<sub>29</sub> es alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Grupos alcoxi particulares adicionales tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

40 En ciertas realizaciones, R<sub>29</sub> es un grupo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, y particularmente de 1 a 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en amino, amino sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4 a 10 miembros, halógeno, heteroarilo de 5 a 10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>- y aril-S(O)<sub>2</sub>- . Grupos 'alcoxi sustituidos' de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5-10 miembros), -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, pueden estar ellos mismos sustituidos por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxi o hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido. Grupos 'alcoxi sustituido' de ejemplo particulares son -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Ph, -OCH<sub>2</sub>-cyclopropyl, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

50 "Amino" se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

"Amino sustituido" se refiere a un grupo amino de la fórmula -N (R<sub>38</sub>)<sub>2</sub> en donde R<sub>38</sub> es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de amino, en el que al menos uno de R<sub>38</sub> no es un hidrógeno. En ciertas realizaciones, cada R<sub>38</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo; alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo; alquino C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido con halo o hidroxilo, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5-10 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), o -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero entre 0 y 8, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido; o ambos grupos R<sub>38</sub> se unen para formar un grupo alqueno.

65 Grupos "amino sustituidos" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, -NR<sub>39</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -NR<sub>39</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -NR<sub>39</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5-10 miembros), -NR<sub>39</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -NR<sub>39</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4 a 10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R<sub>39</sub> independientemente representa H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y cualquier grupo alquilo presente, puede estar sustituido por halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxilo;

5 y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente puede estar sustituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxi o hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido. Para evitar dudas, el término 'amino sustituido' incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido como se define a continuación. Amino sustituido abarca tanto grupos amino monosustituídos como grupos amino disustituídos.

"Azido" se refiere al radical -N<sub>3</sub>.

10 "Carbamoilo" o "amido" se refiere al radical -C(O)NH<sub>2</sub>.

15 "Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical -C(O)N(R<sub>62</sub>)<sub>2</sub> en el que cada R<sub>62</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector amino, en el que al menos uno de R<sub>62</sub> no es un hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>62</sub> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heteroaralquilo; o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, aralquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroaralquilo, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, o haloalcoxi o hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido; siempre que al menos un R<sub>62</sub> sea distinto de H.

25 Grupos "carbamoilo sustituidos" de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, -C(O)NR<sub>64</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>64</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)NR<sub>64</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)NR<sub>64</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y -C(O)NR<sub>64</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero de 0 a 4, cada R<sub>64</sub> representa independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede estar sustituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, halo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o haloalcoxi o hidroxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido.

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

"Ciano" se refiere al radical -CN.

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

"Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

40 "Nitro" se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

45 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido con un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiloetilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo, y ciclooctiletilo, y similares.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que el grupo alquilo está sustituido con un grupo heterociclilo. Los grupos heterocicilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo y similares.

50 "Cicloalquenilo" se refiere a un grupo carbociclilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y que tiene un único anillo cíclico o múltiples anillos condensados, que incluyen sistemas de anillos fusionados y puenteados y que tienen al menos uno y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Tales grupos cicloalquenilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopropenilo y similares.

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

60 "Etileno" se refiere a -(C-C)- sustituido o no sustituido.

"Etenilo" se refiere a -(C = C)- sustituido o no sustituido.

65 "Etilino" se refiere a -(C≡C)-.

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

"Tioceto" se refiere al grupo =S.

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

Los sustituyentes de átomos de carbono a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OR<sup>cc</sup>)R<sup>bb</sup>, -SH, -SR<sup>aa</sup>, -SSR<sup>cc</sup>, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -C(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -OC(=O)R<sup>aa</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -S(O)R<sup>aa</sup>, por ejemplo, -S(=O)R<sup>aa</sup>, -OS(=O)R<sup>aa</sup>, -Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>-C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>aa</sup>, -C(=S)SR<sup>aa</sup>, -SC(=S)SR<sup>aa</sup>, -SC(=O)SR<sup>aa</sup>, -OC(=O)SR<sup>aa</sup>, -SC(=O)OR<sup>aa</sup>, -SC(=O)R<sup>aa</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>, -OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>, -B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>), alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos de R<sup>dd</sup>;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O, =S, =NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, =NR<sup>bb</sup>, o =NOR<sup>cc</sup>;

cada instancia de R<sup>aa</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros o dos grupos R<sup>aa</sup> se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>dd</sup>;

cada instancia de R<sup>bb</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alqueno C<sub>2-10</sub>, alquino C<sub>2-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R<sup>bb</sup> se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>dd</sup>;

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

cada instancia de R<sup>dd</sup> se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>ee</sup>, -ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>, -SH, -SR<sup>ee</sup>, -SSR<sup>ee</sup>, -C(=O)R<sup>ee</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -OC(=O)R<sup>ee</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -S(O)R<sup>ee</sup>, por ejemplo, -S(=O)R<sup>ee</sup>, -Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>ee</sup>, -C(=S)SR<sup>ee</sup>, -

SC(=S)SR<sup>ee</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>gg</sup>, o dos sustituyentes de R<sup>dd</sup> geminales pueden estar unidos para formar =O o =S;

cada instancia de R<sup>ee</sup> se selecciona independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>gg</sup>;

cada instancia de R<sup>ff</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R<sup>ff</sup> se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>gg</sup>; y

cada instancia de R<sup>gg</sup> es, independientemente, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -ON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(OH)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(OH), -SH, -Salquilo C<sub>1-6</sub>, -SS(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)C(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=NH)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=NH)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -OC(=NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(NH)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -OSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -SOalquilo C<sub>1-6</sub>, -Si(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>, -OSi(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(=S)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=O)S(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=S)Salquilo C<sub>1-6</sub>, -SC(=S)Salquilo C<sub>1-6</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -P(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R<sup>gg</sup> geminales se pueden unir para formar =O o =S; en donde X<sup>-</sup> es un contraión.

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino catiónico cuaternario para mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones de ejemplo incluyen iones de haluro (por ejemplo, F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>), iones sulfonato NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-canforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etan-1-sulfónico-2-sulfonato y similares, e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R<sup>cc</sup> unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo de heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituyen independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>dd</sup>, y en donde R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup> y R<sup>dd</sup> son como se definieron anteriormente.

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

Otras definiciones

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son conmensurados con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica, tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato,

aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, alcalinotérreos, amonio y  $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$ . Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y aril sulfonato.

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

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

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

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

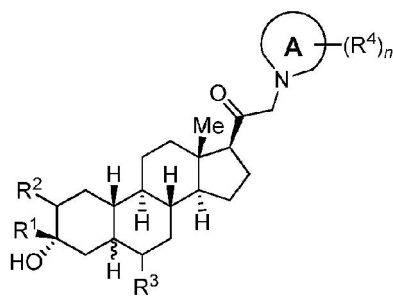
Como se usa en este documento, y a menos que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o afección, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. Como se usa en este documento, y a menos que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Breve descripción de los dibujos

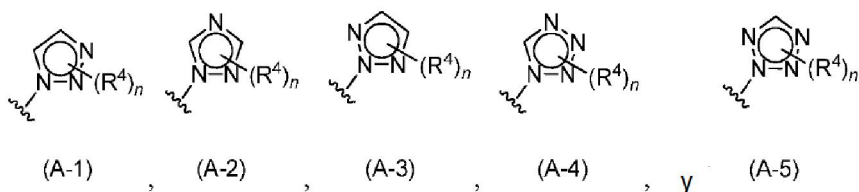
Las figs. 1-22 representan espectros de  $^1\text{H}$  RMN representativos de compuestos de ejemplo descritos en este documento.

Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

En este documento se describen los esteroides neuroactivos C21,-triazol y C21-tetrazol disustituidos en 19-nor C3,3 de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde: A se selecciona del grupo:



5

R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F) o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H, halo (por ejemplo, F), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, CH<sub>3</sub>) o alcoxi (OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); R<sub>4</sub> es halo (por ejemplo, Cl, F), ciano, nitro, -S(O)<sub>x</sub>R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, or -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; R<sup>a</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; cada R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> es independientemente H, -S(O)<sub>x</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo (por ejemplo, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 4 a 8 miembros, por ejemplo, un anillo heterocíclico, por ejemplo, un anillo de morfolina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina); n es un entero de 0 a 2; y x es un entero de 0 a 2.

15

Se describe en este documento que, cuando A es (A-1) o (A-2), entonces R<sub>1</sub> puede seleccionarse de: -CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, -CBr<sub>3</sub>, CHBr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Br, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o cuando A es (A-3) o (A-5), R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, o -CHF<sub>2</sub>, y n es 0, entonces al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no es H.

20

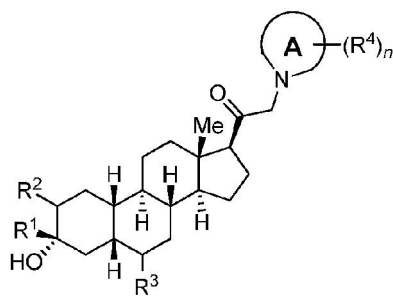
Cuando A es (A-1), (A-3) o (A-5), y n es 0, entonces al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> puede no ser H.

Cuando A es (A-1), (A-3) o (A-5), entonces al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> puede no ser H.

25

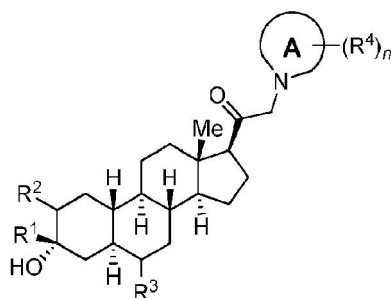
Cuando A es (A-1) o (A-2), y n es 0, entonces R<sub>1</sub> puede seleccionarse de: -CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, -CBr<sub>3</sub>, CHBr<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Br, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

n puede ser 0 o 1. Aquí se describe un compuesto de Fórmula (Ia):



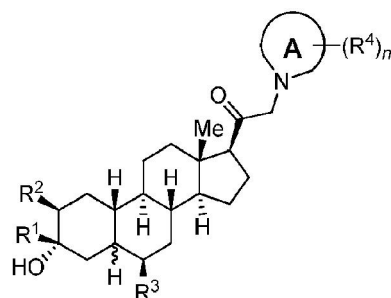
30

Aquí se describe un compuesto de Fórmula (Ib):



(Ib).

Aquí se describe un compuesto de Fórmula (II):

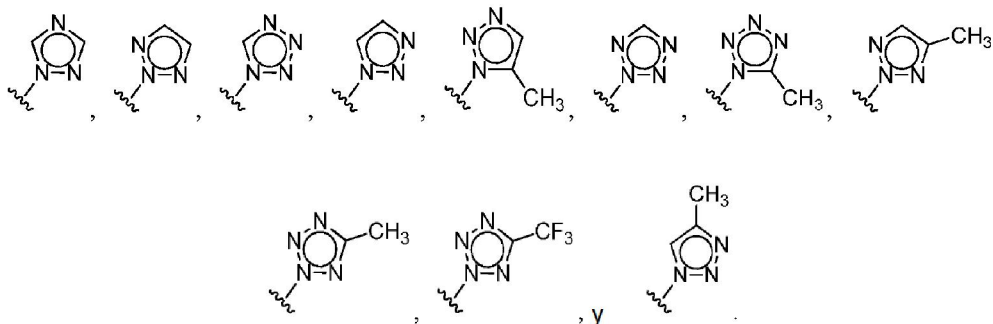


(II).

5

En algunos compuestos descritos, n es 1 y R<sub>4</sub> es halo, ciano, -S(O)<sub>x</sub>R<sup>a</sup>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunos compuestos descritos, R<sub>4</sub> es -CH<sub>3</sub>. En algunos compuestos descritos, R<sub>4</sub> es ciano. En algunos compuestos descritos, R<sub>4</sub> es -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En algunos compuestos descritos, A se selecciona del grupo:

10



15 En algunos compuestos descritos, R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunos compuestos descritos, R<sub>1</sub> es -CH<sub>3</sub>. En algunos compuestos descritos, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H.

En algunos compuestos descritos, n es 1 y R<sub>4</sub> es halo, ciano, -S(O)<sub>x</sub>R<sup>a</sup>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20 En algunos compuestos descritos, R<sub>4</sub> es -CH<sub>3</sub>.

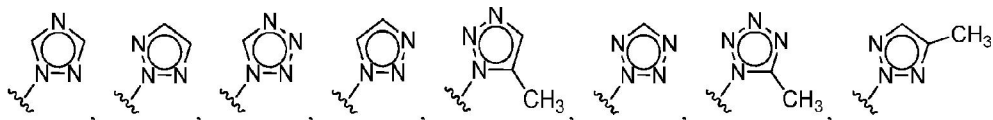
En algunos compuestos descritos, R<sub>4</sub> es -C(O)OR<sup>a</sup>. En algunos compuestos descritos, R<sup>a</sup> es H. En algunos compuestos descritos, R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunos compuestos descritos, R<sup>a</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

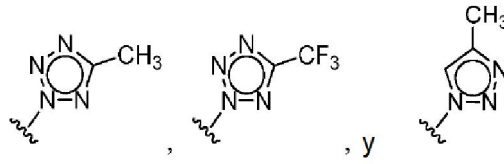
25 En algunos compuestos descritos, R<sub>4</sub> es C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. En algunos compuestos descritos, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son H.

En algunos compuestos descritos, R<sub>4</sub> es ciano. En algunos compuestos descritos, R<sub>4</sub> es -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

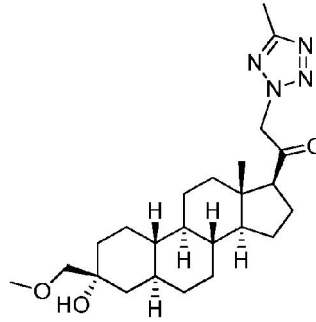
En algunos compuestos descritos, A se selecciona del grupo:

30





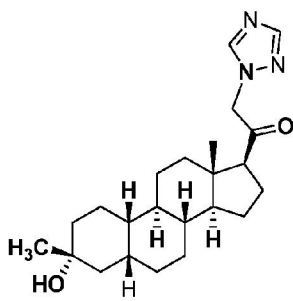
El compuesto reivindicado aquí es:



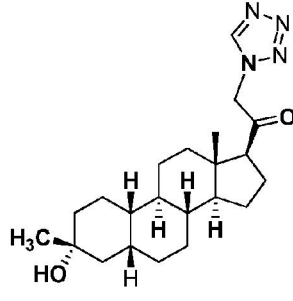
SI-4

5

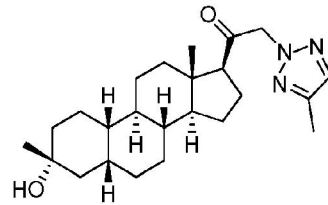
También se describen en el presente documento compuestos seleccionados del grupo:



SA-1

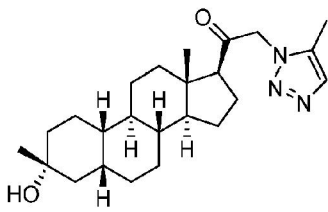


SA-2

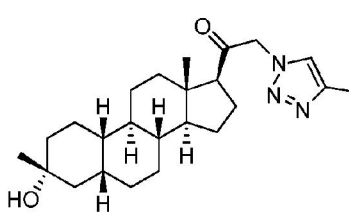


SA-3

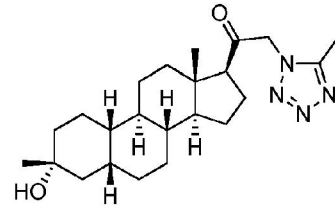
10



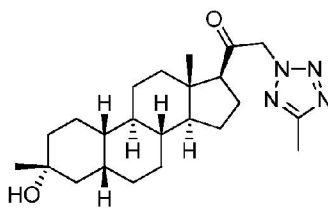
SA-4



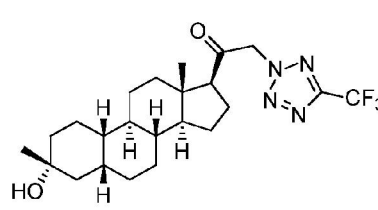
SA-5



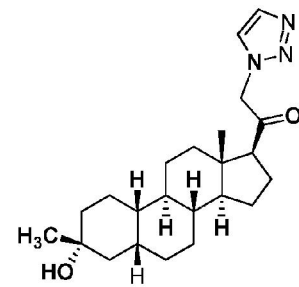
SA-6



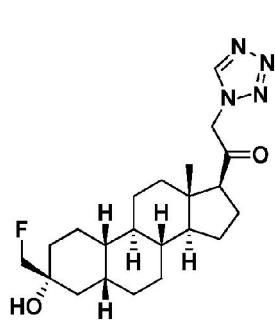
SA-7



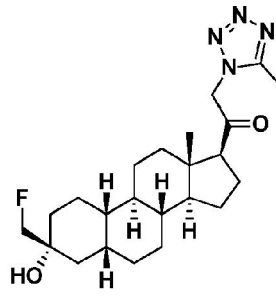
SA-8



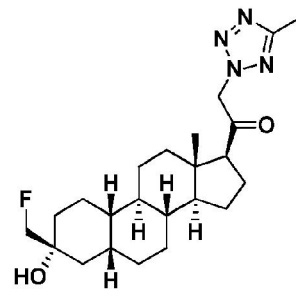
SA-9



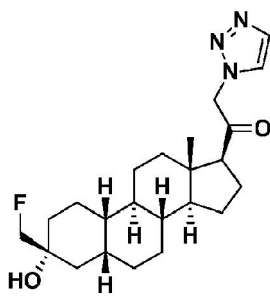
SF-1



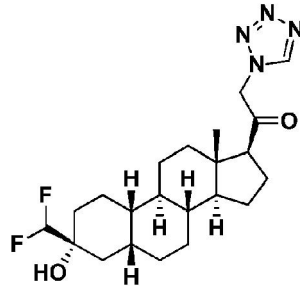
SF-2



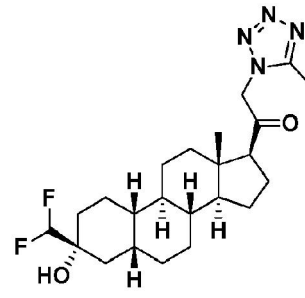
SF-3



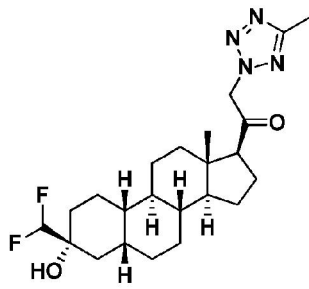
SF-4



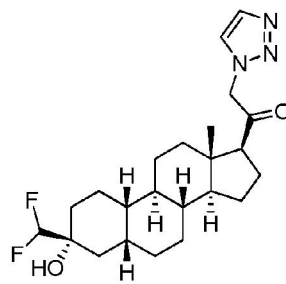
SG-1



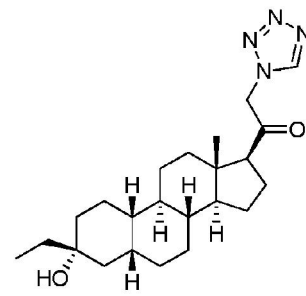
SG-3



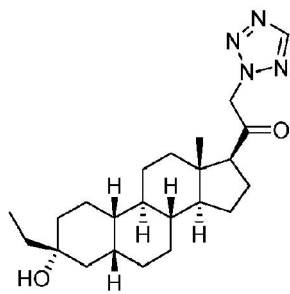
SG-4



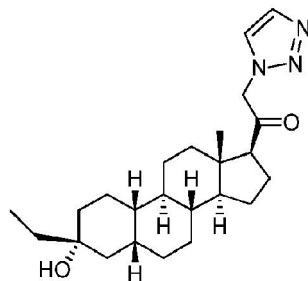
SG-5



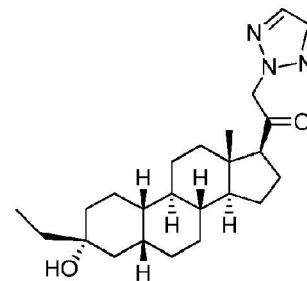
SE-1



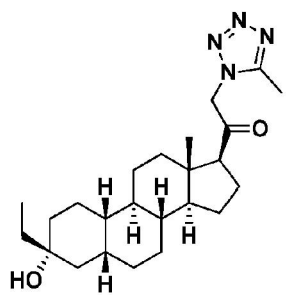
SE-2



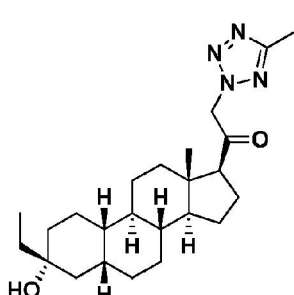
SE-3



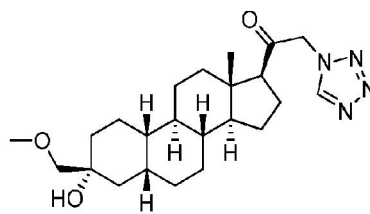
SE-4



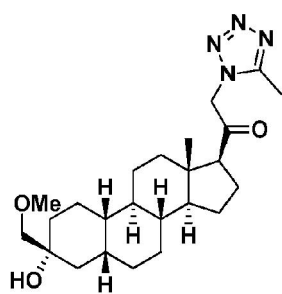
SE-5



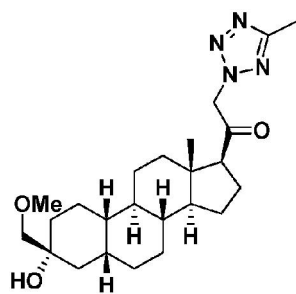
SE-6



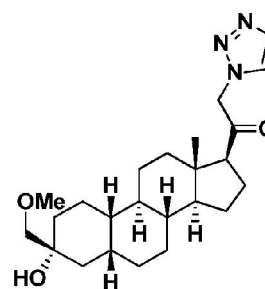
SM-1



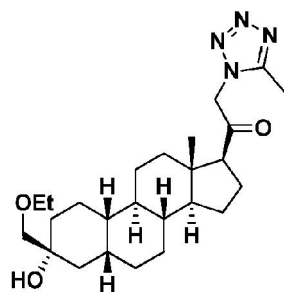
SM-3



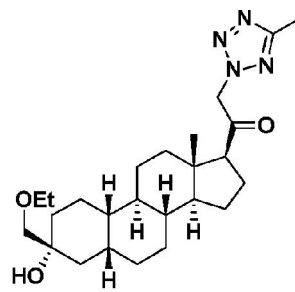
SM-4



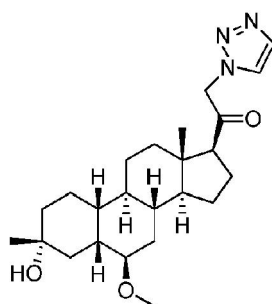
SM-5



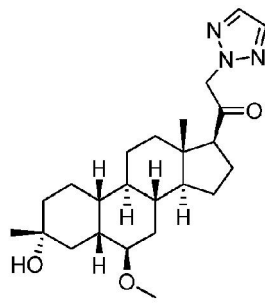
SO-1



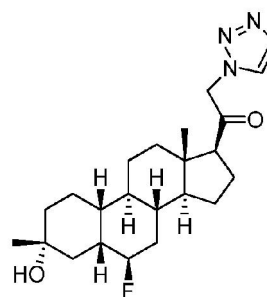
SO-2



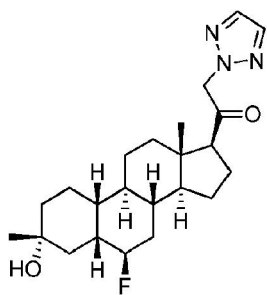
SL-1



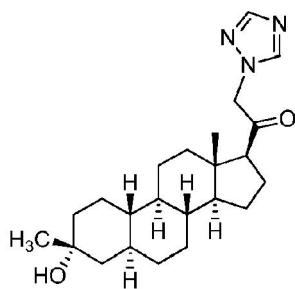
SL-2



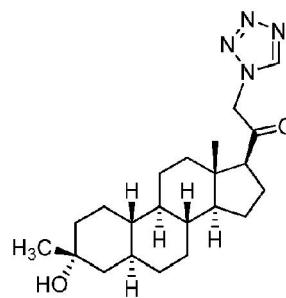
SH-1



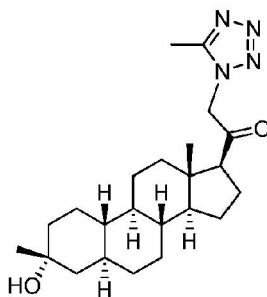
SH-2



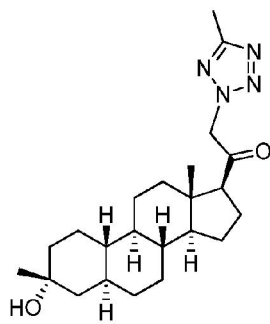
SB-1



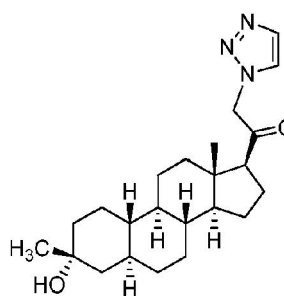
SB-2



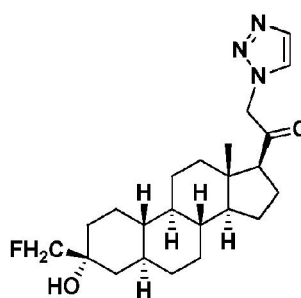
SB-4



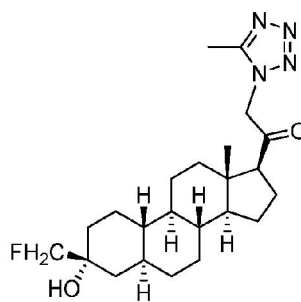
SB-5



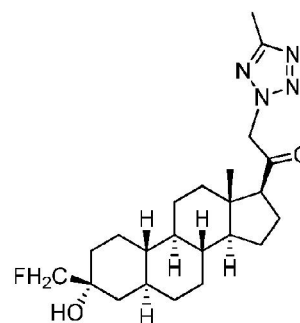
SB-6



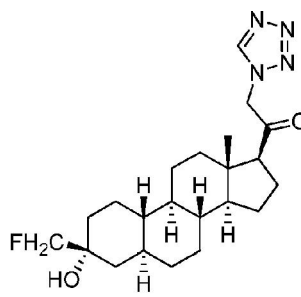
SD-1



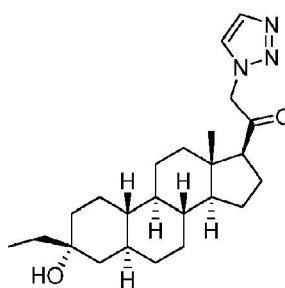
SD-2



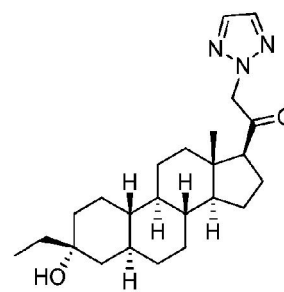
SD-3



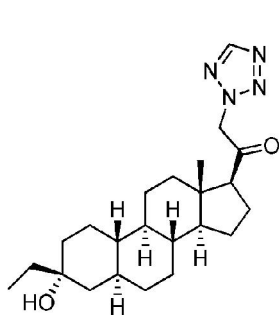
SD-4



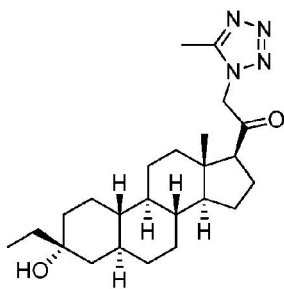
SP-1



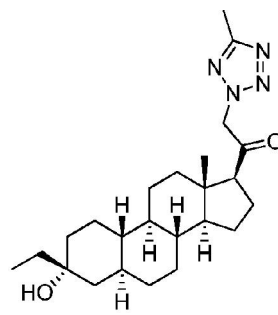
SP-2



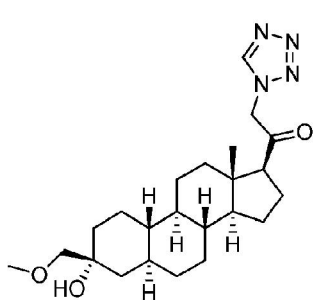
SP-3



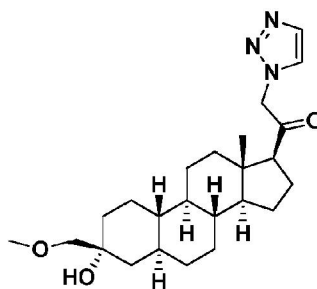
SP-4



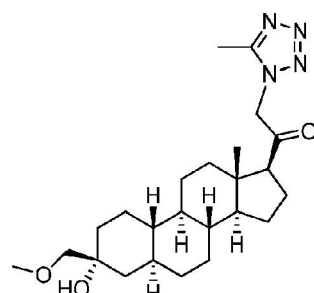
SP-5



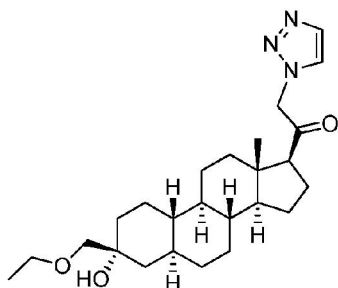
SI-1



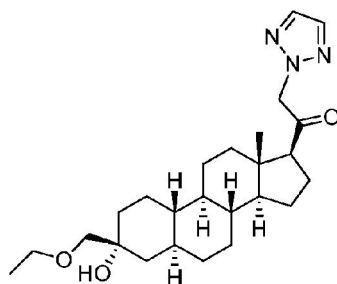
SI-2



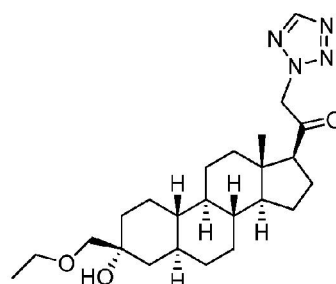
SI-3



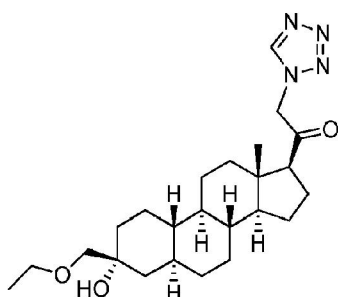
SQ-1



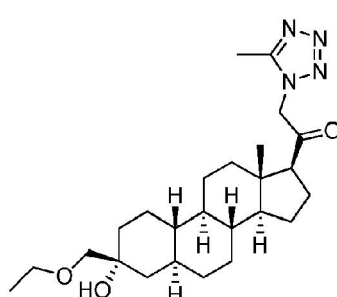
SQ-2



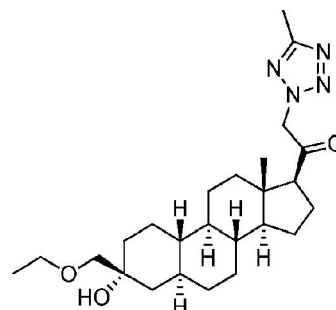
SQ-3



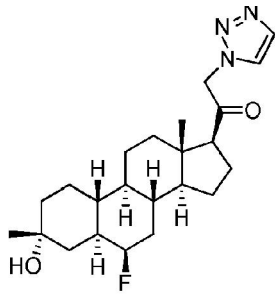
SQ-4



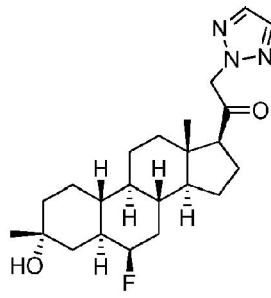
SQ-5



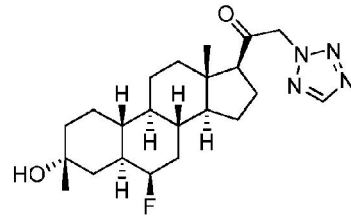
SQ-6



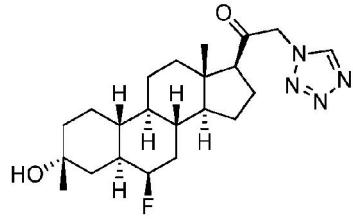
SV-1



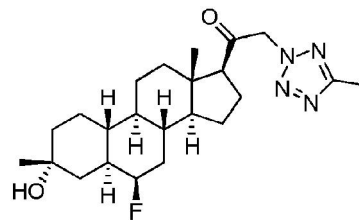
SV-2



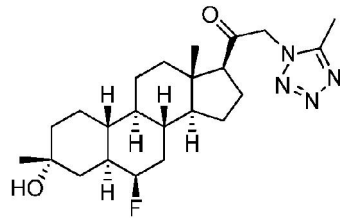
SV-3



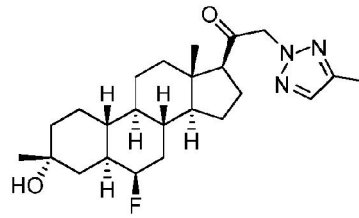
SV-4



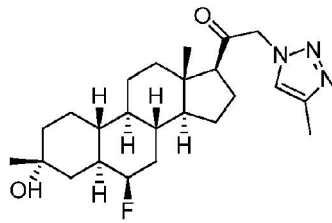
SV-5



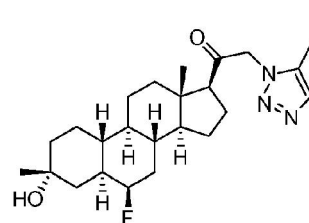
SV-6



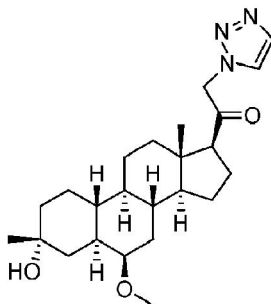
SV-7



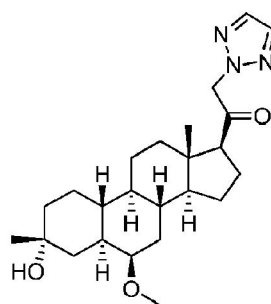
SV-8



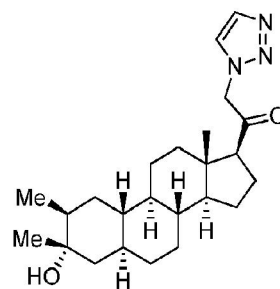
SV-9



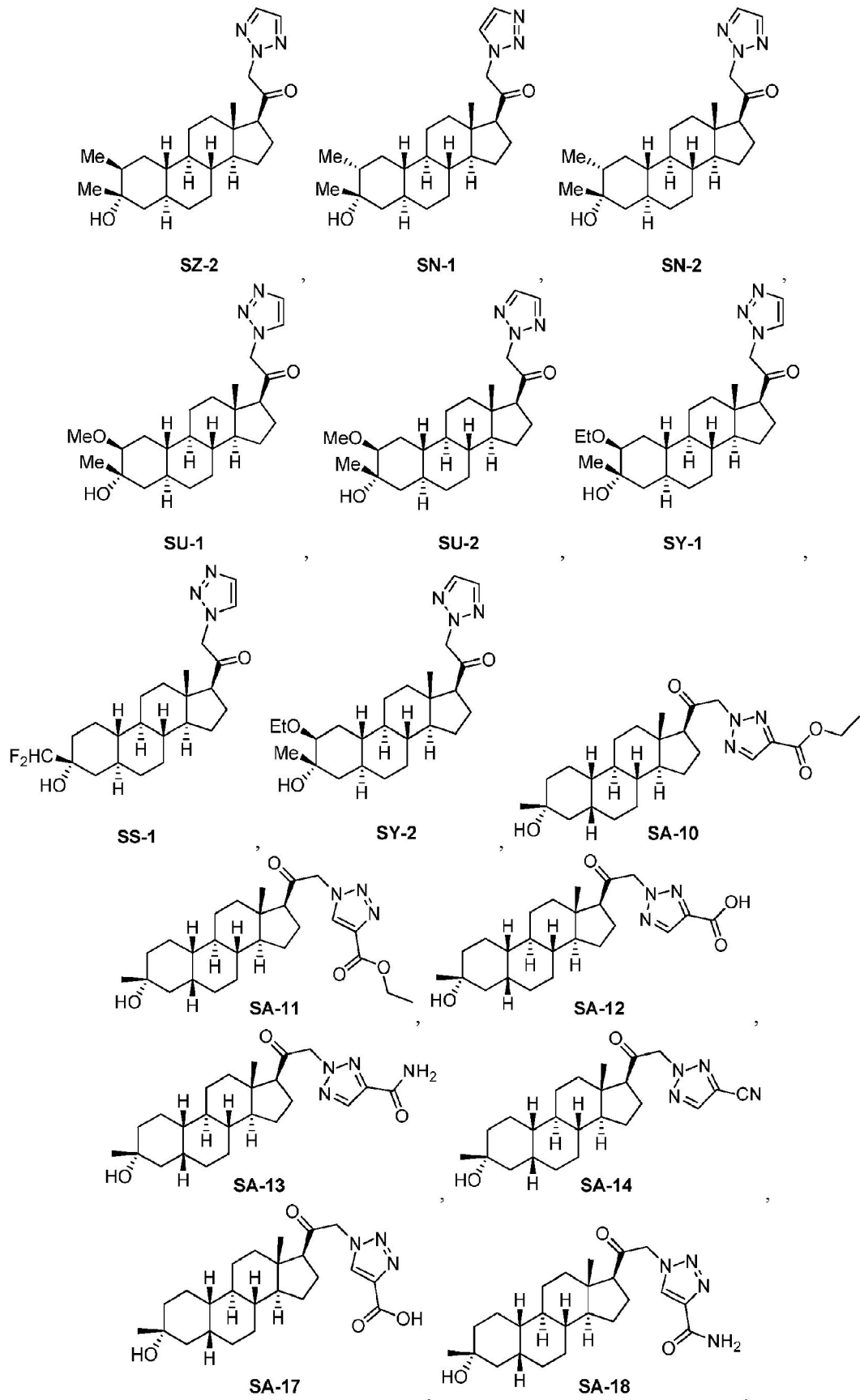
SW-1

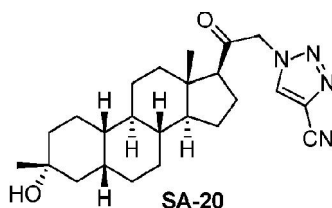


SW-2



SZ-1





5 En un aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar un trastorno relacionado con el CNS en un sujeto. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el CNS es un trastorno del sueño, un trastorno alimentario, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro del autismo, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el CNS es la depresión (por ejemplo, depresión posparto). En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el CNS es el temblor (por ejemplo, temblor esencial). En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el CNS es un trastorno alimentario (por ejemplo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por comer en exceso, caquexia).

20 En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, subcutánea, intravenosa o intramuscular. En algunas realizaciones, el compuesto se administra de manera crónica.

En un aspecto, se proporciona aquí el compuesto de la invención para uso en un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto.

25 En un aspecto, en este documento se proporciona el compuesto de la invención para uso en un método para tratar los ataques en un sujeto.

En un aspecto, en este documento se proporciona el compuesto de la invención para uso en un método para tratar la epilepsia en un sujeto.

30 En un aspecto, se proporciona aquí el compuesto de la invención para uso en un método para tratar el estado epiléptico (SE) en un sujeto. En algunas realizaciones, el estado epiléptico es estado epiléptico convulsivo (por ejemplo, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario) o estado epiléptico no convulsivo (por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo)

35 En un aspecto, se proporciona aquí el compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del compuesto para uso en un método para tratar un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en el presente documento, por ejemplo, un trastorno relacionado con la función GABA) en un sujeto que lo necesite.

#### 40 Composiciones Farmacéuticas

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

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

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

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

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

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

20 Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas en volumen, o polvos en volumen. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitarias para facilitar una dosificación precisa. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas prellenadas, medidas previamente de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto usualmente es un componente menor (de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40 % en peso), siendo el resto diversos vehículos o excipientes y ayudas de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

25 Con la dosificación oral, uno a cinco y especialmente dos a cuatro y típicamente tres dosis orales por día son regímenes representativos. Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto proporcionado aquí, con dosis preferidas que proporcionan cada una de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg, y especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

30 Las dosis transdérmicas generalmente se seleccionan para proporcionar niveles en sangre similares o más bajos que los que se alcanzan usando dosis de inyección, generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 % en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 % en peso.

35 Los niveles de dosis de inyección varían de aproximadamente 0.1 mg/kg/hora a al menos 10 mg/kg/hora, todo de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente de 24 a 96 horas. También se puede administrar un bolo de precarga de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para lograr niveles adecuados de estado estacionario. No se espera que la dosis total máxima exceda aproximadamente 2 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

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

45 Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina regulada con fosfato u otros excipientes inyectables conocidos en la técnica. Como más arriba, el compuesto activo en tales

composiciones es típicamente un componente menor, a menudo es de aproximadamente 0.05 a 10 % en peso, siendo el resto el excipiente inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como un ungüento o crema tópica que contiene el ingrediente o ingredientes activos. Cuando se formula como un ungüento, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de ungüento bien sea parafínico o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para potenciar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas las formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos se incluyen dentro del alcance provisto aquí.

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

Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

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

La presente invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención. En una realización, la formulación comprende agua. En otra realización, la formulación comprende un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son las ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa enlazadas a  $\alpha$ -1,4, respectivamente, que opcionalmente comprenden uno o más sustituyentes en las unidades estructurales de azúcar enlazadas, que incluyen, pero no se limitan a la sustitución metilada, hidroxialquilada, acilada y con sulfoalquiléter. En ciertas realizaciones, la ciclodextrina es una sulfoalquil éter  $\beta$ -ciclodextrina, es decir, por ejemplo, sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Véase, por ejemplo, U.S. 5,376,645. En ciertas realizaciones, la formulación comprende hexapropil- $\beta$ -ciclodextrina (por ejemplo, 10-50 % en agua).

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

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

Formulación de ejemplo 1- Tabletas: Un compuesto de la presente invención puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tabletas.

Formulación de ejemplo 2- Cápsulas: Un compuesto de la presente invención puede mezclarse como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. La mezcla se llena en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo por cápsula).

Formulación de ejemplo 3- Líquida: Un compuesto de la presente invención (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1.75 g) y goma de xantano (4 mg) y la mezcla resultante se puede mezclar, pasar a través de un tamiz US de malla No. 10, y luego se mezcla con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (11:89, 50 mg) en agua. El benzoato de sodio (10 mg), el sabor y el color se diluyen con agua y se agregan con agitación. Luego se puede agregar suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación de ejemplo 4 - Tabletas: Un compuesto de la presente invención puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo) en una prensa de tabletas.

Formulación de ejemplo 5 - Inyección: Un compuesto de la presente invención puede disolverse o suspenderse en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril regulada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Formulación de ejemplo 6 - Tabletas: Un compuesto de la presente invención puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 90-150 mg (30-50 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tabletas.

Formulación de ejemplo 7 - Tabletas: Un compuesto de la presente invención puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 30-90 mg (10-30 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tabletas.

Formulación de ejemplo 8 - Tabletas: Un compuesto de la presente invención puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 0.3-30 mg (0.1-10 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tabletas.

Formulación de ejemplo 9 - Tabletas: Un compuesto de la presente invención puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 150-240 mg (50-80 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tabletas.

Formulación de ejemplo 10 - Tabletas: Un compuesto de la presente invención puede mezclarse como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se agrega una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 270-450 mg (90-150 mg de compuesto activo por tableta) en una prensa de tabletas.

#### Métodos de uso y tratamiento

Como se describe generalmente en el presente documento, la presente invención está dirigida a esteroides neuroactivos que pueden actuar, por ejemplo, como moduladores de GABA. En ciertas realizaciones, se prevé que tales compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para tratar un trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo, tremor (por ejemplo, tremor esencial); depresión (por ejemplo, depresión posparto), que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por administración intravenosa.

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

También se han preparado diversos esteroides sintéticos como esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, la Patente U.S. 5,232,917, que divulga compuestos esteroides neuroactivos útiles en el tratamiento de estrés, ansiedad, insomnio, trastornos de ataques y trastornos del estado de ánimo, que son susceptibles a los agentes activos de GRC, tales como la depresión, de una manera terapéuticamente beneficiosa. Adicionalmente, se ha demostrado previamente que estos esteroides interactúan en un sitio único en el GRC que es distinto de otros sitios conocidos de interacción (por ejemplo, barbitúricos, benzodiazepinas y GABA) donde los efectos terapéuticamente beneficiosos sobre los trastornos por estrés, ansiedad, sueño, del estado de ánimo y trastornos de ataques han sido previamente provocados (véase, por ejemplo, Gee, K.W. and Yamamura, H.I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders," in *Central Nervous System Disorders*, Horvell, ed., Marcel-Dekker, New York (1985), pp. 123-147; Lloyd, K.G. and Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs," in *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, N.Y. (1987), pp. 183-195; and Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987). Estos compuestos son deseables por su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

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

tratamiento, así como a los compuestos para uso en tales métodos, y al uso de tales compuestos para la preparación de medicamentos útiles para tales métodos.

Las condiciones de ejemplo del CNS relacionadas con la modulación GABA incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sueño [por ejemplo, Insomnio], trastornos del estado de ánimo [por ejemplo, depresión, trastorno distímico (por ejemplo, depresión leve), trastorno bipolar (por ejemplo, I y/o II), trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD))], trastornos del espectro esquizofrenia [por ejemplo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [por ejemplo, epilepsia (por ejemplo, estado epiléptico (SE)), ataques], trastornos de la memoria y/o cognición [por ejemplo, trastornos de la atención (por ejemplo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)), demencia (por ejemplo, demencia de tipo Alzheimer, demencia de tipo de cuerpo de Lewis, demencia de tipo vascular], trastornos del movimiento [por ejemplo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson], trastornos de personalidad [por ejemplo, trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad obsesivo compulsivo], trastornos del espectro autista (ASD) [por ejemplo, autismo, causas monogénicas del autismo tales como sinaptofatías, por ejemplo, síndrome de Rett, síndrome X frágil, síndrome de Angelman], dolor [por ejemplo, dolor neuropático, síndromes de dolor relacionados con lesiones, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral traumática (TBI), enfermedades vasculares [por ejemplo, apoplejía, isquemia, malformaciones vasculares], trastornos por abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [por ejemplo, adición de opiáceos, cocaína y/o alcohol] y tinnitus.

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

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

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método de tratamiento o prevención de temblor en un sujeto. En ciertas realizaciones, el temblor es un temblor esencial.

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método de tratamiento o prevención de trastornos del estado de ánimo en un sujeto. En ciertas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es la depresión. En algunas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es la depresión posparto.

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para aliviar o prevenir PMS o PND en un sujeto.

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, para uso en un método de tratamiento o prevención de estrés o ansiedad en un sujeto.

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, para uso en un método para aliviar o prevenir el insomnio en un sujeto.

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

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método de potenciación cognitiva o tratamiento del trastorno de memoria en un sujeto. En ciertas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer. En ciertas realizaciones, el trastorno es el síndrome de Rett.

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en un método para tratar trastornos de atención en un sujeto. En ciertas realizaciones, el trastorno de atención es ADHD.

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

Trastornos de ansiedad

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

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

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

El trastorno obsesivo compulsivo es un tipo de trastorno de ansiedad que se caracteriza principalmente por obsesiones repetitivas (pensamientos o imágenes angustiantes, persistentes e intrusivos) y compulsiones (impulsos para realizar actos o rituales específicos). El patrón de pensamiento del OCD puede compararse con supersticiones en la medida en que implica una creencia en una relación causal donde, en realidad, no existe. A menudo, el proceso es completamente ilógico; por ejemplo, la compulsión de caminar en un cierto patrón puede emplearse para aliviar la obsesión del daño inminente. Y en muchos casos, la compulsión es completamente inexplicable, simplemente un impulso de completar un ritual desencadenado por el nerviosismo. En una minoría de casos, quienes padecen OCD solo pueden experimentar obsesiones, sin compulsiones manifiestas; un número mucho menor de pacientes experimenta solo compulsiones.

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

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

#### Trastornos alimentarios

Los trastornos alimentarios presentan alteraciones en el comportamiento alimentario y la regulación del peso, y están asociados con un amplio rango de consecuencias psicológicas, físicas y sociales adversas. Un individuo con un trastorno alimentario puede comenzar simplemente comiendo cantidades más pequeñas o más grandes de alimentos, pero en algún momento, tienen ansias de comer menos o más espaciales fuera de control. Los trastornos alimentarios pueden caracterizarse por angustia o preocupación severas sobre el peso o la forma del cuerpo, o esfuerzos extremos para controlar el peso o la ingesta de alimentos. Los trastornos alimentarios incluyen anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por comer en exceso, caquexia y sus variantes.

Los individuos con anorexia nerviosa típicamente se ven con sobrepeso, incluso cuando tienen bajo peso. Los individuos con anorexia nerviosa pueden obsesionarse con el control de la alimentación, los alimentos y el peso. Los individuos con anorexia nerviosa típicamente se pesan repetidamente, reparten los alimentos con cuidado y comen cantidades muy pequeñas de solo ciertos alimentos. Los individuos con anorexia nerviosa pueden participar en comidas en exceso, seguidos de dietas extremas, ejercicio excesivo, vómitos autoinducidos o uso indebido de laxantes, diuréticos o enemas. Los síntomas incluyen peso corporal extremadamente bajo, restricción severa de alimentos, búsqueda incesante de delgadez y renuencia a mantener un peso normal o saludable, miedo intenso a aumentar de peso, imagen corporal distorsionada y autoestima que está fuertemente influenciada por las percepciones de peso y forma corporal o una negación de la gravedad del bajo peso corporal, la falta de menstruación entre niñas y mujeres. Otros síntomas incluyen adelgazamiento de los huesos, cabello y uñas quebradizos, piel seca y amarillenta, crecimiento de cabello fino en todo el cuerpo, anemia leve, desgaste muscular y debilidad, estreñimiento severo, presión arterial baja o respiración y pulso lentos, daño a la estructura y función del corazón, daño cerebral, insuficiencia multiorgánica, disminución de la temperatura interna del cuerpo, letargo, lentitud e infertilidad. Los individuos con bulimia nerviosa tienen episodios recurrentes y frecuentes de comer cantidades inusualmente grandes de alimentos y sienten una falta de control sobre estos episodios. A esta comida en exceso le sigue un comportamiento que compensa

el comer demasiado, tal como vómitos forzados, uso excesivo de laxantes o diuréticos, ayuno, ejercicio excesivo o una combinación de estos comportamientos.

5 A diferencia de la anorexia nerviosa, las personas con bulimia nerviosa usualmente mantienen lo que se considera un peso saludable o normal, mientras que algunas tienen un poco de sobrepeso. Pero al igual que las personas con anorexia nerviosa, típicamente temen aumentar de peso, desean desesperadamente perder peso y no están contentos con el tamaño y la forma de su cuerpo. Usualmente, el comportamiento bulímico se realiza en secreto porque a menudo se acompaña de sentimientos de asco o vergüenza. El ciclo de comer en exceso y purgas puede ocurrir desde varias veces a la semana hasta muchas veces al día. Otros síntomas incluyen inflamación crónica y dolor de garganta, glándulas salivales inflamadas en el área del cuello y la mandíbula, esmalte dental desgastado y dientes cada vez más sensibles y en descomposición como resultado de la exposición al ácido del estómago, trastorno por reflujo ácido y otros problemas gastrointestinales, malestar intestinal e irritación por abuso de laxantes, deshidratación severa por purga de fluidos, desequilibrio electrolítico (que puede provocar un ataque cardíaco o un derrame cerebral).

15 Los individuos con trastornos de comer en exceso pierden el control sobre su alimentación. A diferencia de la bulimia nerviosa, los períodos de trastorno de comer en exceso no son seguidos por comportamientos compensatorios como purga, ejercicio excesivo o ayuno. Los individuos con trastornos de comer en exceso a menudo tienen sobrepeso u obesidad. Los individuos obesos con trastorno de comer en exceso tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y presión arterial alta. También experimentan culpa, vergüenza y angustia por comer en exceso, lo que puede conducir a más comida en exceso.

25 La caquexia también se conoce como "trastorno de desgaste" y es un problema relacionado con la alimentación experimentado por muchos pacientes con cáncer. Los individuos con caquexia pueden continuar comiendo normalmente, pero su cuerpo puede negarse a utilizar las vitaminas y nutrientes que ingiere, o perderán el apetito y dejarán de comer. Cuando un individuo experimenta pérdida de apetito y deja de comer, se puede considerar que ha desarrollado anorexia nerviosa.

#### Enfermedades y trastornos neurodegenerativos

30 El término "enfermedad neurodegenerativa" incluye enfermedades y trastornos que están asociados con la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, o la muerte de las neuronas. Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Alzheimer (incluidos los síntomas asociados de deterioro cognitivo leve, moderado o grave); esclerosis lateral amiotrófica (ALS); lesiones anóxicas e isquémicas; ataxia y convulsión (incluso para el tratamiento y prevención y prevención de ataques causados por un trastorno esquizoafectivo o por fármacos utilizados para tratar la esquizofrenia); falta de memoria benigna; edema cerebral; ataxia cerebelosa, incluido el síndrome de neuroacantocitosis de McLeod (MLS); traumatismo cerrado en la cabeza; coma; lesiones contusivas (por ejemplo, lesión de la médula espinal y lesión en la cabeza); demencias que incluyen demencia por infarto múltiple y demencia senil; alteraciones de la conciencia; Síndrome de Down; Parkinsonismo inducido por fármacos o medicamentos (tales como acatisia aguda inducida por neurolépticos, distonía aguda, parkinsonismo o discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno o tremor postural inducido por medicamentos); epilepsia; síndrome X frágil; Síndrome de Gilles de la Tourette; trauma de la cabeza; discapacidad y pérdida auditiva; enfermedad de Huntington; Síndrome de Lennox; discinesia inducida por levodopa; retraso mental; trastornos del movimiento que incluyen acinesias y síndromes acinéticos (rígidos) (incluyendo calcificación de los ganglios basales, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, complejo de demencia Parkinsonismo-ALS, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico y parálisis progresivamente supranuclear); espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad o debilidad muscular, incluida la corea (tal como corea hereditaria benigna, corea inducida por fármacos, hemibalismo, enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis, corea de Sydenham y corea sintomática), discinesia (incluidos tics tales como tics complejos, tics simples y tics sintomáticos), mioclonos (incluido mioclonos generalizado y cicloclono focal), tremor (tal como tremor en reposo, tremor postural y tremor intencional) y distonía (incluida distonía axial, calambre distónico del escritor, distonía hemipléjica, distonía paroxística y distonía focal tales como blefaroespasma, distonía oromandibular y disfonía espasmódica y tortícolis); daño neuronal que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; lesión neurotóxica la cual sigue a apoplejía cerebral, apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco; enfermedad de Parkinson; ataque; estado epiléptico; apoplejía; tinnitus; esclerosis tubular, y neurodegeneración inducida por infección viral (por ejemplo, causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y las encefalopatías). Las enfermedades neurodegenerativas también incluyen, pero no se limitan a, lesiones neurotóxicas que siguen a una apoplejía cerebral apoplejía tromboembólica, apoplejía hemorrágica, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco. Los métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa también incluyen tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

#### Epilepsia

65 La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por ataques repetidos a lo largo del tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, pero no se limitan a, epilepsia generalizada, por ejemplo, epilepsia de ausencia infantil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con ataques de gran mal al despertar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut,

epilepsia parcial, por ejemplo, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia focal benigna de la infancia.

#### Estado epiléptico (SE)

5 El estado epiléptico (SE) puede incluir, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico super-refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de ataques de estados epilépticos convulsivos, y puede incluir estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico super-refractario. El estado epiléptico temprano se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por ataques en estado epilépticos que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, y se administra una terapia de segunda línea. El estado epiléptico refractario se caracteriza por ataques de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera y segunda línea, y generalmente se administra un anestésico general. El estado epiléptico súper refractario se caracteriza por ataques de estado epilépticos que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, una terapia de segunda línea y un anestésico general durante 24 horas o más.

20 El estado epiléptico no convulsivo puede incluir, por ejemplo, estado epiléptico focal no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico parcial no convulsivo complejo, estado epiléptico no convulsivo parcial simple, estado epiléptico no convulsivo sutil; estado epiléptico no convulsivo generalizado, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo de ausencia de inicio tardío, estado epiléptico no convulsivo de ausencia atípica, o estado epiléptico no convulsivo de ausencia típica.

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

#### Ataques

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

40 Con base en el tipo de comportamiento y actividad cerebral, los ataques se dividen en dos grandes categorías: generalizadas y parciales (también llamadas locales o focales). La clasificación del tipo de ataque ayuda a los médicos a diagnosticar si un paciente tiene epilepsia o no.

45 Los ataques generalizados se producen por impulsos eléctricos de todo el cerebro, mientras que los ataques parciales se producen (al menos inicialmente) por impulsos eléctricos en una parte relativamente pequeña del cerebro. La parte del cerebro que genera los ataques a veces se llama el foco.

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

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

60 Los ataques mioclónicos consisten en sacudidas esporádicas, usualmente en ambos lados del cuerpo. Los pacientes a veces describen las sacudidas como breves descargas eléctricas. Cuando son violentos, estos ataques pueden provocar la caída o el lanzamiento involuntario de objetos.

65 Los ataques clónicos son sacudidas repetitivas y rítmicas que involucran ambos lados del cuerpo al mismo tiempo.

Los ataques tónicos se caracterizan por la rigidez de los músculos.

Los ataques atónicos consisten en una pérdida repentina y general del tono muscular, particularmente en los brazos y las piernas, que a menudo resulta en una caída.

5 Los ataques descritos en el presente documento pueden incluir ataques epilépticos; ataques repetitivos agudos; ataques en racimo; ataques continuos; ataques no remitentes; ataques prolongados; ataques recurrentes; ataques de estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo refractario, ataques de estado epiléptico no convulsivo; ataques refractarios; ataques mioclónicos; ataques tónicos; ataques tónico-clónicos; ataques parciales simples; ataques parciales complejos; ataques secundariamente generalizados; ataques de ausencia atípica; ataques de ausencia; ataques atónicos; ataques Rolandicos benignos; ataques febriles; ataques emocionales; ataques focales; ataques gelásticos; ataques de inicio generalizado; espasmos infantiles; ataques jacksonianos; ataques masivos de mioclono bilateral; ataques multifocales; ataques de inicio neonatal; ataques nocturnos; ataques del lóbulo occipital; ataques postraumáticas; ataques sutiles; Ataques de Sylvan; ataques reflejos visuales; o ataques por abstinencia.

15 **Tremor**

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

20 El tremor cerebeloso o tremor intencional es un tremor lento y amplio de las extremidades que ocurre después de un movimiento intencionado. El tremor cerebeloso es causado por lesiones o daños en el cerebelo como resultado de, por ejemplo, tumor, apoplejía, enfermedad (por ejemplo, esclerosis múltiple, un trastorno degenerativo hereditario).

25 El tremor distónico ocurre en individuos afectados por distonía, un trastorno del movimiento en el cual las contracciones musculares involuntarias sostenidas causan torsiones y movimientos repetitivos y/o posturas o posiciones dolorosas y anormales. El tremor distónico puede afectar a cualquier músculo del cuerpo. Los temores distónicos ocurren de manera irregular y a menudo pueden aliviarse con un descanso completo.

30 El tremor esencial o tremor esencial benigno es el tipo más común de tremor. El tremor esencial puede ser leve y no progresivo en algunos, y puede ser lentamente progresivo, comenzando en un lado del cuerpo pero afecta a ambos lados dentro de los 3 años. Las manos se ven afectadas con mayor frecuencia, pero la cabeza, la voz, la lengua, las piernas y el tronco también pueden estar involucrados. La frecuencia del tremor puede disminuir a medida que la persona envejece, pero la gravedad puede aumentar. Las emociones intensas, el estrés, la fiebre, el agotamiento físico o el bajo nivel de azúcar en la sangre pueden provocar temores y/o aumentar su gravedad.

35 El tremor ortostático se caracteriza por contracciones musculares rítmicas rápidas (por ejemplo, superiores a 12 Hz) que se producen en las piernas y el tronco inmediatamente después de estar de pie. Se sienten calambres en los muslos y las piernas y el paciente puede temblar sin control cuando se le pide que se pare en un lugar. El tremor ortostático puede ocurrir en pacientes con tremor esencial.

40 El tremor parkinsoniano es causado por el daño a las estructuras dentro del cerebro que controlan el movimiento. El tremor parkinsoniano es a menudo un precursor de la enfermedad de Parkinson y, por lo general, se ve como una acción de "rodamiento de píldoras" de las manos que también puede afectar el mentón, los labios, las piernas y el tronco. El inicio del tremor parkinsoniano típicamente comienza después de los 60 años. El movimiento comienza en una extremidad o en un lado del cuerpo y puede progresar para incluir el otro lado.

45 El tremor fisiológico puede ocurrir en individuos normales y no tiene importancia clínica. Se puede ver en todos los grupos musculares voluntarios. El tremor fisiológico puede ser causado por ciertos fármacos, la abstinencia de alcohol o condiciones médicas que incluyen una tiroides hiperactiva e hipoglucemia. El tremor tiene una frecuencia clásica de aproximadamente 10 Hz.

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

55 El tremor rubral se caracteriza por un tremor lento y grueso que puede estar presente en reposo, en postura y con intención. El tremor está asociado con afecciones que afectan el núcleo rojo en el cerebro medio, apoplejías inusuales clásicas.

60 **Trastornos del estado de ánimo**

La depresión clínica también se conoce como depresión mayor, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión severa, depresión unipolar, trastorno unipolar y depresión recurrente, y se refiere a un trastorno mental caracterizado por un estado de ánimo penetrante y persistente que es acompañado de baja autoestima, y pérdida de interés o placer en actividades que normalmente se disfrutan. Algunos individuos con depresión clínica tienen problemas para dormir, pierden peso y generalmente se sienten agitados e irritables. La depresión clínica afecta cómo se siente, piensa y se

comporta un individuo y puede conducir a una variedad de problemas emocionales y físicos. Los individuos con depresión clínica pueden tener problemas para realizar las actividades cotidianas y hacer que una persona sienta que no vale la pena vivir.

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

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

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

La depresión mayor psicótica (PMD) o depresión psicótica se refiere a un episodio depresivo mayor, en particular de naturaleza melancólica, donde el individuo experimenta síntomas psicóticos tales como delirios y alucinaciones.

25 La depresión catatónica se refiere a la depresión mayor que involucra alteraciones del comportamiento motor y otros síntomas. Un individuo puede volverse mudo y estuporoso, y está inmóvil o exhibe movimientos sin propósito o extraños.

30 El trastorno afectivo estacional (SAD) se refiere a un tipo de depresión estacional en la que un individuo tiene patrones estacionales de episodios depresivos que se presentan en otoño o invierno.

La distimia se refiere a una condición relacionada con la depresión unipolar, donde los mismos problemas físicos y cognitivos son evidentes. No son tan graves y tienden a durar más (por ejemplo, al menos 2 años).

35 La depresión doble se refiere al estado de ánimo bastante deprimido (distimia) que dura al menos 2 años y está marcado por períodos de depresión mayor.

El trastorno depresivo de la personalidad (DPD) se refiere a un trastorno de la personalidad con características depresivas.

40 La depresión breve recurrente (RBD) se refiere a una condición en la cual los individuos tienen episodios depresivos aproximadamente una vez al mes, cada episodio dura 2 semanas o menos y típicamente menos de 2-3 días.

45 El trastorno depresivo menor o depresión menor se refiere a una depresión en la que al menos 2 síntomas están presentes durante 2 semanas.

50 El trastorno bipolar o trastorno depresivo maníaco causa cambios de humor extremos que incluyen altos (manía o hipomanía) y bajos (depresión) emocionales. Durante los períodos de manía, el individuo puede sentirse o actuar anormalmente feliz, enérgico o irritable. A menudo toman decisiones mal pensadas con poca consideración a las consecuencias. La necesidad de dormir usualmente se reduce. Durante los períodos de depresión puede haber llanto, mal contacto visual con los demás y una perspectiva negativa de la vida. El riesgo de suicidio entre los individuos con el trastorno es alto en más del 6 % sobre 20 años, mientras que la autolesión ocurre en 30-40 %. Otros problemas de salud mental tales como el trastorno de ansiedad y el trastorno por uso de sustancias se asocian comúnmente con el trastorno bipolar.

55 La depresión causada por afecciones médicas crónicas se refiere a la depresión causada por afecciones médicas crónicas tales como cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico.

60 La depresión resistente al tratamiento se refiere a una afección en la que los individuos han sido tratados por depresión, pero los síntomas no mejoran. Por ejemplo, los antidepresivos o el asesoramiento psicológico (psicoterapia) no alivian los síntomas de depresión en individuos con depresión resistente al tratamiento. En algunos casos, los individuos con depresión resistente al tratamiento mejoran los síntomas, pero se devuelven. La depresión refractaria ocurre en pacientes que sufren de depresión que son resistentes a los tratamientos farmacológicos estándar, incluidos los antidepresivos tricíclicos, MAOIs, SSRIs, e inhibidores de la captación doble y triple y/o fármacos ansiolíticos, así como los tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, Psicoterapia, terapia electroconvulsiva), estimulación del nervio vago y/o estimulación magnética transcraneal).

65

Propensión al suicidio, la ideación suicida, el comportamiento suicida se refiere a la tendencia de un individuo a suicidarse. La ideación suicida se refiere a pensamientos sobre, o una preocupación inusual por el suicidio. El rango de ideación suicida varía mucho, por ejemplo, de pensamientos fugaces a pensamientos extensos, planificación detallada, juego de roles, intentos incompletos. Los síntomas incluyen hablar sobre el suicidio, obtener los medios para cometer suicidio, retirarse del contacto social, estar preocupado por la muerte, sentirse atrapado o desesperado ante una situación, aumentar el uso de alcohol o drogas, hacer cosas arriesgadas o autodestructivas, despedirse de los individuos como si no los volverá a ver.

Los síntomas de depresión incluyen sentimientos de ansiedad o tristeza persistentes, sentimientos de impotencia, desesperanza, pesimismo, inutilidad, poca energía, inquietud, irritabilidad, fatiga, pérdida de interés en actividades o pasatiempos placenteros, ausencia de pensamientos o planes positivos, sueño excesivo, comer en exceso, pérdida de apetito, insomnio, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio. La presencia, la gravedad, la frecuencia y la duración de los síntomas pueden variar según el caso. Los síntomas de depresión y el alivio de la misma pueden ser determinados por un médico o psicólogo (por ejemplo, mediante un examen del estado mental).

#### Anestesia/Sedación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ejemplos

5 Con el fin de que la invención descrita en este documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los usos proporcionados en el presente documento.

### Materiales y métodos

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

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

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

35 La <sup>1</sup>H-RMN descrita en este documento (por ejemplo, para intermedios) puede ser una representación parcial del espectro completo de RMN de un compuesto, por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, la <sup>1</sup>H RMN informada puede excluir la región entre δ (ppm) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 ppm. Se proporcionan copias de espectro completo de <sup>1</sup>H-RMN para ejemplos representativos en las Figuras.

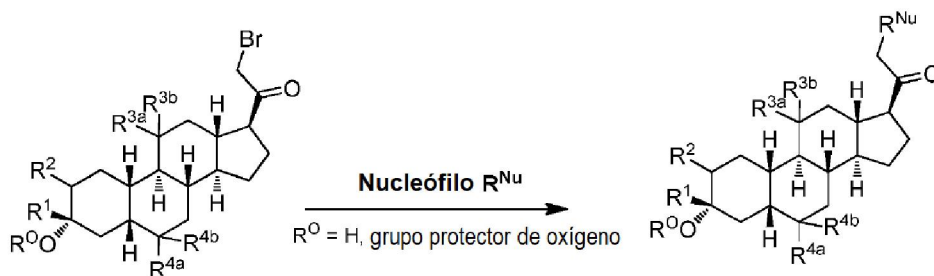
40 Método general de ejemplo para HPLC preparativa: Columna: Waters RBridge prep 10 μm C18, 19 \* 250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) (30 L de agua, 24 g de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 30 ml de NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O). Tasa de flujo: 25 ml/min.

Método general de ejemplo para HPLC analítica: Fase móvil: A: agua (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: acetonitrilo Gradiente: 5  
45 % -95 % B en 1.6 o 2 min Tasa de flujo: 1.8 o 2 mL/min; Columna: XBridge C18, 4.6 \* 50 mm, 3.5 μm a 45 C.

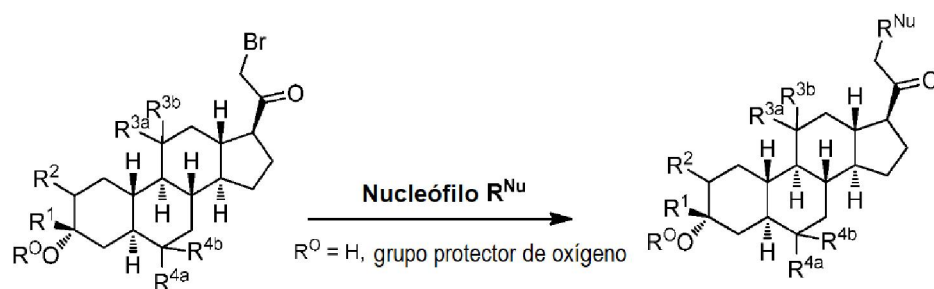
### Procedimientos sintéticos

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la técnica (Upasani et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40: 73-84; y Hogenkamp et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40: 61-72) y usando los reactivos,  
50 materiales de partida y métodos de purificación apropiados conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse usando los métodos mostrados en los Esquemas generales 1-3, que comprenden una sustitución nucleófila de bromuro de 19-nor pregnano con un nucleófilo. En ciertas realizaciones, el nucleófilo reacciona con el bromuro de 19-nor pregnano en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en THF.  
55

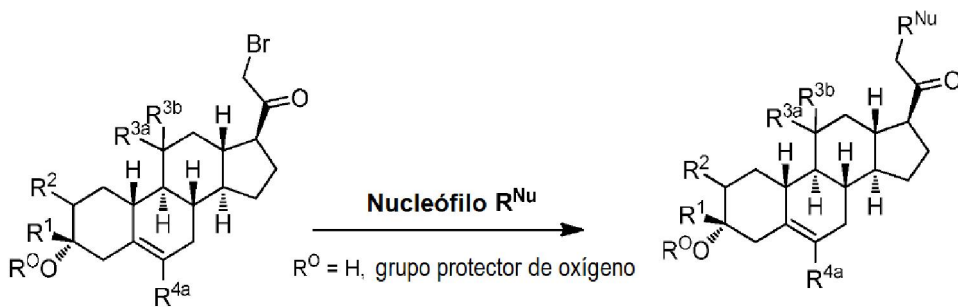
Esquema 1



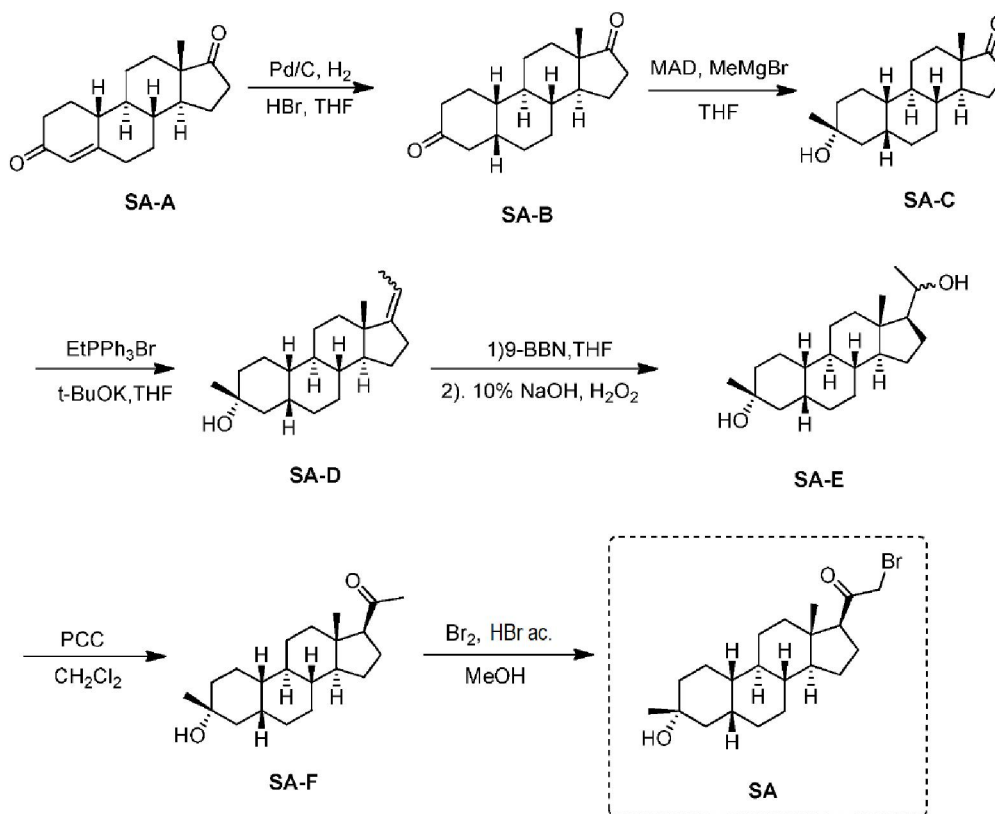
Esquema 2



Esquema 3



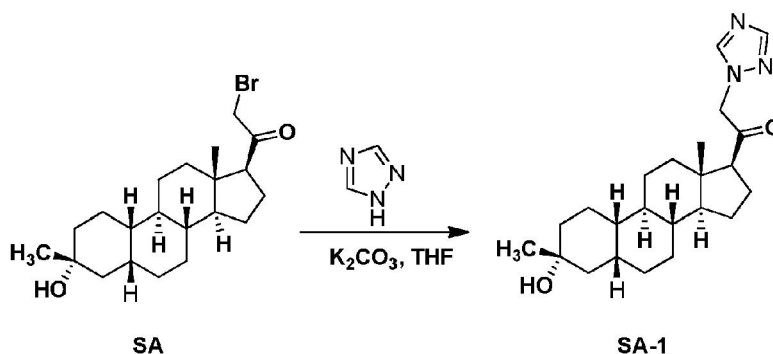
5 Ejemplo 1. Síntesis de SA y intermedios SA.



- Síntesis del compuesto SA-B. El compuesto SA-A (50 g, 184 mmol) y negro de paladio (2.5 g) en tetrahydrofurano (300 ml) y ácido bromhídrico concentrado (1.0 ml) se hidrogenó con hidrógeno de 10 atm. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto crudo. La recristalización desde acetona dio el compuesto SA-B (42.0 g, rendimiento: 83.4 %) como un polvo blanco.  $^1\text{H}$  RMN: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45-2.41 (m, 1H), 2.11-3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.81-1.57 (m, 7H), 1.53-1.37 (m, 7H), 1.29-1.13 (m, 3H), 1.13-0.90 (m, 2H), 0.89 (s, 3H).
- Síntesis del compuesto SA-C. Se añadió gota a gota una solución de SA-B (42.0 g, 153.06 mmol) en 600 ml de tolueno anhidro al metil aluminio bis (2,6-di-tert-butil-4-metilfenóxido (MAD) (459.19 mmol, 3.0 eq, solución recién preparada) bajo  $\text{N}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a  $-78^\circ\text{C}$ . Luego se añadieron lentamente  $\text{MeMgBr}$  3.0 M (153.06 ml, 459.19 mmol) a la anterior mezcla bajo  $\text{N}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ . Luego la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a esta temperatura. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3: 1) mostró que la reacción se había completado. Luego se añadió lentamente  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado gota a gota a la mezcla anterior a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de completar la adición, la mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con  $\text{EtOAc}$ , la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró, se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo 20: 1 a 3: 1) para proporcionar el compuesto SA-C (40.2 g, rendimiento: 90.4 %) como polvo blanco.  $^1\text{H}$  RMN: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.47-2.41 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 6H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 8H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.87 (s, 3H).
- Síntesis del compuesto SA-D. A una solución de  $\text{PPh}_3\text{EtBr}$  (204.52 g, 550.89 mmol) en  $\text{THF}$  (500 ml) se añadió una solución de  $t\text{-BuOK}$  (61.82 g, 550.89 mmol) en  $\text{THF}$  (300 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a  $60^\circ\text{C}$ , luego se añadió SA-C (40.0 g, 137.72 mmol) disuelto en  $\text{THF}$  (300 ml) gota a gota a  $60^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó hasta  $60^\circ\text{C}$  durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, extraído con  $\text{EtOAc}$  (3\*500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna instantánea (éter de petróleo/acetato de etilo 50: 1 a 10: 1) para proporcionar el compuesto SA-D (38.4 g, rendimiento: 92 %) como un polvo blanco.  $^1\text{H}$  RMN: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.17-5.06 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.76-1.61 (m, 6H), 1.55-1.43 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 3H), 1.33-1.26 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 5H), 0.87 (s, 3H).

- 5 Síntesis del compuesto SA-E. A una solución de SA-D (38.0 g, 125.62 mmol) en THF seco (800 ml) se le añadió gota a gota una solución de  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  (126 ml, 1.26 mol) bajo baño de hielo. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente (14-20 °C). La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo 3: 1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió solución acuosa de NaOH 3.0 M (400 ml) seguido de  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso al 30 % (30 %, 300 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente (14-20 °C), y luego se filtró, se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para dar el producto crudo (43 g, crudo) como un aceite incoloro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Síntesis del compuesto SA-F. A una solución de SA-E (43.0 g, 134.16 mmol) en diclorometano (800 mL) a 0 °C y PCC (53.8 g, 268.32 mmol) se agregó en porciones. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (16-22 °C) durante 3 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo 3: 1) mostró que la reacción se había completado, luego la mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM. La fase orgánica se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso saturado, salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante una
- 15 cromatografía en columna instantánea (éter de petróleo/acetato de etilo 50: 1 a 8: 1) para proporcionar el compuesto SA-F (25.0 g, rendimiento: 62.5 %, en dos etapas) como un polvo blanco.  $^1\text{H}$  RMN (SA-F): (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.57-2.50 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 5H), 1.47-1.42 (m, 3H), 1.35-1.19 (m, 10H), 1.13-1.04 (m, 3H), 0.88-0.84 (m, 1H), 0.61 (s, 3H).
- 20 Síntesis del compuesto SA. A una solución de SA-F (10 g, 31.4 mmol) y HBr acuoso (5 gotas, 48 % en agua) en 200 ml de MeOH se añadió gota a gota bromo (5.52 g, 34.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 17 °C durante 1.5 h. La solución resultante se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado a 0 °C y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eludido con (PE: EA = 15: 1 a 6: 1) para proporcionar el compuesto SA (9.5 g, rendimiento: 76.14 %) como un sólido blanquecino. LC/MS: ta 5.4 min; m/z 379.0, 381.1, 396.1.
- 25

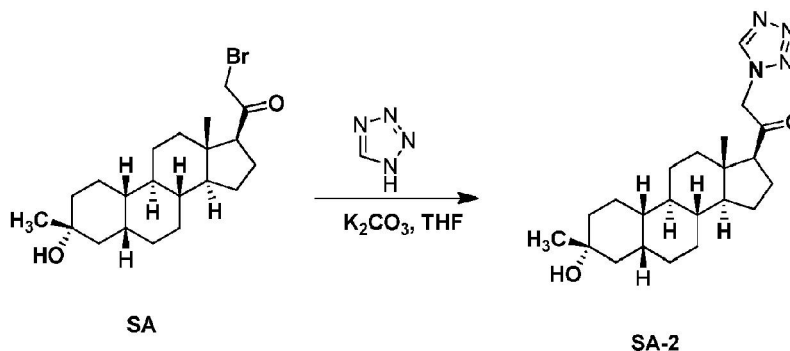
## Ejemplo 2. Síntesis del compuesto SA-1.



- 30 A una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) se añadió 3H-1,2,4-triazol (32 mg, 0.46 mmol) y SA (36 mg, 0.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para
- 35 proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (11 mg, 31.3 %)

$^1\text{H}$ RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27 (AB, 1H), 4.18 (AB, 1H), 2.65 (1H, t), 1.27 (s,  $\text{CH}_3$ ), 0.67 (s, 3H).

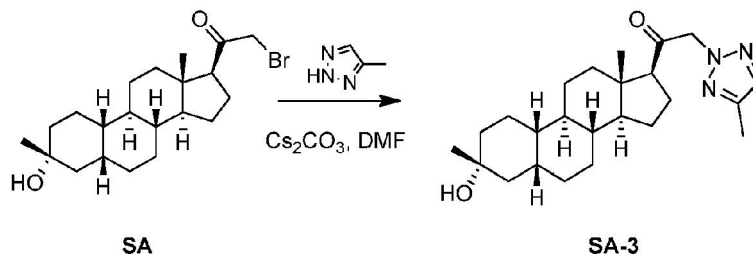
- 40 Ejemplo 3. Síntesis del compuesto SA-2.



A una suspensión de  $K_2CO_3$  (25 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1H-tetrazol (16 mg, 0.23 mmol) y SA (70 mg, 0.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, SA-2 (8 mg, 11.7 %) y un subproducto (10 mg, 14.0 %).

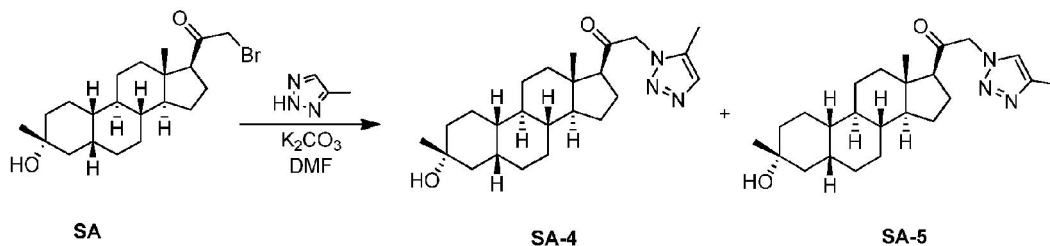
SA-2:  $^1HRMN$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 8.74 (s, 1H), 5.31(AB,1H),5.17(AB,1H), 2.65(1H, t), 1.28(s,  $CH_3$ ), 0.67 (s, 3H).

Ejemplo 4. Síntesis del compuesto SA-3.



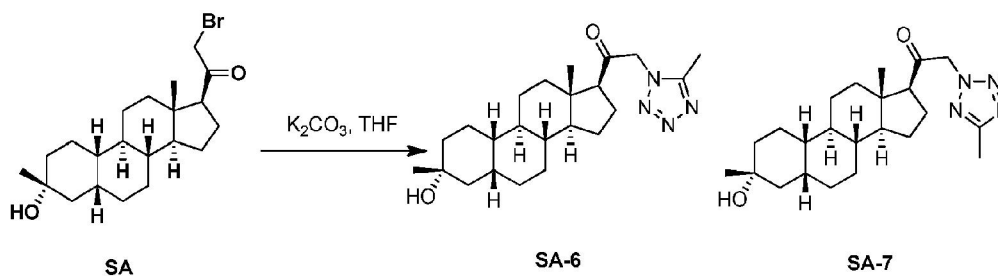
A una suspensión de SA (1 g, 2.52 mmol) en DMF (20 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (1.04 g, 7.55 mmol) y 4-metil-2H-1,2,3-triazol (313.64 mg, 3.77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml\*3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título SA-3 (269.2 mg, rendimiento = 26.59 %) como un sólido blanquecino.  $^1HRMN$  (SA-3) (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42 (s, 1H), 5.14-5.13 (m, 2H), 2.57-2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 6H), 1.45-1.39 (m, 7H), 1.27-1.24 (m, 9H), 1.01-1.00 (m, 3H), 0.70 (s, 3H).

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



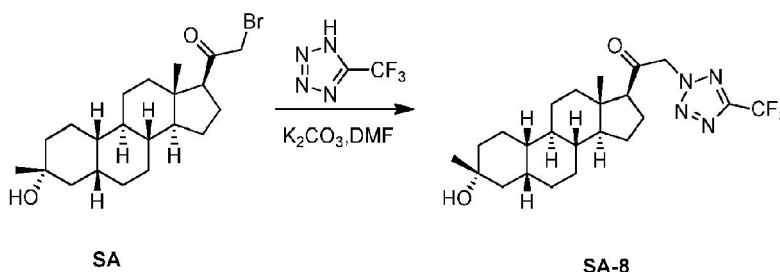
A una solución de 4-metil-2H-1,2,3-triazol (836.4 mg, 10.07 mmol) y  $K_2CO_3$  (1.39 g, 10.07 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió el compuesto SA (2.0 g, 5.03 mmol) a temperatura ambiente (13-17 °C) bajo  $N_2$ . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (13-17 °C) durante 4 h. La TLC mostró que la reacción se completó. Luego, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante sílica gel para proporcionar una mezcla de 730 mg de SA-4/SA-5 y un subproducto (500 mg, rendimiento: 25 %). La mezcla se dividió mediante purificación con SFC para dar SA-4 (249.8 mg, rendimiento: 12.5 %) y SA-5 (426.2 mg, rendimiento: 21.3 %) como un sólido blanquecino.  $^1H$  RMN (SA-4): (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.49 (s, 1H), 5.14-5.02 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 7H), 1.33-1.22 (m, 8H), 1.14-1.08 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).  $^1H$  RMN (SA-5): (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35 (s, 1H), 5.20-5.04 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 7H), 1.50-1.28 (m, 15H), 1.15-1.06 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).

Ejemplo 6. Síntesis de compuestos SA-6 y SA-7.



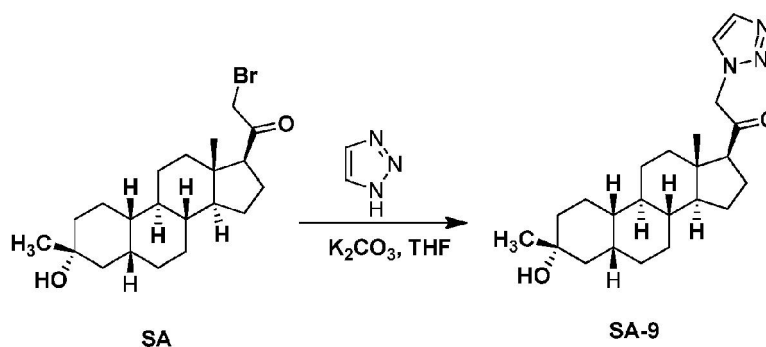
5 A una solución del compuesto SA (120 mg, 0.29 mmol) en THF (3 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (210 mg, 1.5 mmol) y 5-metil-2H-tetrazol (126 mg, 1.5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche cuando el análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó luego con EtOAc (20 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar SA-6 (10 mg, 0.025 mmol, rendimiento = 8 %), SA-7 (8 mg, 0.020 mmol, rendimiento = 7 %) como un sólido blanquecino. SA-6:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.16-5.03 (m, 2H), 2.66 (t, 1H), 2.46 (s, 3 H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 7H), 1.68-1.02 (m, 18H), 0.67 (s, 3 H). CL-EM:  $rt$  = 2.20 min;  $m/z$  = 401.3 (M+H)<sup>+</sup>. SA-7:  $^1H$  RMN: (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.40-5.30 (m, 2H), 2.62 (t, 1H), 2.55 (s, 3 H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.90-1.56 (m, 7H), 1.50-1.02 (m, 18H), 0.70 (s, 3 H). CL-EM:  $rt$  = 2.30 min;  $m/z$  = 401.2 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 7. Síntesis del compuesto SA-8.



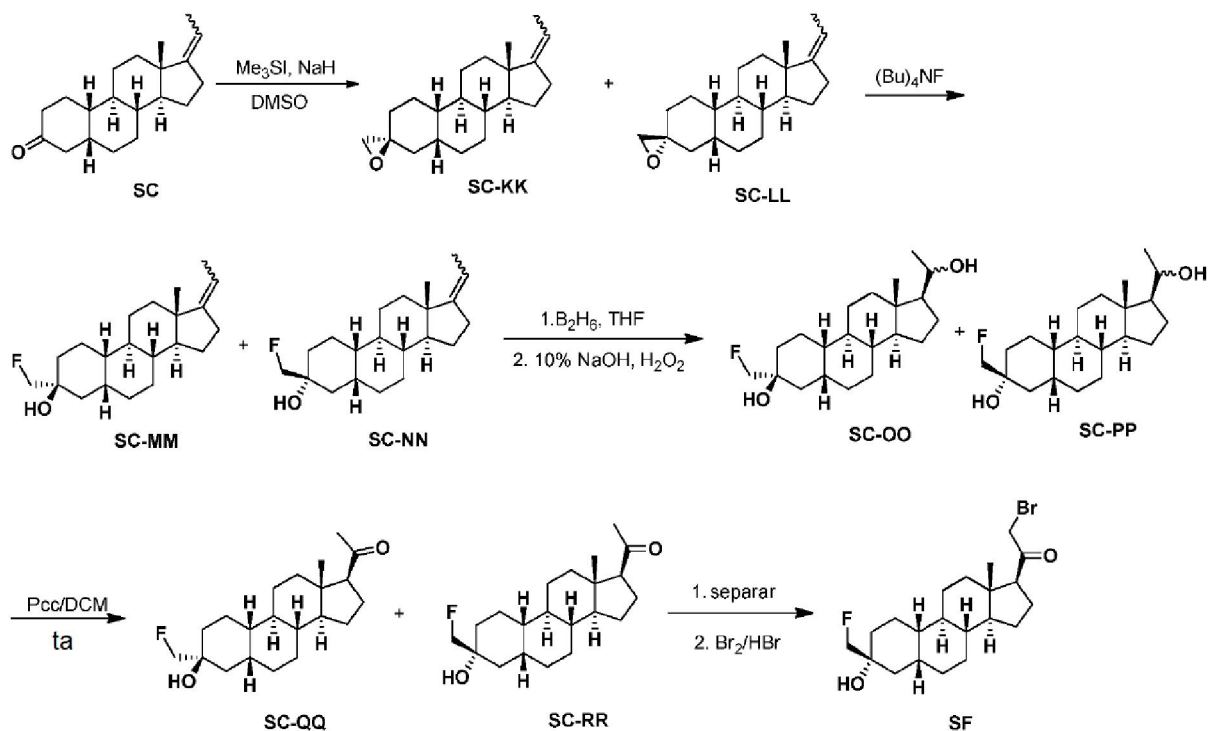
15 A una solución de compuesto SA (150 mg, 0.377 mmol) y  $K_2CO_3$  (104.3 mg, 0.755 mmol) en DMF seco (10 mL) se añadió 5-(trifluorometil)-1H-tetrazol (104.2 mg, 0.755 mmol) bajo  $N_2$  a temperatura ambiente (14-20 °C). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna de sílica gel (PE: EtOAc = 10: 1 a 1: 1) para proporcionar SA-8 (89.1 mg, rendimiento: 51.9 %) como un polvo blanco.  $^1H$  RMN (SA-8): (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.51 (s, 2H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.87 -1.77 (m, 6H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 7H), 1.37-1.26 (m, 8H), 1.19-1.09 (m, 3H), 0.72 (s, 3H).

25 Ejemplo 8. Síntesis del compuesto SA-9.



30 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (25 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 3H-1,2,4-triazol (16 mg, 0.23 mmol) y SA (70 mg, 0.09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, SA-9 (15 mg, 22 %). SA-9:  $^1H$ RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 2.65 (1H, t), 1.27 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

35 Ejemplo 9. Síntesis de SC-SS e intermedios de SC-SS



5 Síntesis del compuesto SC-KK y SC-LL. A una solución agitada de yoduro de trimetilsufoxonio (43 g, 210 mmol) en 200 ml de DMSO se añadió NaH (60 %, 8.4 g, 210 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión de Compuesto SC (30 g, 105 mmol) en 20 ml de DMSO. Después de 2.5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera (100 ml x 3), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 20: 1 a 15: 1) para proporcionar el compuesto SC-LL (14.7 g, 49 mmol, 47 %).

10 Síntesis del compuesto SC-MM y SC-NN. Se añadió una mezcla de mezcla reactiva SA-KK y SA-LL (3.0 g, 10.0 mmol, 1: 1) en seco  $(\text{Bu})_4\text{NF}$ , luego la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla residual se vertió en 50 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato de etilo = 20: 1) para proporcionar la mezcla de producto SC-MM y SC-NN (2.1 g, 6.5 mmol, 65 %) como un sólido blanquecino.

20 Síntesis del compuesto SC-OO y SC-PP. A una solución de mezcla reactiva SC-MM y SC-NN (2.1 g, 6.5 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1.0 M, 13.0 ml, 13.0 mmol), la solución se agitó a 25 °C toda la noche. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución de  $\text{NaOH}$  2 M (20 ml) seguido de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 % (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mezcla del producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

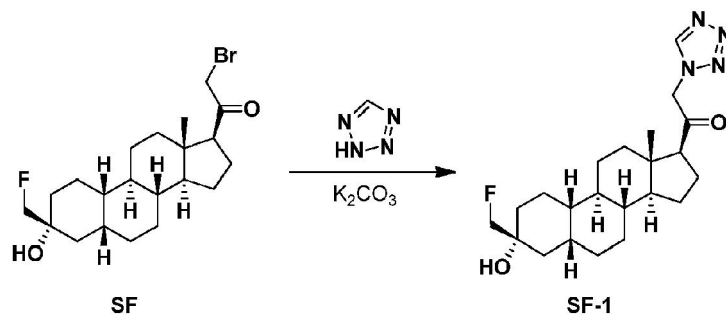
25 Síntesis del compuesto SC-QQ y SC-RR. A una solución de mezcla reactiva cruda SC-OO y SC-PP (2.2 g, 6.5 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se añadió clorocromato de piridinio (Pcc) en porciones (2.8 g, 13.0 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante la noche. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de sílica gel y el sílica gel se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato de etilo = 15: 1) para proporcionar el producto SC-QQ (910 mg, 2.7 mmol, Rendimiento = 41 % (2 etapas)) como un sólido blanquecino y el producto SC-RR (850 mg, 2.5 mmol, Rendimiento = 39 % (2 etapas)) como un sólido blanquecino.

35 Compuesto SC-QQ:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.17 (d, 2H), 2.53 (t, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.62 (s, 3H). Compuesto SC-RR:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.45 (AB x d, 1H), 4.39 (AB x d, 1H), 2.54 (t, 1H), 0.62 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SF. A una solución de reactivo SC-RR (100 mg, 0.301 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0.903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0.077 ml, 1.505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1.5 horas. Luego la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SF se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5

Ejemplo 10. Síntesis del compuesto SF-1.

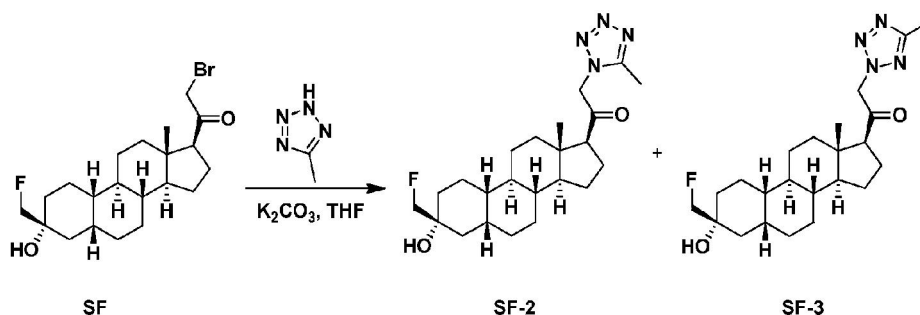


10

A una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2H-tetrazol (28 mg, 0.4 mmol) y el Compuesto SF (83 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, luego la mezcla residual se vertió en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SF-1 como un sólido blanquecino (6 mg, 8 %). SF-1:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.75 (s, 1H), 5.32 (AB, 1H), 5.19 (AB, 1H), 4.48 (AB x d, 1H), 4.38 (AB x d, 1H), 2.68 (t, 1H), 0.68 (s, 3H). CL-EM:  $\text{rt} = 2.10$  min,  $\text{m/z} = 405.4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

20 Ejemplo 11. Síntesis de compuestos SF-2 y SF-3.



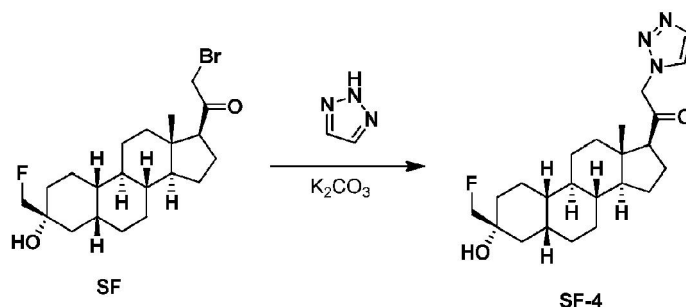
25

A una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-2H-tetrazol (33.6 mg, 0.4 mmol) y SF (85 mg, 0.2 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuos se vertió en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SF-2 como un sólido blanquecino (22 mg, 26 %) y SF-3 como un sólido blanquecino (38 mg, 45 %). SF-2:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.15 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 4.48 (AB x d, 1H), 4.39 (AB x d, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). CL-EM:  $\text{rt} = 2.09$  min,  $\text{m/z} = 419.3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . SF-3:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.35 (t, 2H), 4.48 (AB x d, 1H), 4.38 (AB x d, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 0.72 (s, 3H). CL-EM:  $\text{rt} = 2.20$  min,  $\text{m/z} = 419.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

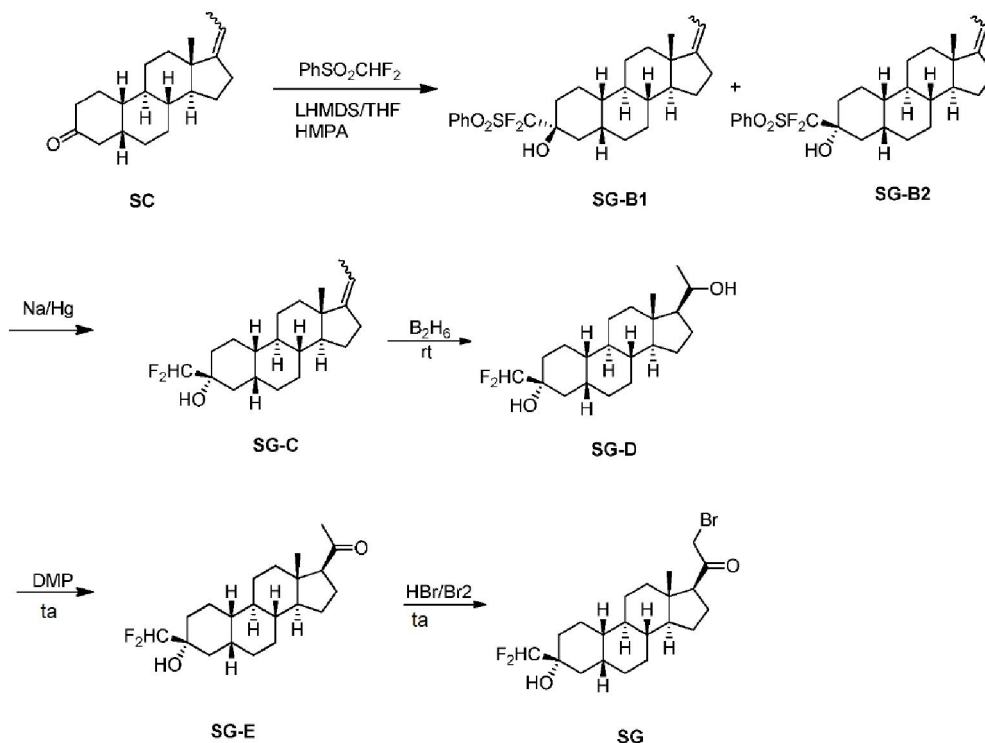
Ejemplo 12. Síntesis de compuestos SF-4.

35



5 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2H-1,2,3-triazol (28 mg, 0.4 mmol) y el Compuesto SF (85 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, luego la mezcla residual se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SF-4 como un sólido blanquecino (12 mg, 15 %). Compuesto SF-4:  $^1H$ RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 4.48 (AB x d, 1H), 4.38 (AB x d, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 0.68 (s, 3H) CL-EM:  $rt = 2.05$  min,  $m/z = 404.3$   $[M+H]^+$

10 Ejemplo 13. Síntesis de SG e intermedios de SG.



15 Síntesis de los compuestos SG-B1 y SG-B2. A una solución de compuesto SC (800 mg, 2.79 mmol) y  $PhSO_2CF_2H$  (540 mg, 2.79 mmol) en THF (25 mL) y HMPA (0.5 mL) a  $-78^\circ C$  bajo  $N_2$  se agregó LHMDS (4 mL, 1M en THF) gota a gota. Después de agitar a  $-78^\circ C$  durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  (10 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con  $Et_2O$  (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar la mezcla de compuesto SG-B1 y SG-B2 (700 mg). La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC quiral para proporcionar el compuesto SG-B1 (200 mg,  $t = 4.31$  min).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.99-7.97 (d, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); compuesto SG-B2 (260 mg,  $t = 5.66$  min).  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 8.00-7.98 (d, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 5.14-5.09 (m, 1H), 0.88 (s, 3H).

25 Síntesis del compuesto SG-C. A una solución de compuesto SG-B2 (100 mg, 0.209 mmol) y  $Na_2HPO_4$  anhidro (100 mg) en metanol anhidro (5 ml) a  $-20^\circ C$  bajo  $N_2$  se añadió amalgama de Na/Hg (500 mg). Después de agitar a  $-20^\circ C$  a  $0^\circ C$  durante 1 h, la solución de metanol se decantó y el residuo sólido se lavó con  $Et_2O$  (5 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar el compuesto SG-C (36 mg, 0.106 mmol, 51 %).

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 6.02-5.88 (t, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 0.88 (s, 3H).

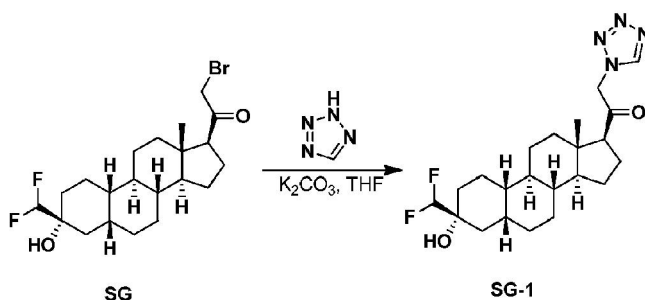
35 Síntesis del compuesto SG-D. A una solución de compuesto SG-C (150 mg, 0.443 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1.34 ml de solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de  $H_2O_2$  (1.2 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente

durante 1 hora y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto crudo SG-D (210 mg). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Síntesis del compuesto SG-E. A una solución de compuesto crudo SG-D (210 mg) se disolvió en 10 ml de diclorometano saturado con H<sub>2</sub>O (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y luego se separó de la capa de agua) se añadió peryodinato de Dess-Martin (380 mg, 0.896 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 5: 1) para proporcionar el compuesto SG-E (90 mg, 0.254 mmol, 57 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 6.01-5.73 (t, 1H), 2.55-2.54 (m), 2.12 (s), 0.62 (s, 3H).

15 Síntesis del compuesto SG. A una solución de compuesto SG-E (80 mg, 0.226 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (100 mg, 0.63 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta dar compuesto crudo SG (95 mg). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

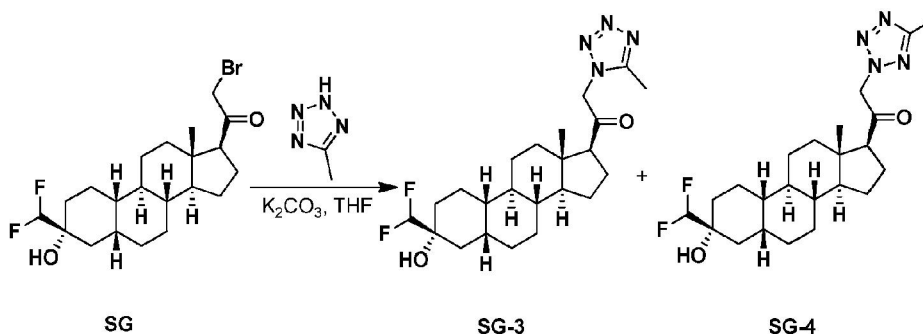
20 Ejemplo 14. Síntesis de los compuestos SG-1 y SG-2.



25 A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2H-tetrazol (28 mg, 0.4 mmol) y 10 (86 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuos se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SG-1 como un sólido blanquecino (12 mg, 14.2 %) y un subproducto sólido blanquecino (15 mg, 17.7 %).

30 SG-1: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.32 (AB, 1H, J=18.0Hz), 5.19 (AB, 1H), 2.68 (t, 1H, J=8.5Hz), 2.26-2.20 (m), 2.09-2.05 (m), 0.68 (s, 3H). LC-MS: rt = 2.11 min, m/z = 423.3 [M+H]<sup>+</sup>

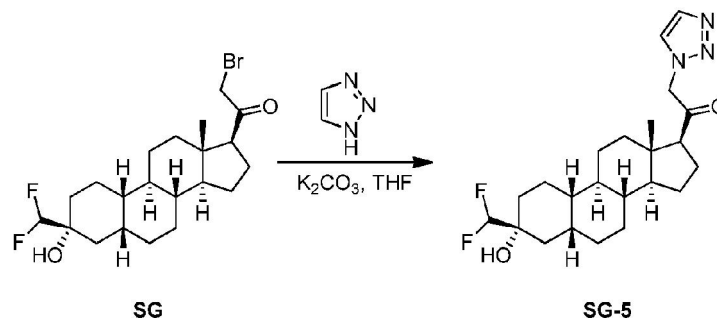
Ejemplo 15. Síntesis de los compuestos SG-3 y SG-4.



35 A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-2H-tetrazol (28 mg, 0.4 mmol) y SG (86 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuos se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SG-3 como un sólido blanquecino (15 mg, 17 %) y SG-4 como un sólido blanquecino (30 mg, 34 %). SG-3: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 5.87 (t, 1H), 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 2.67 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 1H) 2.09-2.07 (m, 1H), 0.69 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.14 min, m/z = 437.1 [M+H]<sup>+</sup>. SG-4: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 5.87 (t, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.24 min, m/z = 437.0 [M+H]<sup>+</sup>

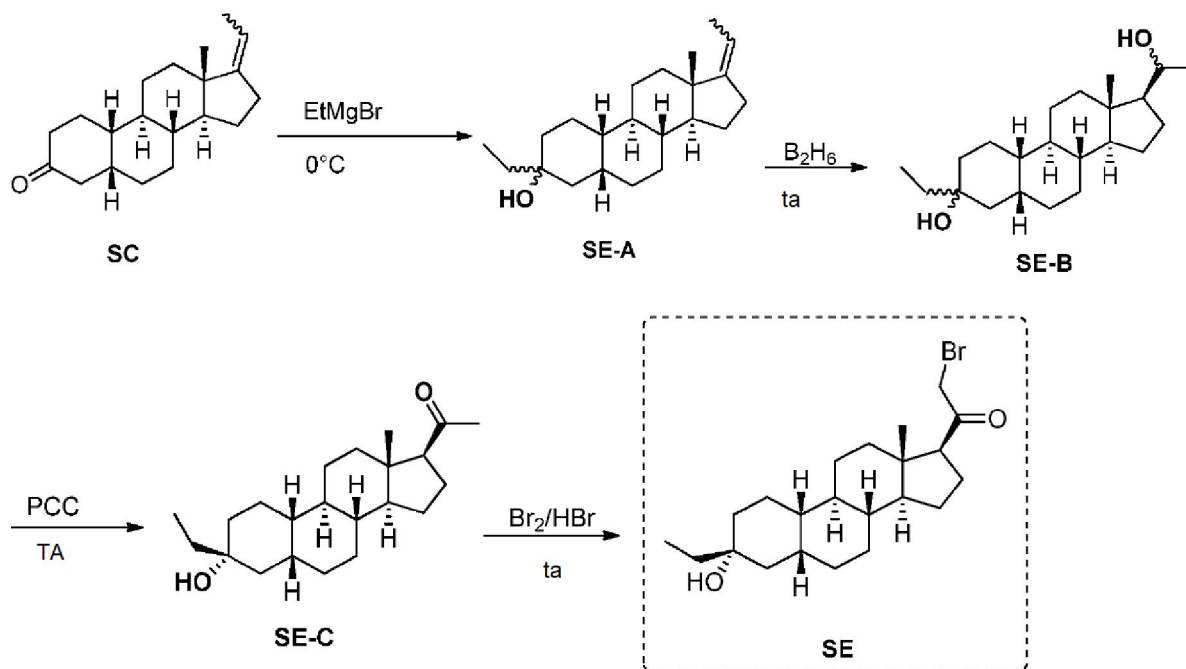
45

## Ejemplo 16. Síntesis de compuestos SG-5.



- 5 A una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1H-1,2,3-triazol (50 mg, 0.72 mmol) y el reactivo (100 mg, 0.23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, luego la mezcla de reacción se vertió en 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla residual se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título SG-5 (15.4 mg, 0.0365 mmol, 22 %). SG-5:  $^1\text{HRMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 0.69 (s, 3H).
- 10

## Ejemplo 17. Síntesis de SE e intermedios de SE.



- 15 Síntesis del compuesto SE-A. A una solución de EtMgBr (5 mmol, 1 M en THF) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución de compuesto SC (858 mg, 3 mmol) en THF seco (5 ml) a través de una bomba de jeringa durante 30 minutos. Después de agitar a 0 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo blanco se purificó por cromatografía instantánea en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 20: 1 a 10: 1) para dar el compuesto SE-A (900 mg).
- 20
- 25 Síntesis del compuesto SE-B. A una solución del compuesto SE-A (200 mg, 0.66 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (2 ml de solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.2 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura

ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto SE-B (260 mg, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Síntesis del compuesto SE-C. A una solución del compuesto SE-B (260 mg, crudo) se disolvió en 10 ml de diclorometano y se le añadió PCC (449 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 4: 1 a 2: 1) para proporcionar el título SE-C (15 mg) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 2.49 (1H, t), 0.84 (, t 3H), 0.59 (s, 3H).

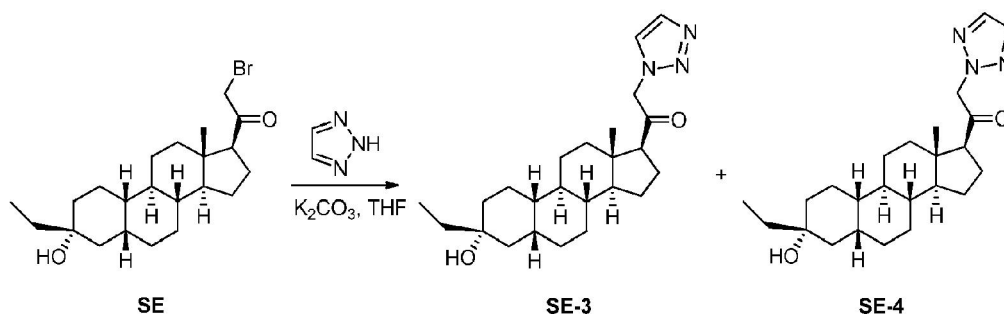
15 Síntesis del compuesto SE. A una solución del compuesto SE-C (30 mg, 0.09 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (100 mg, 0.62 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta dar compuesto SE (36 mg crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Ejemplo 18. Síntesis de compuestos SE-1 y SE-2.



25 A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0.36 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1H-tetrazol (40 mg, 0.46 mmol) y SM (100 mg, 0.243 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino SE-1 (9 mg, 9.2 %), SE-2 (15 mg, 15.6 %). SE-1: <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 5.32 (AB, 1H), 5.20 (AB, 1H), 2.67 (t, 1H), 1.59 (q, 2H), 0.88 (t, 3H), 0.68 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.27 min, m/z = 383.4 (M + -H<sub>2</sub>O + 1). SE-2: <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.67 (t, 1H), 1.59 (q, 2H), 0.88 (t, 3H), 0.71 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.36 min, m/z = 383.4 (M + -H<sub>2</sub>O + 1).

30 Ejemplo 19. Síntesis de compuestos SE-3 y SE-4.



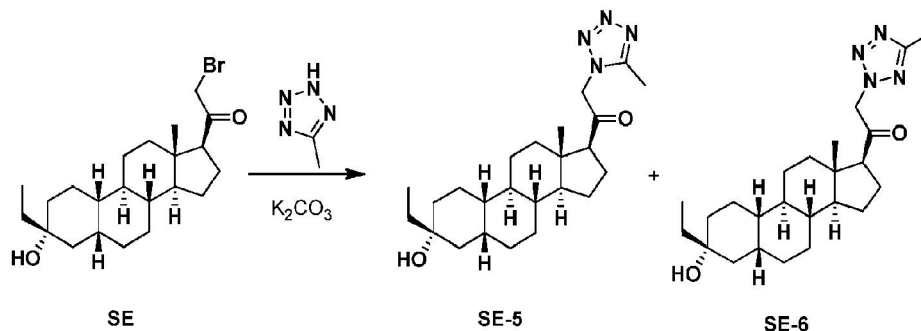
35 A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0.36 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2H-1,2,3-triazol (36 mg, 0.52 mmol) y SE (100 mg, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino, SE-3 (9 mg, 9.3 %), SE-4 (10 mg, 10.3 %),

40 SE-3: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.75 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.27 (AB,1H),5.13 (AB, 1H), 2.67 (1H, t), 1.59(2H, q), 0.90(3H, t), 1.28 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). LC-MS: rt=2.31min, m/z = 400.4 (M<sup>+</sup> + 1). SE-4: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

(ppm): 7.68 (s, 2H), 5.25 (AB, 1H), 5.21(AB, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.59 (2H, q), 0.90 (3H, t), 0.71 (s, 3H). LC-MS: rt=2.42min, m/z = 400.4 (M<sup>+</sup> + 1).

Ejemplo 20. Síntesis de compuestos SE-5 y SE-6.

5

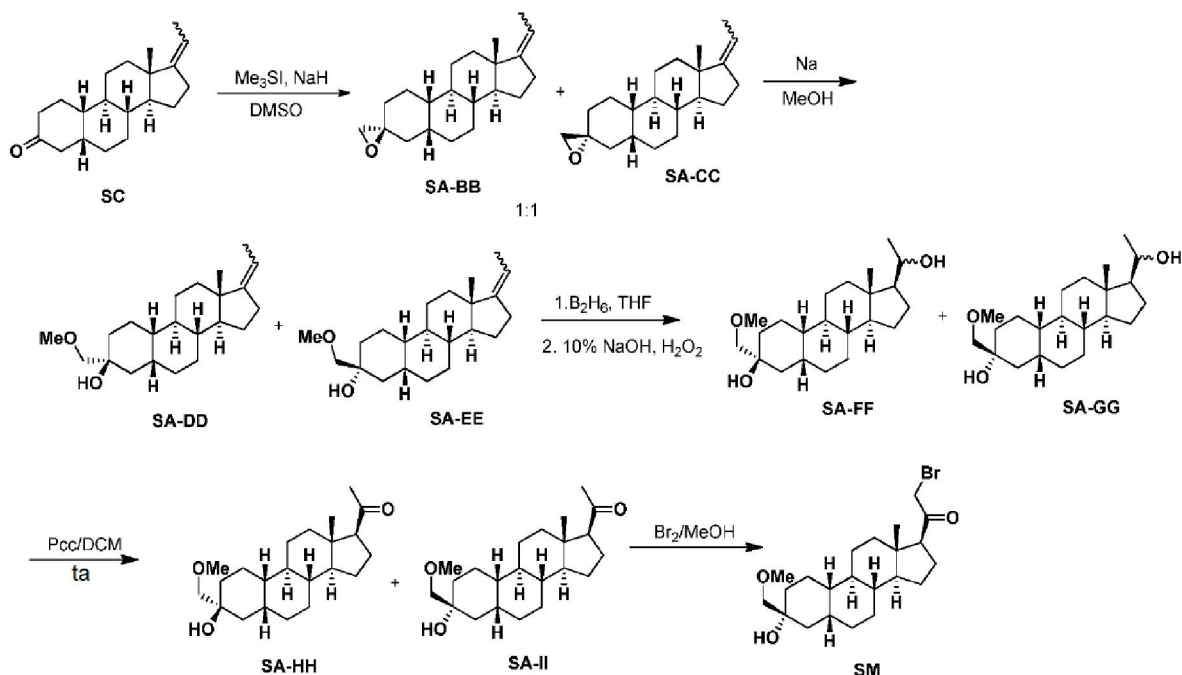


A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-2H-tetrazol (33.6 mg, 0.4 mmol) y el compuesto SE (82 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, luego la mezcla residual se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SE-5 como un sólido blanquecino (11.1 mg, 13.5 %) y SE-6 como un sólido blanquecino (30.6 mg, 37.2 %). SE-5: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.07 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.47 (q, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.69 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.13 min, m/z = 415.1 [M+H]<sup>+</sup>. SE-6: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 5.37 (AB, 1H), 5.33 (AB, 1H), 2.62 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.47 (q, 2H), 0.93 (t, 3H), 0.72 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.26 min, m/z = 415.3 [M+H]<sup>+</sup>

10

15

Ejemplo 21. Síntesis de SM e intermedios de SM.



20

Síntesis del compuesto SA-DD y SA-EE. La mezcla compuesta SA-BB y SA-CC (5.0 g, 16.7 mmol) se disolvió en metanol seco (250 ml), y se añadió metal de Na (1.2 g, 50.0 mmol) y la solución se sometió a reflujo durante 16 h. Luego se evaporó el metanol y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El compuesto objetivo crudo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1 a 5: 1), y se concentró para dar la mezcla de producto SA-DD y SA-EE (4.6 g, 83 %) como un sólido blanquecino.

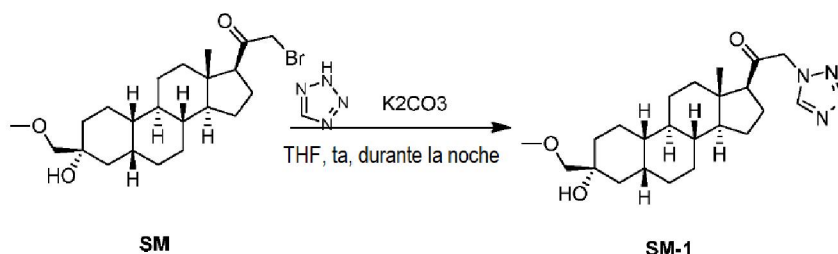
25

Síntesis del compuesto SA-FF y SA-GG. A una solución de mezcla reactiva SA-DD y SA-EE (4.6 g, 13.9 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1.0 M, 27.7 ml, 27.7 mmol), la solución se agitó a 25 °C durante la noche, luego la reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución de NaOH 2 M (30 ml) seguido de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 % (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mezcla del producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SA-HH y SA-II. A una solución de mezcla reactiva cruda SA-FF y SA-GG (4.9 g, 13.9 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se añadió clorocromato de piridinio (PCC) en porciones (6.0 g, 27.8 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante la noche, luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de sílica gel y el sílica gel se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Todos los filtrados se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato de etilo = 15: 1) para proporcionar el producto SA-HH (2.1 g, 6.03 mmol, Rendimiento = 43 % (2 etapas)) como un sólido blanquecino y el producto SA-II (2.2 g, 6.32 mmol, Rendimiento = 45 % (2 etapas)) como un sólido blanquecino. Compuesto SA-HH:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 0.62 (s, 3H). Compuesto SA-II:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.42 (AB, 1H), 3.38 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 0.61 (s, 3H).

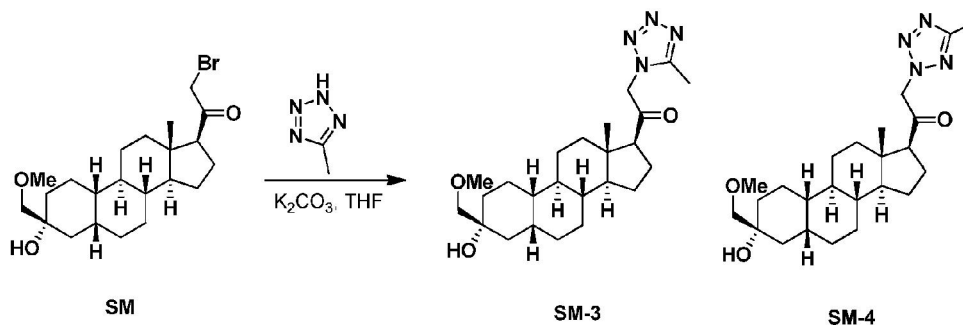
Síntesis del compuesto SM. A una solución de reactivo SA-II (100 mg, 0.301 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0.903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0.077 ml, 1.51 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1.5 horas, luego la mezcla se vertió en agua fría (50 ml) y el sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SM se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 22. Síntesis de compuestos SM-1.



A una solución de compuesto SM (120 mg, 0.28 mmol) en THF (3 ml) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (190 mg, 1.4 mmol) y  $^1\text{H}$ -tetrazol (100 mg, 1.4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar SM-1 (12 mg, 10 %) y un subproducto sólido blanquecino (14 mg, 12 %). SM-1:  $^1\text{H RMN}$ : (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm), 8.74 (s, 1H), 5.32 (AB, 1H), 5.19 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.40 (S, 3H), 3.39 (AB, 1H), 2.68 (t, 1H), 2.66 (s, 1H), 0.67 (s, 3H). CL-EM:  $\text{rt} = 2.19$  min;  $m/z = 399.2$  ( $\text{M}-18$ ) $^+$

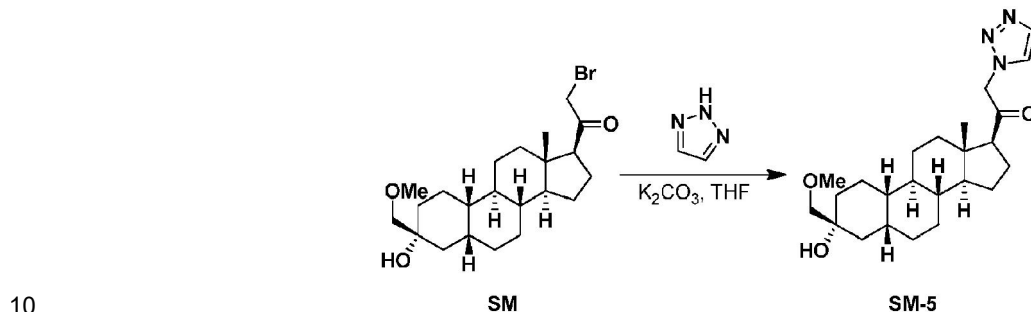
Ejemplo 23. Síntesis de compuestos SM-3 y SM-4.



A una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-2H-tetrazol (33.6 mg, 0.4 mmol) y 10 (85 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, luego se vertió en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

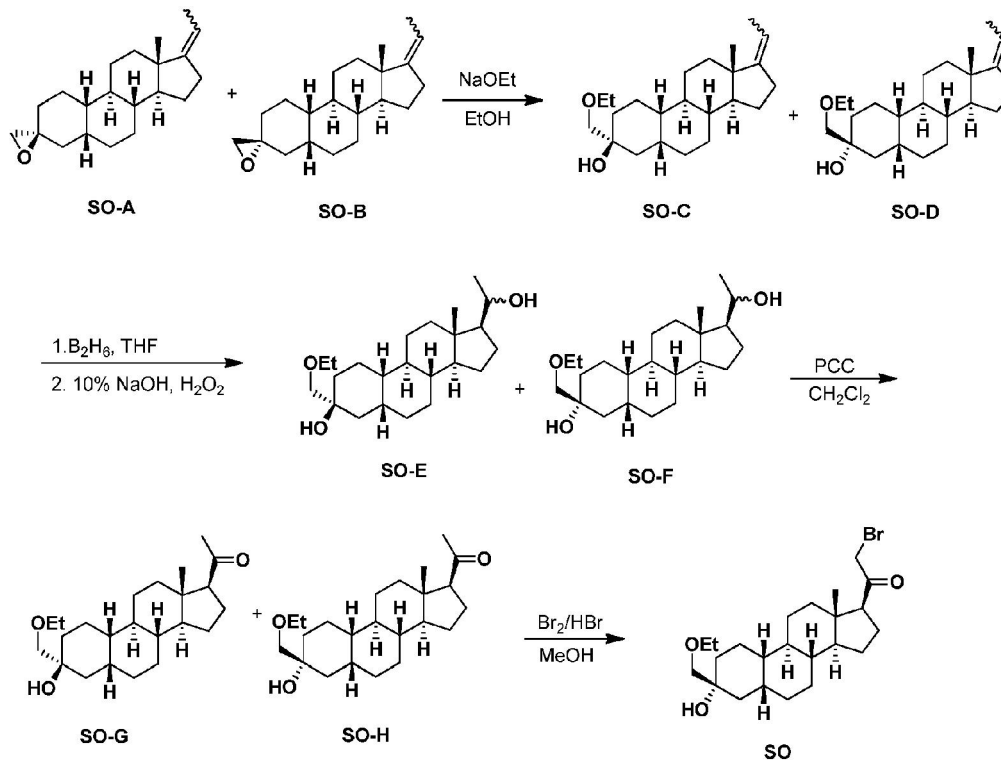
concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SM-3 como un sólido blanquecino (8.6 mg, 10 %) y un sólido blanquecino (12 mg, 13.9 %). SM-3: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.39 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.67 (t, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 0.68 (s, 3H). LC-MS: rt = 2.14 min, m/z = 431.2 [M+H]<sup>+</sup>. SM-4: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 5.37 (AB, 1H), 5.33 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.38 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.25 min, m/z = 431.2 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 24. Síntesis de compuestos SM-5.



15 A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2H-1,2,3-triazol (28 mg, 0.4 mmol) y el Compuesto SM (85 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h, luego la mezcla residual se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SM-5 como un sólido blanquecino (25 mg, 30 %). Compuesto SM-5: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 3.42 (AB, 1H), 3.39 (AB, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.66 (t, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 0.67 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.14 min, m/z = 415.8 [M+H]<sup>+</sup>

20 Ejemplo 25. Síntesis de SO e intermedios de SO.



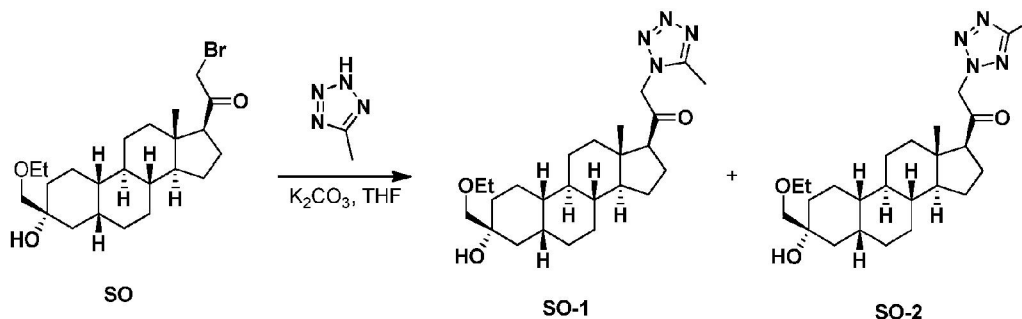
25 Síntesis del compuesto SO-C y SO-D. La mezcla compuesta SO-A y SO-B (5.0 g, 16.7 mmol) se disolvió en etanol seco (250 mL), y se agregó Na (1.2g, 50.0 mmol). La solución se sometió a reflujo durante 16 h. El etanol se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El compuesto objetivo crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1 a 5: 1), y se concentró para dar la mezcla de producto SO-C y SO-D (4.5 g, 78 %) como un sólido blanquecino.

5 Síntesis de compuestos SO-E y SO-F. A una solución de mezcla reactiva SO-C y SO-D (4.5 g, 13.0 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1.0 M, 27.7 ml, 27.7 mmol), la solución se agitó a 25 °C toda la noche. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución de NaOH 2 M (30 ml) seguido de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 % (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La mezcla del producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Síntesis del compuesto SO-G y SO-H. A una solución de mezcla reactiva cruda SO-E y SO-F (4.5 g, 13.0 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se añadió clorocromato de piridinio (PCC) en porciones (5.7 g, 26.0 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante la noche. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de sílica gel y el sílica gel se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 15: 1) para proporcionar el producto SO-G (2.0 g, 5.5 mmol, Rendimiento = 42 % (2 etapas)) como un sólido blanquecino y el producto SO-H (1.8 g, 4.97 mmol, rendimiento = 38 % (2 etapas)) como un sólido blanquecino. SO-H:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.53 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.16-2.12 (m), 2.11 (s), 2.02-1.98 (m), 1.2 (t, 3H), 0.61 (s, 3H).

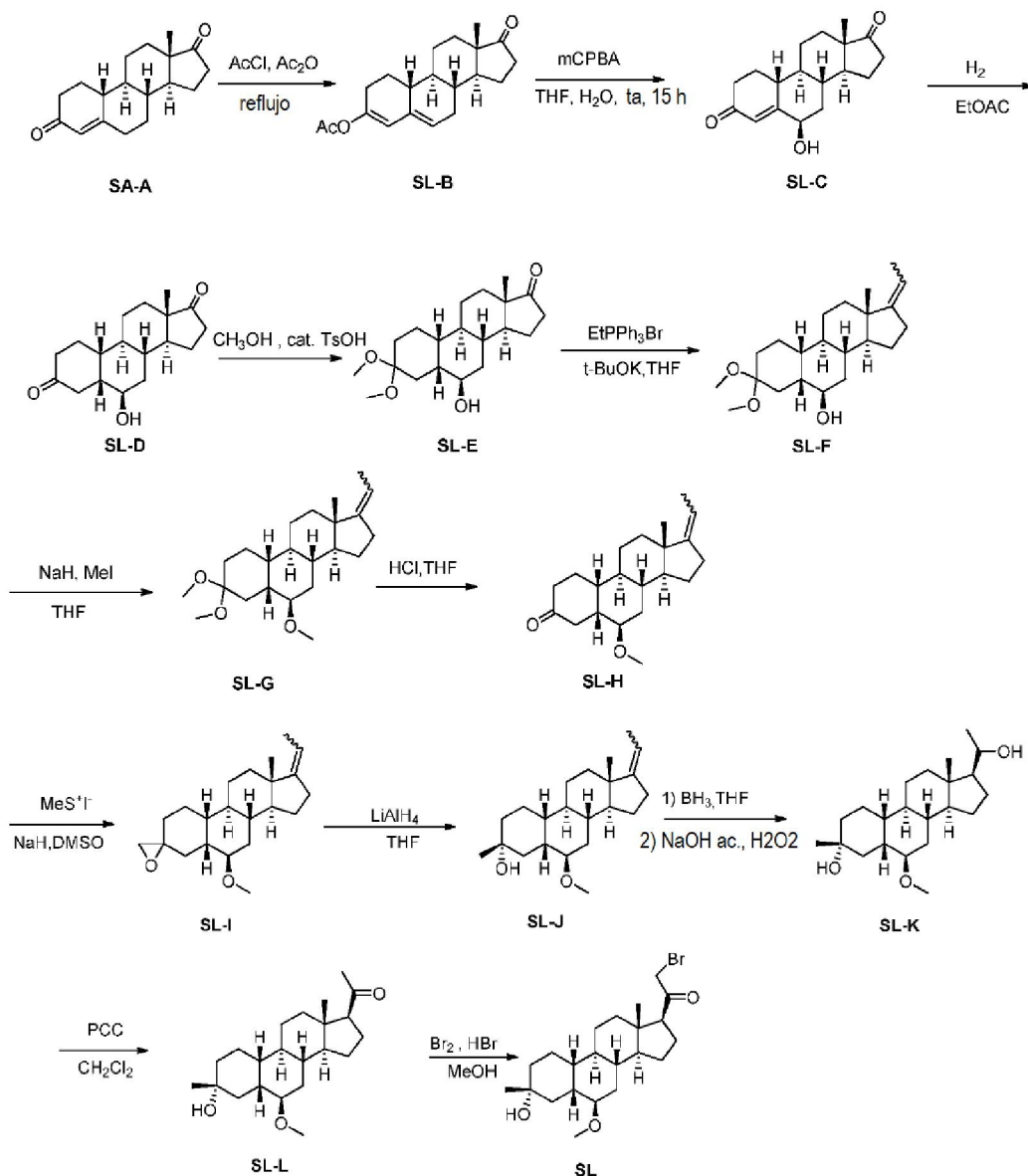
20 Síntesis del compuesto SO. A una solución de reactivo SO-H (100 mg, 0.301 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0.903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0.077 ml, 1.505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1.5 horas. Luego la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SO se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25 Ejemplo 26. Síntesis de compuestos SO-1 y SO-2.



30 A una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (55 mg, 0.4 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-2H-tetrazol (33.6 mg, 0.4 mmol) y 10 (85 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de residuos se vertió en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de residuos se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SO-1 como un sólido blanquecino (9.6 mg, 10.8 %) y SO-2 como un sólido blanquecino (17.5 mg, 19.7 %). SO-1:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.15 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.68 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.24 min, m/z = 445.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . SO-2:  $^1\text{HRMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.45 (AB, 1H), 3.41 (AB, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.71 (s, 3H). CL-EM: rt = 2.35 min, m/z = 427.3  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{H}]^+$

40 Ejemplo 27. Síntesis de SL e intermedios de SL.



5 Síntesis del compuesto SL-B. Se añadió SA-A (10 g, 36.7 mmol) a 50 ml de cloruro de acetilo y 50 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 5 h, se evaporó al vacío para proporcionar SL-B crudo como el sólido blanquecino (10 g, 87 % de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.4 (2H, dd), 2.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

10 Síntesis del compuesto SL-C. A una solución SL-B (10 g, 31.8 mmol) en 200 ml de THF y 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , se añadió mCPBA (11 g, 63.6 mmol) a 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se extrajo 500 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  saturado, 100 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío, luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 5: 1) para proporcionar SL-C como el sólido blanquecino (2.2 g, 24 % rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5.92 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 0.95 (s, 3H).

15 Síntesis del compuesto SL-D. A una solución de SL-C (2 g, 6.94 mmol) en 50 ml de EtOAc, se añadió Pd/C 200 mg. La mezcla de reacción se hidrogenó en 1 atm de  $\text{H}_2$  durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 1:2) para proporcionar SL-D como el sólido blanquecino (1 g, 50 % de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3.83 (s, 1H), 0.93 (s, 3H).

20 Síntesis del compuesto SL-E. A una solución de SL-D (1 g, 3.4 mmol) en 100 ml de MeOH, se añadió TsOH 50 mg, se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de

NaHCO<sub>3</sub> saturado, 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío para proporcionar SL-E como el sólido blanquecino (1 g, 91 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD), δ (ppm), 3.80 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

5 Síntesis del compuesto SL-F. A una solución de bromuro de etiltrimetilfosfonio (10.67 g, 28.84 mmol) en 30 ml de THF, se le añadió KOt-Bu (3.23 g, 28.80 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h, luego se añadió SL-E (3.23 g, 9.6 mmol) a la mezcla, se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 3: 1) para proporcionar SL-F como el sólido blanquecino (2.18 g, 65 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-acetona), δ (ppm), 5.09-5.07 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

10 Síntesis del compuesto SL-G. A una solución de SL-F (1 g, 2.9 mmol) en 50 ml de THF, se añadió NaH (2 g, 5.8 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió 1 ml de Mel a la mezcla, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 10: 1) para proporcionar SL-G como el sólido blanquecino (577 mg, 55 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-acetona), δ (ppm), 4.96-4.93 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

15 Síntesis del compuesto SL-H. A una solución de SL-G (1 g, 2.8 mmol) en 20 ml de THF, se añadió HCl acuoso 2 M 2 ml, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 10: 1) para proporcionar SL-H como el sólido blanquecino (750 mg, 83 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.15-5.11 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 0.92 (s, 3H).

20 Síntesis del compuesto SL-I. A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (6.4 g, 31.5 mmol) en 10 ml de DMSO se añadió NaH (60 %, 800 mg, 31.5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, una suspensión de SL-H (1 g, 3.2 mmol) en 5 ml de DMSO se añadió gota a gota. Después de 15 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con 300 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de salmuera, se secó y se evaporó al vacío y luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 10: 1) para proporcionar SL-I y su isómero como el sólido blanquecino (793 mg, 76 % de rendimiento).

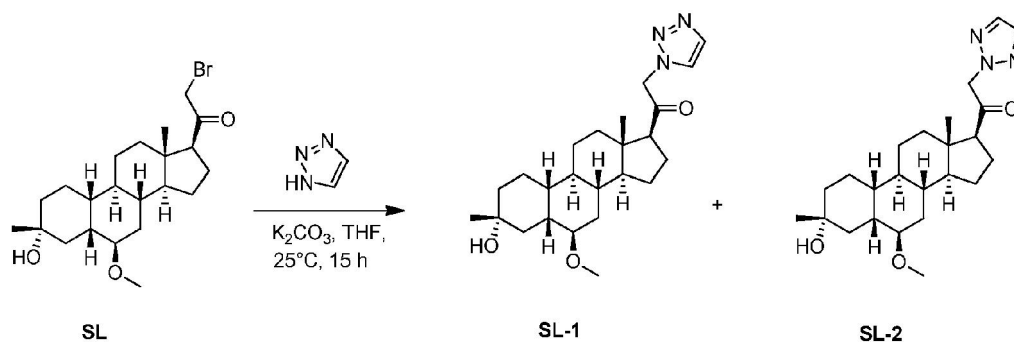
25 Síntesis del compuesto SL-J. A una solución de SL-I y su isómero (150 mg, 0.45 mmol) en 10 ml de THF, se añadió LiAlH<sub>4</sub> (50 mg, 1.35 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, luego se purificó por cromatografía (PE: EA = 3: 1) para proporcionar SL-J como el sólido blanquecino (72 mg, 48 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.11-5.10 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

30 Síntesis del compuesto SL-K. A una solución de SL-J (100 mg, 0.3 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 ml; solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar SL-K como el sólido blanquecino (100 mg, 91 %). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Síntesis del compuesto SL-L. A una solución de SL-K (100 mg, 0.29 mmol) en 20 ml de DCM, se añadió PCC (190 mg, 0.87 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 3: 1) para proporcionar SL-L como el sólido blanquecino (55 mg, 55 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3.30 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.5 (1H, t, J = 10Hz), 2.1 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.56 (s, 3H).

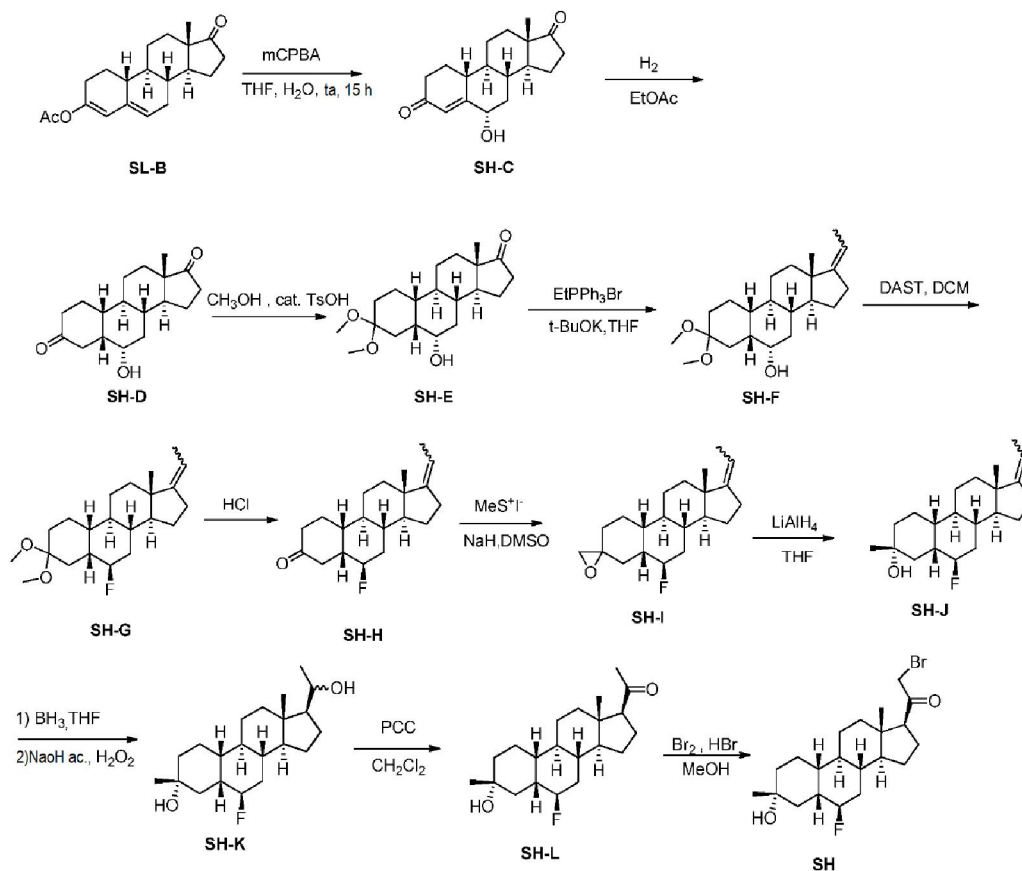
40 Síntesis del compuesto SL. A una solución de SL-L (40 mg, 0.11 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (150 mg, 0.33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto crudo SL como el sólido blanquecino (40 mg, 80 % de rendimiento). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 Ejemplo 28. Síntesis de los compuestos SL-1 y SL-2.



5 A una suspensión de SL (40 mg, 0.09 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1H-1,2,3-triazol (30 mg, 0.45 mmol) y  $K_2CO_3$  (60 mg, 0.45 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SL-1 como un sólido blanquecino (5 mg, 13 % de rendimiento) y SL-2 como un sólido blanquecino (5 mg, 13 % de rendimiento). SL-1:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.25-5.13 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.71 (s, 3H). SL-2:  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.68 (s, 2H), 5.27-5.19 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

10 Ejemplo 29. Síntesis de SH e intermedios de SH.



15 Síntesis del compuesto SH-C. A una solución del Compuesto SL-B (10 g, 31.8 mmol) en 200 ml de THF y 20 ml de  $H_2O$  se añadió m-CPBA (11 g, 63.6 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de EtOAc. La solución resultante se lavó con 300 ml de  $Na_2SO_3$  sat., 300 ml  $NaHCO_3$  sat., y 300 ml de salmuera y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (PE: EA = 5: 1) para proporcionar SH-C como el sólido blanquecino (1.1 g, 3.8 mmol, 12 % de rendimiento).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 6.25 (s, 1H), 4.27 (dd, 1H), 0.93 (s, 3H).

20

Síntesis del compuesto SH-D. A una solución de Compuesto SH-C (2 g, 6.94 mmol) en 50 ml de EtOAc se le añadió Pd/C 200 mg. La mezcla de reacción se hidrogenó en 1 atm de H<sub>2</sub> durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y luego se purificó por cromatografía (PE: EA = 1:2) para proporcionar SH-D como el sólido blanquecino (1.5 g, 5.2 mmol, 75 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3.97 (td, 1H), 0.88 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SH-E. A una solución de Compuesto SH-D (1 g, 3.4 mmol) en 100 ml de MeOH, se añadió TsOH 50 mg. La solución se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> sat., 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío para proporcionar SH-E como el sólido blanquecino (1 g, 91 % de rendimiento).

Síntesis del compuesto SH-F. A una solución de bromuro de etiltripenilfosfonio (10.67 g, 28.84 mmol) en 30 ml de THF se le añadió KOt-Bu (3.23 g, 28.80 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h, luego se añadió el Compuesto SH-E (3.23 g, 9.6 mmol) a la mezcla. La solución se calentó a 60 °C durante 15 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de EtOAc. La solución resultante se lavó con 100 ml de salmuera, se evaporó al vacío y luego se purificó por cromatografía (PE: EA = 3: 1) para proporcionar SH-F como el sólido blanquecino (2 g, 5.74 mmol, 62 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, MeOD), δ (ppm), 5.15-5.12 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.67 (d, 3H), 0.95 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SH-G. A una solución del Compuesto SH-F (0.5 g, 1.43 mmol) en 10 ml de DCM se añadió DAST (0.5 ml, 10 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se inactivó con 5 L1 de NaHCO<sub>3</sub> sat., extraído con 50 ml de DCM, lavado con 100 ml de salmuera, secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado al vacío y purificado por cromatografía (PE: EA = 30: 1) para proporcionar SH-G como el sólido blanquecino (175 mg, 0.5 mmol, 35 % de rendimiento).

Síntesis del compuesto SH-H. A una solución del Compuesto SH-G (350 mg, 1 mmol) en 20 ml de THF se añadió HCl 2 M (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego la mezcla de reacción se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía (PE: EA = 10: 1) para proporcionar SH-H como el sólido blanquecino (210 mg, 0.7 mmol, 60 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.17-5.14 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 1.79 (d, 3H), 0.93 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SH-I. A una suspensión agitada de yoduro de trimetilsulfonio (3.2 g, 16 mmol) en 10 ml de DMSO se añadió NaH (60 %, 400 mg, 16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió gota a gota una suspensión del Compuesto SH-H (486 mg, 1.6 mmol) en 5 ml de DMSO. Después de 15 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con 300 ml de EtOAc. La solución resultante se lavó con 100 ml de salmuera, se secó (NaSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía (PE: EA = 10: 1) para proporcionar una mezcla de SH-I y su isómero C-3 como el sólido blanquecino (290 mg, 0.91 mmol, 58 % de rendimiento).

Síntesis del compuesto SH-J. A una solución de SH-I y su isómero C-3 (300 mg, 0.94 mmol) en 10 ml de THF, se añadió LiAlH<sub>4</sub> (100 mg, 2.7 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc. La solución resultante se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó luego por cromatografía (PE: EA = 3: 1) para proporcionar SH-J como el sólido blanquecino (140 mg, 48 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 1.70 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SH-K. A una solución del Compuesto SH-J (100 mg, 0.3 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 ml; solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Luego, los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar SH-K crudo como el sólido blanquecino (100 mg, 91 %). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

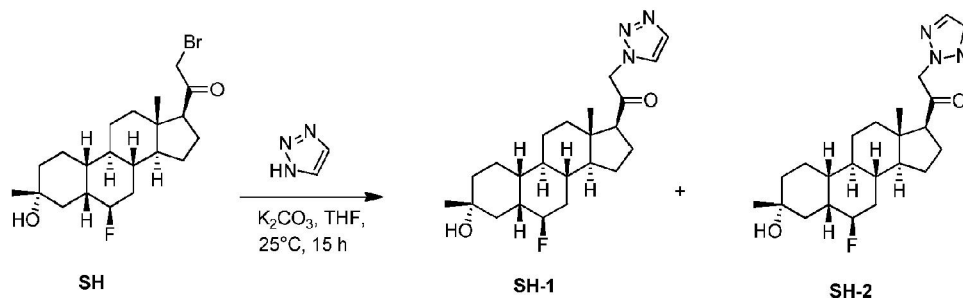
Síntesis del compuesto SH-L. A una solución del Compuesto SH-K (100 mg, 0.29 mmol) en 20 ml DCLM se añadió PCC (190 mg, 0.87 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó luego por cromatografía (PE: EA = 3: 1) para proporcionar SH-L como el sólido blanquecino (53 mg, 53 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 4.71-4.57 (m, 1H), 2.54 (1H, t), 2.15 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SH. A una solución del Compuesto SH-L (40 mg, 0.11 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (150 mg, 0.33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para

dar el compuesto crudo SH como el sólido amarillo (40 mg, 80 % de rendimiento). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 30. Síntesis de compuestos SH-1 y SH-2.

5

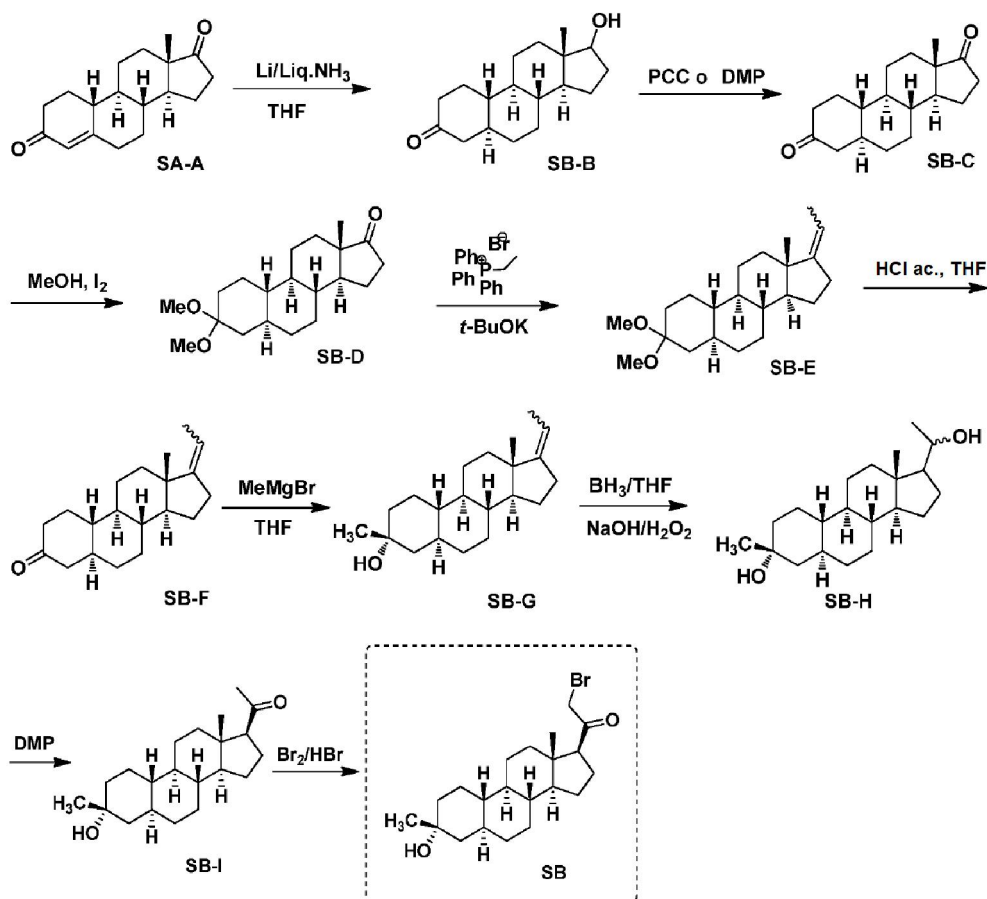


10

A una suspensión del Compuesto SH (50 mg, 0.12 mmol) en THF (5 ml) se añadió 2H-1,2,3-triazol (120 mg, 1.8 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (200 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo. Este producto crudo se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SH-1 como un sólido blanquecino (12 mg, 0.03 mmol, 25 % de rendimiento) y SH-2 como un sólido blanquecino (5.7 mg, 0.014 mmol, 8.33 % de rendimiento). SH-1:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.29 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 4.73-4.59 (m, 1H), 2.68 (1H, t), 1.30 (s, 3H), 0.67 (s, 3H). SH-2:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.69 (s, 2H), 5.27 (1H, AB), 5.23 (1H, AB), 4.73-4.59 (m, 1H), 4.64- 4.59 (m, 1H), 2.60 (1H, t), 1.29 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

15

Ejemplo 31. Síntesis de SB e intermedios de SB



20

Síntesis de compuestos SB-B y SB-C. Se añadieron pequeños trozos de litio (7.63 g, 1.1 mol) a 2.7 l de amoniaco condensado en un matraz de tres bocas a -70 °C. Tan pronto como se disolvió todo el litio, la solución azul se calentó a hasta 50 °C. Se añadió gota a gota una solución de 19-norandrost-4-eno-3,17-diona SB-A (1, 30 g, 110 mmol) y tert-BuOH (8.14 g, 110 mmol) en 800 ml de tetrahidrofurano anhidro y se agitó durante 90 minutos hasta que la mezcla de reacción se volvió de color amarillo claro. Se añadió cloruro de amonio (70 g) y se dejó evaporar el exceso de amoniaco. El residuo se extrajo con HCl 0.5 N (500 ml) y diclorometano (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar una mezcla de SB-B y SB-C (21 g, 70 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se añadió una solución de SB-B y SB-C (21 g, 76 mmol) en 50 ml de diclorometano anhidro a una suspensión de clorocromato de piridinio (PCC) (32.8 g, 152 mmol) en 450 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió solución de NaOH 2 N (500 ml) a la mezcla de reacción de color marrón oscuro y se agitó durante otros 10 min. La solución resultante se extrajo con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 N, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 20: 1 a 10: 1) para proporcionar el compuesto del título SB-C (16.8 g, 80 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN de SB-B (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3.65 (t, 1H, 1H), 0.77 (s, 3H). RMN 1H de SB-C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 0.88 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SB-D. A una solución de compuesto SB-C (16.8 g, 61.3 mmol) en metanol (250 mL) se le añadió yodo (1.54 g, 6.1 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 12 h, el solvente se eliminó a vacío. El producto crudo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (150 ml), salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina básica (éter de petróleo/acetato de etilo = 100: 1) para dar el compuesto SB-D (14 g, 43.8 mmol, 71 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3.18 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SB-E. A una suspensión de t-BuOK (7.36 g, 65.7 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se añadió lentamente bromuro de etiltripenilfosfonio (26 g, 70 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 3 h, se añadió el compuesto SB-D (7 g, 21.9 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante otras 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto crudo SB-E (7.36 g, 100 %). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SB-F. Una solución del compuesto crudo SB-E (7.36 g, 21.9 mmol) en THF (50 ml) se acidificó a pH = 3 mediante HCl acuoso 1N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 30: 1 a 20: 1) para proporcionar el compuesto SB-F (4.8 g, 16.7 mmol, 76 % para dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 0.77 (s, 3H).

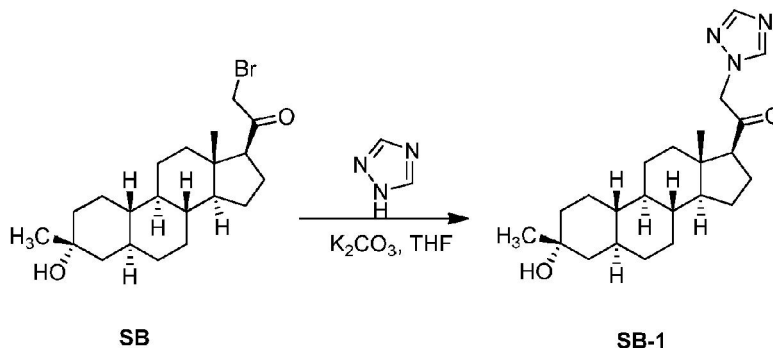
Síntesis del compuesto SB-G. A una solución de MeMgBr (28 mmol, 1 M en THF) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió una solución de compuesto SB-F (4.8 g, 16.8 mmol) en THF seco (10 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 minutos. Después de agitar a 0 °C durante 5 h, la mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo blanco se purificó por cromatografía en columna instantánea (éter de petróleo/acetato de etilo = 20: 1 a 10: 1) para dar el compuesto SB-G (2.5 g, 8.28 mmol, 49 %; R<sub>f</sub> = 0.35, éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.05-5.03 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SB-H. A una solución de compuesto SB-G (2 g, 6.62 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (20 ml; solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (10 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto crudo SB-H (2 g, 100 %). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SB-I. A una solución de compuesto crudo SB-H (2 g, 6.62 mmol) en 60 ml de diclorometano húmedo (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y luego separado de la capa de agua) se añadió peryodinato de Dess-Martin (5.5 g, 13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1 a 5: 1) para proporcionar el compuesto SB-I (1 g, 3.14 mmol, 47 % para dos etapas) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 2.56 (t, 1H), 2.11 (sy m, 4H), 2.0 (dt, 1H), 1.8 (dm, 2H), 1.54 (m, 6 H) 1.43 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.20 (m, 12H), 0.7 (m, 2H), 0.62 (s, 3H).

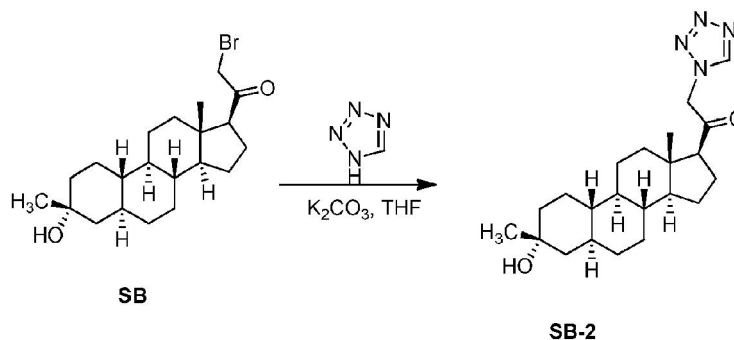
5 Síntesis del compuesto SB. A una solución del compuesto SB-I (600 mg, 1.89 mmol) en MeOH (20 ml) se añadieron 5 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (302 mg, 1.89 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto crudo SB (600 mg).

Ejemplo 32. Síntesis del compuesto SB-1.



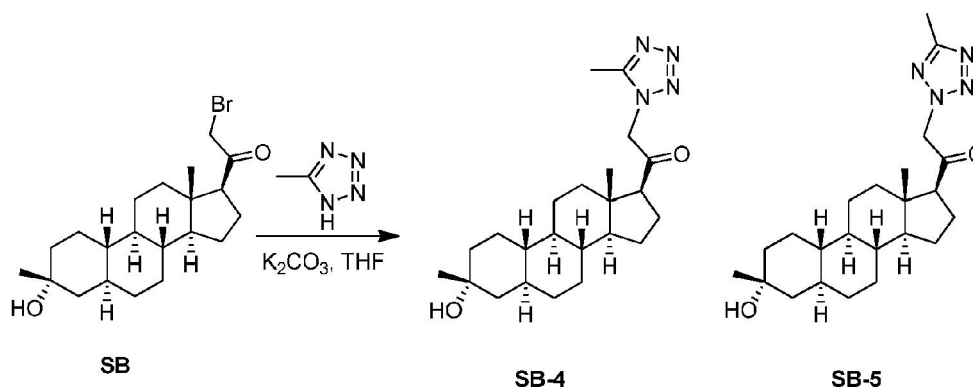
15 A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1,2,4-triazol (13 mg, 0.18 mmol) y el compuesto SB (36 mg, 0.09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (15 mg, 42 %). SB-1: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.02 (AB, 1H), 4.93 (AB, J = 18.0 Hz, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.21 (s, CH<sub>3</sub>), 0.69 (s, 3H).

20 Ejemplo 33. Síntesis de compuestos SB-2.



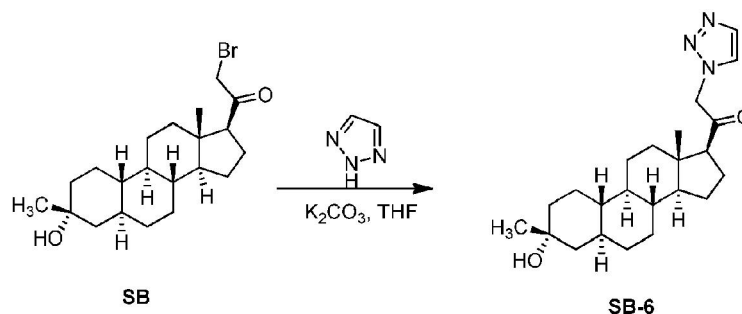
30 A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) se añadió tetrazol (13 mg, 0.18 mmol) y el compuesto SB (36 mg, 0.09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SB-2 como un sólido blanquecino (7 mg, 19 %) y un subproducto sólido blanquecino (4 mg, 11 %). SB-2: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 8.58 (s, 1H), 5.49 (AB, 1H), 5.44 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.21 (s, CH<sub>3</sub>), 0.72 (s, 3H).

Ejemplo 34. Síntesis de los compuestos SB-4 y SB-5.



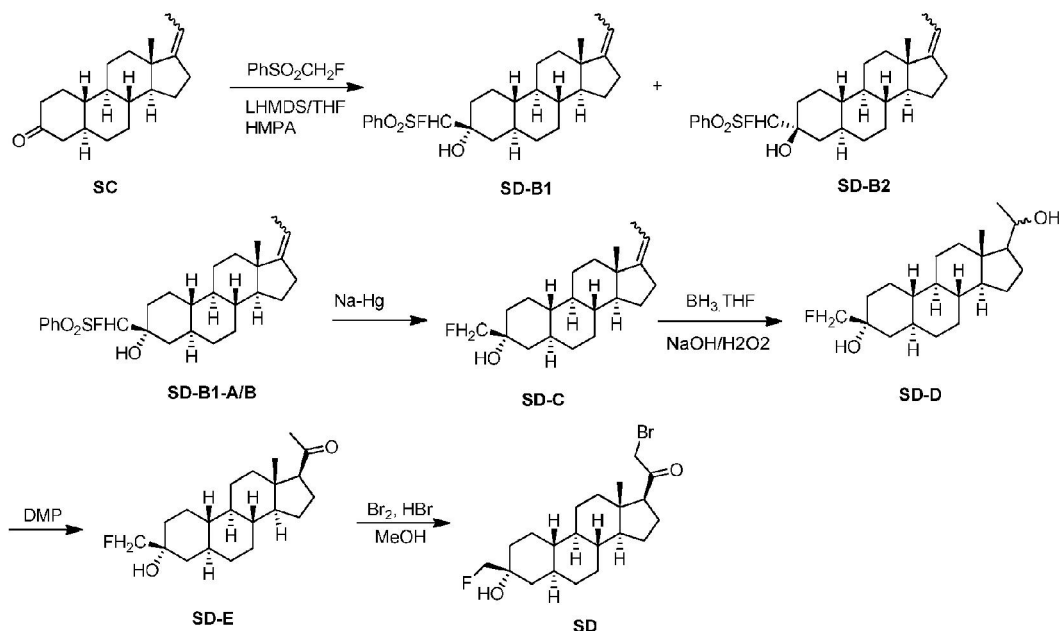
5 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (67 mg, 0.50 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-1H-tetrazol (42.0 mg, 0.50 mmol) y el compuesto SB (100 mg, 0.25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SB-4 como un sólido blanquecino (10.1 mg, 0.025 mmol, 10.1 %) y SB-5 como un sólido blanquecino (21.3 mg, 0.053 mmol, 21.2 %). SB-4:  $^1HRMN$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.12 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.21 (s,  $CH_3$ ), 0.69 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.19 min. m/z = 401.3  $[M+H]^+$ .  
 10 SB-5:  $^1HRMN$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.21 (s,  $CH_3$ ), 0.72 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.30 min. m/z = 401.3  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 35. Síntesis de compuestos SB-6.



15 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (25 mg, 0.18 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1,2,3-1H-triazol (13 mg, 0.18 mmol) y el compuesto SB (36 mg, 0.09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SB-6 como un sólido blanquecino (12 mg, 33 %). SB-6:  $^1HRMN$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.26 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).  
 20

25 Ejemplo 36. Síntesis de SD e intermedios de SD.



Síntesis del compuesto SD-B1 y SD-B2. A una solución de compuesto SC (1.3g, 4.5 mmol) y  $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$  (790 mg, 4.5 mmol) en THF (25 mL) y HMPA (0.5 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se agregó LHMDS (5.5 mL, 1M en THF) gota a gota. Después de agitar a  $-78^\circ\text{C}$  durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar la mezcla de compuesto SD-B1 y SD-B2 (1.53 g). La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC quiral para proporcionar el compuesto SD-B1-A (220 mg,  $t = 3.41$  min).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.86-4.78 (d, 1H), 0.88 (s, 3H); SD-B1-B (200 mg,  $t = 3.66$  min);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.87-4.77 (d, 1H), 0.88 (s, 3H); SD-B2-A (235 mg,  $t = 4.9$  min).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 5.29-5.20 (d, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 0.88 (s, 3H); SD-B2-B (220 mg,  $t = 5.2$  min).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 5.30-5.20 (d, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 0.88 (s, 3H).

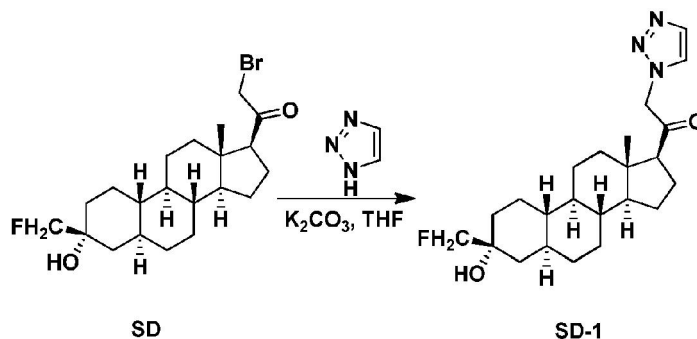
Síntesis del compuesto SD-C. A una solución de compuesto SD-B1-A (200 mg, 0.434 mmol) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  anhidro (100 mg) en metanol anhidro (15 ml) a  $-20^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$  se añadió amalgama de Na/Hg (400 mg). Después de agitar a  $-20^\circ\text{C}$  hasta  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, la solución de metanol se decantó y el residuo sólido se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 3 ml). El solvente de la fase orgánica combinada se eliminó al vacío, y se añadieron 20 ml de salmuera, seguido de extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase etérea combinada se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y el éter se eliminó para dar el producto crudo, que se purificó adicionalmente por cromatografía en sílica gel (PE/EA = 10/1) para dar 99 mg, 69 % del producto.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.21-24.11 (d, 2H), 0.88 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SD-D. A una solución del compuesto SD-C (95 mg, 0.296 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 ml de solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1.2 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto SD-D (120 mg en crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SD-E. A una solución del compuesto SD-D (120 mg en crudo) se disolvió en 10 ml de diclorometano húmedo (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de  $\text{H}_2\text{O}$  y luego se separó de la capa de agua) se añadió peryodinato de Dess-Martin (300 mg, 707 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 1: 5) para proporcionar el compuesto SD-E (70 mg, 70 % para dos etapas) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 4.21-4.11 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

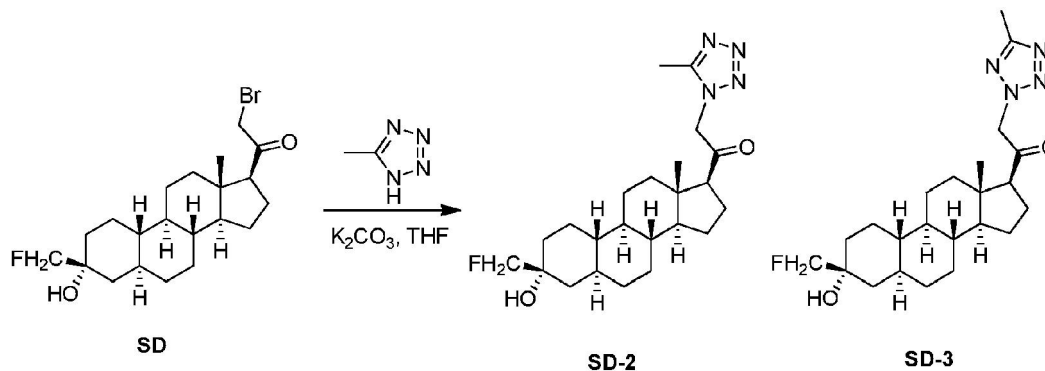
Síntesis del compuesto SD. A una solución de reactivo (200 mg, 0.594 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (300 mg, 1.782 mmol) seguido de bromo (475 mg, 0.152 ml, 2.97 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 2 horas. Luego la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 37. Síntesis de compuestos SD-1.



A una suspensión de  $K_2CO_3$  (63 mg, 0.47 mmol) en THF (10 ml) se añadió 1,2,3-1H-triazol (11.4 mg, 0.47 mmol) y el compuesto SD (100 mg, 0.23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SD-1 como un sólido blanquecino (28.7 mg, 29.5 %) y SGE-00921-01-A como un sólido blanquecino (22.8 mg, 23.4 %). SD-1:  $^1HRMN$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm), 7.76 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.66 (t, 1H), 0.68 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.18 min. m/z = 404.2  $[M+H]^+$ .

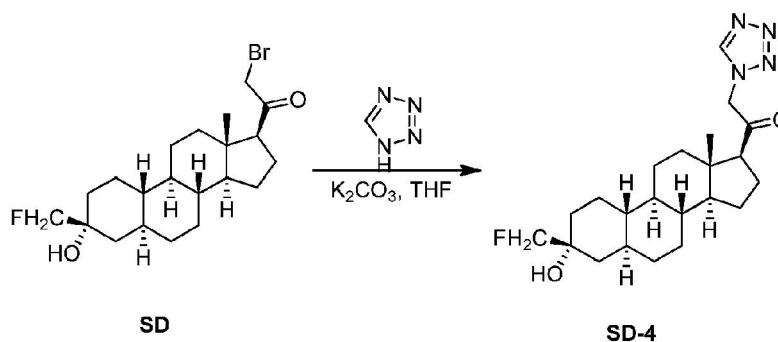
Ejemplo 38. Síntesis de los compuestos SD-2 y SD-3.



A una suspensión de  $K_2CO_3$  (63 mg, 0.47 mmol) en THF (10 ml) se añadió 5-metil-1H-tetrazol (39.5 mg, 0.47 mmol) y el compuesto SD (100 mg, 0.24 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SD-2 como un sólido blanquecino (6.5 mg, 0.016 mmol, 6.7 %) y SD-3 como un sólido blanquecino (25.8 mg, 0.062 mmol, 25.8 %). SD-2:  $^1HRMN$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.12 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 4.17 (d, J = 47.8 Hz, 2H), 2.67 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.11 min. m/z = 419.3  $[M+H]^+$ . SD-3:  $^1HRMN$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.21 min. m/z = 419.3  $[M+H]^+$ .

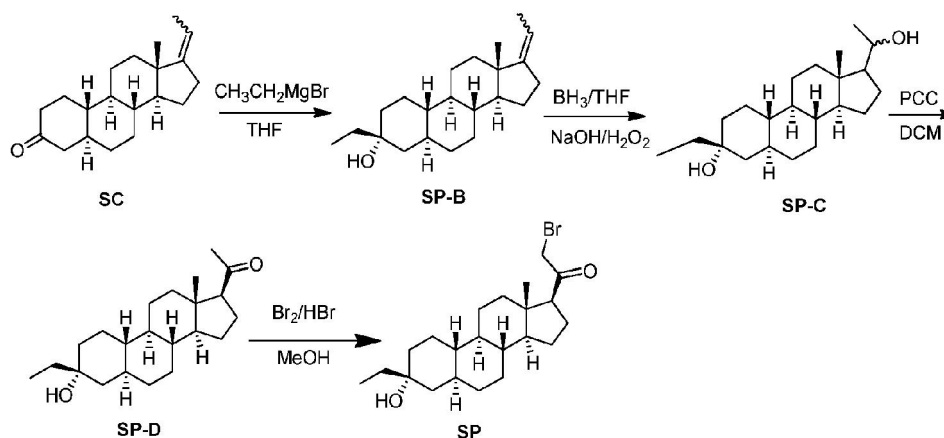
Ejemplo 39. Síntesis de los compuestos SD-4 y SD-5.

35



5 A una solución de reactivo crudo 11 (100 mg, 0.241 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió (140 mg, 1.2 mmol) seguido de carbonato de potasio (85 mg, 1.2 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h, luego la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el producto SD-4 (15 mg, 0.04 mmol, rendimiento = 17 %) y un subproducto sólido blanquecino (26 mg, 0.06 mmol, rendimiento = 25 %). SD-4: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 8.75 (1H, s), 5.32 (1H, AB, J = 18.5Hz), 5.18 (1H, AB), 4.17 (2H, d), 2.68 (1H, t), 0.68 (3H, s). LCMS: rt = 2.14 min, m/z = 405 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 40. Síntesis de SP e intermedios de SP.



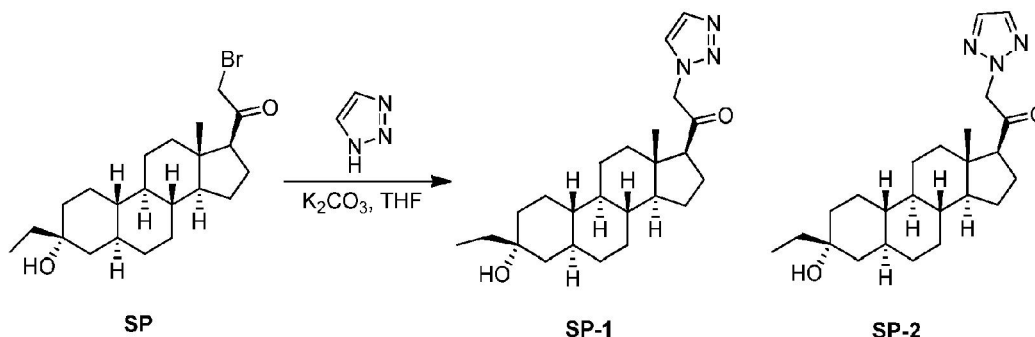
15 Síntesis del compuesto SP-B. A una solución de reactivo SC (4.4 g, 15.38 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió bromuro de etilmagnesio (3 M en THF, 51.28 ml) gota a gota a 0 °C. La solución se calentó luego lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (20 ml) para inactivar la reacción y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) para proporcionar el producto SP-B (3.15 g, 10.00 mmol, 64.8 %) como un sólido blanquecino.

25 Síntesis del compuesto SP-C. A una solución de reactivo SP-B (500 mg, 1.58 mmol) en THF anhidro (10 mL) se le añadió BH<sub>3</sub>.THF (1.0 M, 7.23 mL, 7.23 mmol) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 25 °C durante la noche. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), se añadió solución de NaOH 2 M (10 ml) seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo SP-C se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Síntesis del compuesto SP-D. A una solución de reactivo SP-C (6.53 g, 19.67 mmol) en DCM anhidro (100 ml) enfriado en un baño de enfriamiento con agua con hielo se añadió clorocromato de piridinio (8.48 g, 39.34 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó luego con DCM (50 ml) y se filtró. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) para proporcionar el producto SP-D (2.5 g, 7.53 mmol, rendimiento 39 %) como un sólido blanquecino. SP-D: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.54 (1H, t), 2.11 (3H, s), 1.42-1.45 (2H, q), 0.91 (3H, t), 0.62 (3H, s)

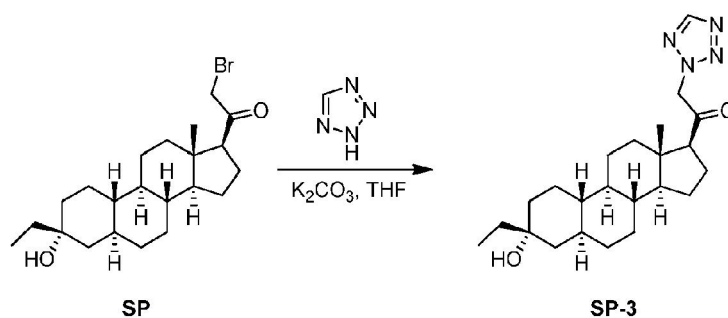
Síntesis del compuesto SP. A una solución de reactivo SP-D (80 mg, 0.24 mmol) en metanol (5 ml) se añadió ácido bromhídrico al 48 % (148 mg, 0.884 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0.077 ml, 1.505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1.5 horas, luego la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SP se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 41. Síntesis de los compuestos SP-1 y SP-2.



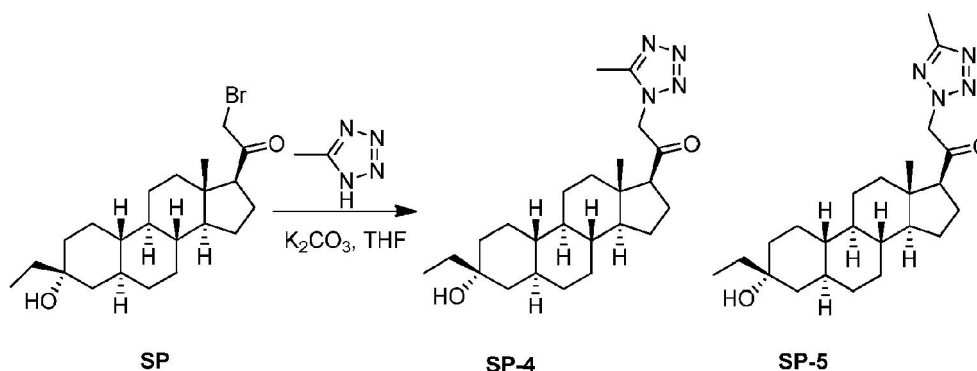
A una solución de reactivo crudo SP (500 mg, 1.2 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió 1,2,4-1H-triazol (500 mg, 6.0 mmol) seguido de carbonato de potasio (1.02 g, 6 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 2 h, luego la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el producto SP-1 (105 mg, 0.26 mmol, Rendimiento = 22 %) y SP-2 (62 mg, 0.15 mmol, Rendimiento = 13 %) como un sólido blanquecino. SP-1: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.75 (1H, s), 7.64 (1H, s), 5.26 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 2.66 (1H, t), 0.91 (3H, t), 0.68 (3H, s). LCMS: rt = 2.35 min, m/z = 400 [M+H]<sup>+</sup>. SP-2: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.68 (2H, s), 5.25 (1H, AB), 5.23 (1H, AB), 2.59 (1H, t), 0.91 (3H, t), 0.70 (3H, s). LCMS: rt = 2.49 min, m/z = 400 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 42. Síntesis del compuesto SP-3.



A una solución de reactivo crudo SP (247.5 mg, 0.603 mmol, cantidad teórica) en THF (5 ml) se añadió tetrazol (84 mg, 1.202 mmol) seguido de carbonato de potasio (166 mg, 1.202 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C por 2 horas. Luego la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el producto deseado SP-3 (14.4 mg, 0.0359 mmol, Rendimiento = 6.0 % (2 etapas)) como un sólido blanquecino. Otro producto deseado no se obtuvo en la purificación por HPLC preparativa debido a su absorción muy débil (214 nm, 254 nm). SP-3: <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDC13) δ (ppm): 8.57 (1H, s), 5.46 (1H, AB), 5.45 (1H, AB), 2.65 (1H, t), 1.45 (2H, q), 0.91 (3H, t), 0.73 (3H, s). LCMS: rt = 2.48 min, m/z = 401.1 [M+H]<sup>+</sup>

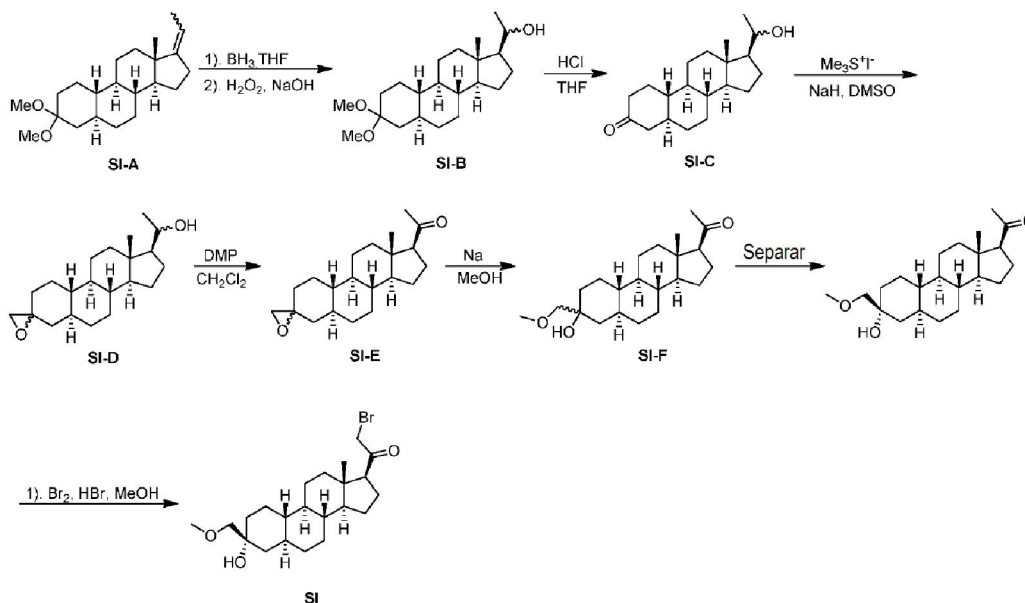
Ejemplo 43. Síntesis de los compuestos SP-4 y SP-5.



A una suspensión de  $K_2CO_3$  (67 mg, 0.50 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-1H-tetrazol (42.0 mg, 0.50 mmol) y el compuesto SP (100 mg, 0.24 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SP-4 como un sólido blanquecino (15.2 mg, 0.037 mmol, 15.2 %) y SP-5 como un sólido blanquecino (13.3 mg, 0.032 mmol, 13.3 %). SP-4:

$^1HRMN$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 2.66 (t, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.91(t, 1H), 0.69 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.30 min. m/z = 415.3  $[M+H]^+$ . SP-5:  $^1HRMN$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.58 (s, 3H), 0.91(t, 1H), 0.72 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.38 min. m/z = 415.3  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 44. Síntesis de SI e intermedios de SI.



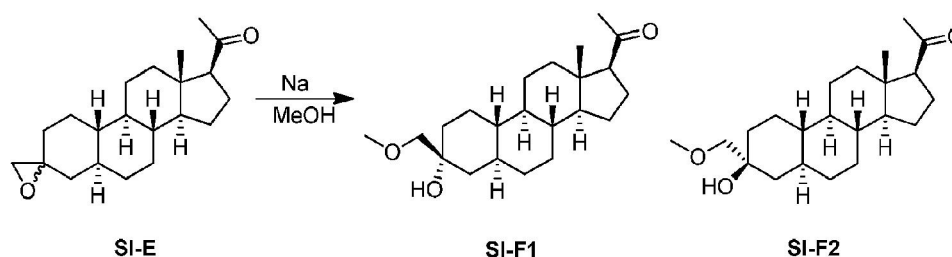
Síntesis del compuesto SI-B. A una solución del compuesto SI-A (5 g, 15 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (30 ml de solución 1.0 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. luego se añadió lentamente NaOH acuoso al 10 % (56 ml). La mezcla se enfrió en hielo y se añadió lentamente una solución acuosa al 30 % de  $H_2O_2$  (67 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con  $Na_2S_2O_3$  acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$ . La filtración y la eliminación del solvente dieron al producto crudo 3.2 g para la siguiente etapa de reacción.

Síntesis del compuesto SI-C. A una solución del compuesto SI-B (3.2 g, 9 mmol) en THF (40 ml) se añadió HCl 2 M (3 ml). La solución de reacción se agitó a TA durante 12 h, luego el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto objetivo crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1 a 5: 1) para dar 2.2 g del producto como un sólido blanquecino, rendimiento: 81.40 %.

Síntesis del compuesto SI-D. A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (6.43 g, 31.5 mmol) en 100 ml de DMSO se añadió 60 % en peso de NaH (1.26 g, 31.5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente (15 °C) durante 1 h, se añadió gota a gota una solución del compuesto SI-C (2.2 g, 7.2 mmol) en 20 ml de DMSO. Después de 2.5 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con éter (100 ml x 3). Las capas etéreas combinadas se lavaron luego con salmuera (100 ml x 3), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo 1.6 g para la siguiente etapa de reacción.

Síntesis del compuesto SI-E. El compuesto SI-D (1.6 g, 5 mmol) se disolvió en 60 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> saturado con H<sub>2</sub>O. (Usando un embudo de decantación, el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> había sido agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y luego se separó de la capa de agua). Se añadió DMP (4.2 g, 10 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente durante 24 h. La solución de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 20: 1 a 10: 1) para proporcionar el compuesto del título (1.2 g, 3.79 mmol, 75 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDC13) δ (ppm): 2.63 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

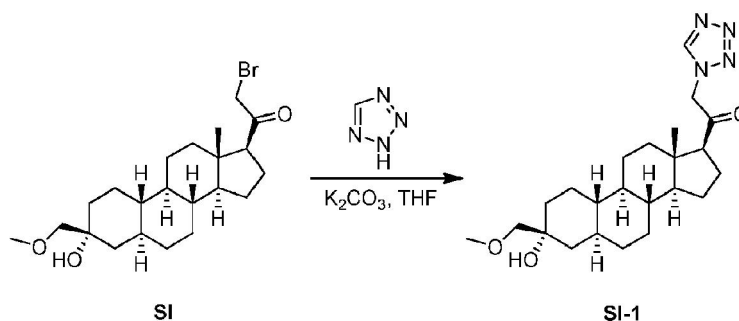
Síntesis de compuestos SI-F1 y SI-F2.



Se disolvió SI-E (1.2 g, 3.8 mmol) en metanol seco (250 ml) y se añadió Na (262 mg, 11.4 mmol). La solución se sometió a reflujo durante 16 h. El metanol se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El compuesto objetivo crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1 a 5: 1) para dar SI-F1 (300 mg, 25 %), SI-F2 (300 mg, 25 %) como un sólido blanquecino. SI-F1: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDC13) δ (ppm): 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.54 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.61 (s, 3H) SI-F2: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.39 (s, 5H), 3.37 (s, 2H), 2.52 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)

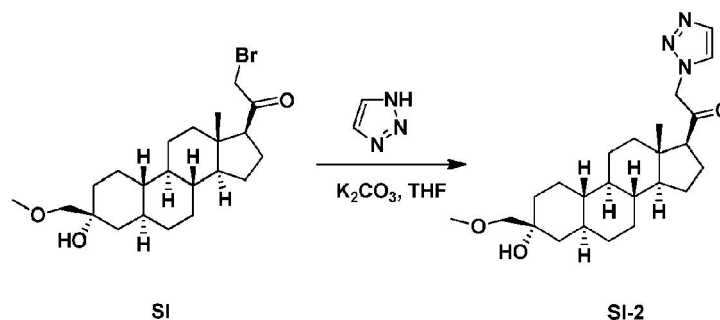
Síntesis del compuesto SI. Una solución de SI-F1 (50 mg, 0.14 mmol) en MeOH y se trató con 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (6 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en agua con hielo. La mezcla se extrajo con EA (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Filtración

Ejemplo 45. Síntesis de SI-1.



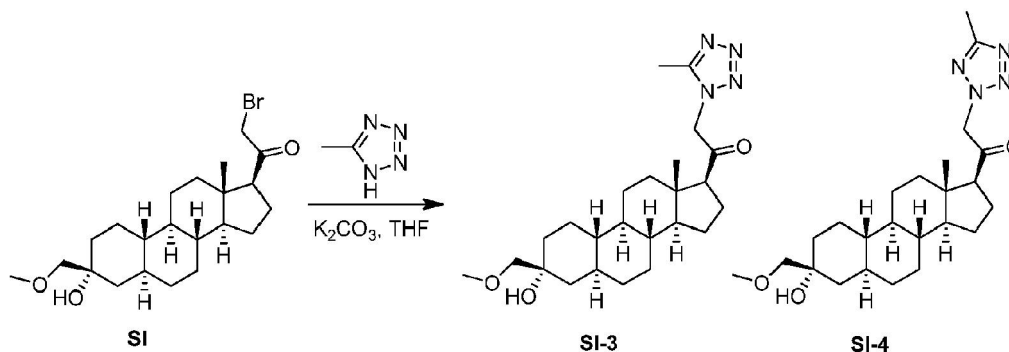
A una solución de reactivo crudo (245.3 mg, 0.574 mmol, cantidad teórica) en THF (5 mL) se le añadió tetrazol (201 mg, 2.87 mmol) seguido de carbonato de potasio (397 mg, 2.87 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. Luego la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar la fracción 1 y la fracción 2. La fracción 2 era producto puro SI-1 (27.5 mg, 0.066 mmol, rendimiento global en dos etapas = 11.5 %) como un sólido blanquecino. La fracción 1 se purificó adicionalmente mediante cromatografía en sílica gel (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo= 1: 4) para proporcionar un subproducto sólido blanquecino (8.2 mg, 0.0197 mmol, rendimiento global en dos etapas = 3.49 %). SI-1: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.75 (1H, s), 5.32 (1H, AB), 5.21 (1H, AB), 3.39 (3H, s), 3.19 (2H, s), 2.67 (1H, t), 0.68 (3H, s). CL-EM: rt = 2.19 min, m/z = 417.3 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 46. Síntesis de compuestos SI-2.



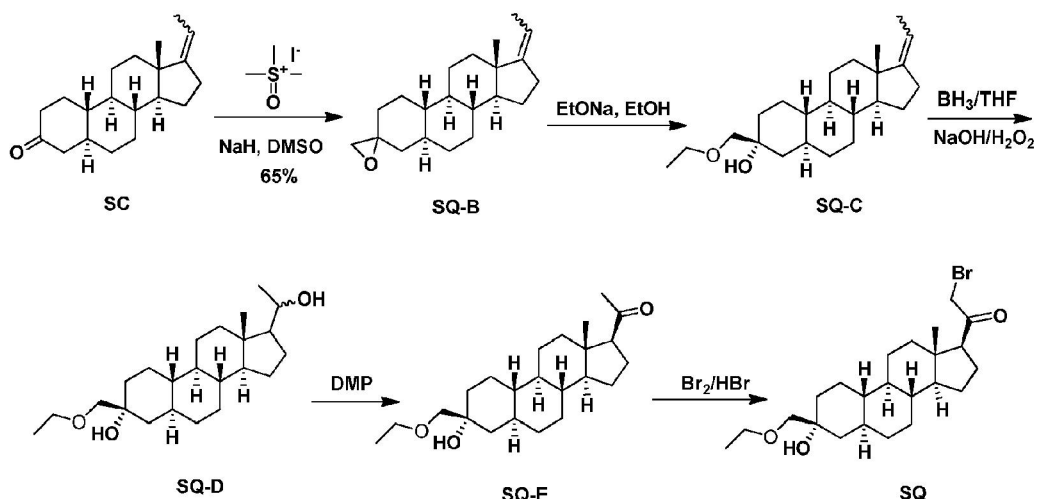
- 5 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (248 mg, 1.8 mmol) en THF (50 ml) se añadió 1,2,3-1H-triazol (130 mg, 1.8 mmol) y el compuesto SI (400 mg, 0.94 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SI-2 como un sólido blanquecino (80 mg, 20 %). SI-2:  $^1H$ RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.27 (AB, 1H), 5.13 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 0.68 (s, 3H).
- 10

## Ejemplo 47. Síntesis de compuestos SI-3 y SI-4.



- 15 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (67 mg, 0.50 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-1H-tetrazol (42.0 mg, 0.50 mmol) y el compuesto SI (100 mg, 0.23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SI-3 como un sólido blanquecino (12.6 mg, 0.029 mmol, 12.7 %) y SI-4 como un sólido blanquecino (22.3 mg, 0.052 mmol, 22.5 %). SI-3:  $^1H$ RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.05 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.69 (s, 3H). CL-EM: Rt = 2.14 min. m/z = 431.3  $[M+H]^+$ . SI-4:  $^1H$ RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.35 (AB, 1H), 5.34 (AB, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.56 (s, 3H), 0.72 (s, 3H). CL-EM: Rt = 2.25 min. m/z = 401.3  $[M+H]^+$ .
- 20
- 25

## Ejemplo 48. Síntesis de SQ e intermedios de SQ.



Síntesis del compuesto SQ-B. A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfonio (8.1 g, 36.9 mmol) en 100 ml de DMSO se añadió NaH (60 %; 1.26 g, 31.5 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una suspensión del compuesto SC (2.2 g, 7.2 mmol) en DMSO (20 ml). La mezcla se agitó durante otras 2.5 h, luego se vertió en agua helada y se extrajo con éter (100 ml x 3). Las capas de éter combinadas se lavaron luego con salmuera (100 ml x 3), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo SQ-B (2.2 g). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SQ-C. El compuesto SQ-B (2.2 g, 7.3 mmoles) se disolvió en metanol seco (250 ml) y se añadió Na (672 mg, 29.2 mmoles). La solución se agitó a reflujo durante 6 h. El metanol se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El compuesto objetivo crudo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1 a 5: 1), y se concentró para dar SQ-C (1.8 g, 82 %) como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.03-5.01 (m, 1H), 3.43 (q, 2H), 3.13 (s, 2H), 0.80 (s, 3H).

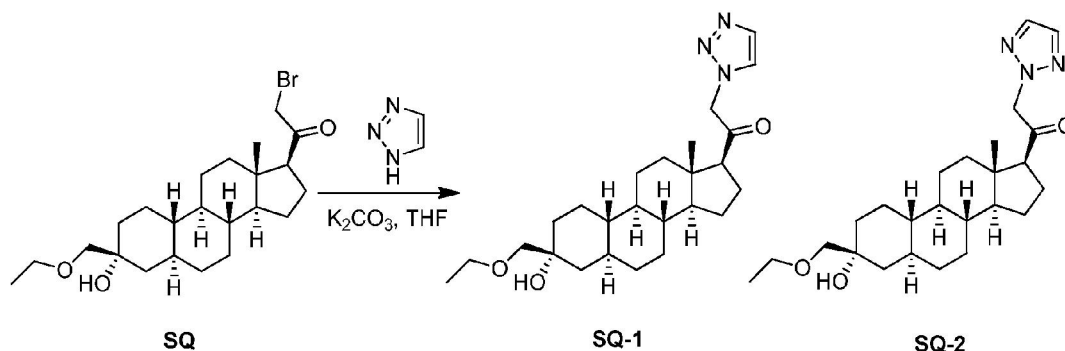
Síntesis del compuesto SQ-D. A una solución de compuesto SQ-C (1.8 g, 5.2 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (20 ml de solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (10 ml) seguido de solución acuosa al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto crudo SQ-D (1.8 g, 100 %). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SQ-E. A una solución de compuesto crudo SQ-D (1.8 g, 5.2 mmol) se disolvió en 60 ml de diclorometano saturado con H<sub>2</sub>O (el diclorometano se agitó con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y luego se separó de la capa de agua) se añadió peryodinato de Dess-Martin (4.4 g, 10.4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1 a 5: 1) para proporcionar SQ-E (1 g, 2.8 mmol, 56 % para dos etapas) como un sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3.52 (q, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (t, 3H), 0.61 (s, 3H). LCMS: Rt = 7.25 min. m/z = 345.1 [M-17]<sup>+</sup>.

Síntesis del compuesto SQ. A una solución del compuesto SQ-E (600 mg, 1.65 mmol) en MeOH (20 ml) se añadieron 5 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (264 mg, 1.65 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto crudo SQ (600 mg, 100 %). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: Rt = 7.25 min. m/z = 463.1 [M + Na]<sup>+</sup>.

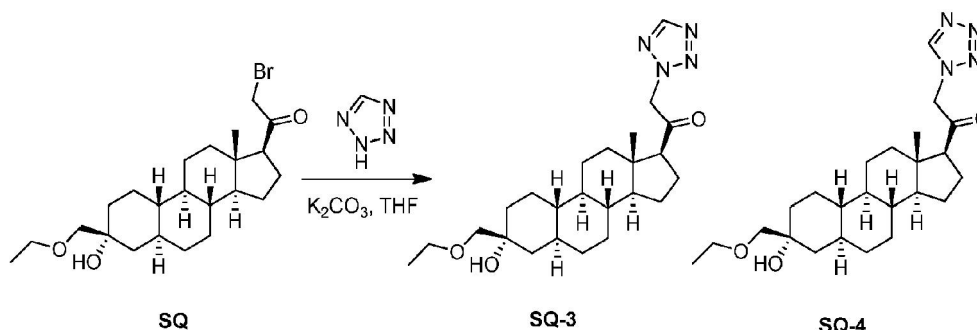
Ejemplo 49. Síntesis del compuesto SQ-1 y SQ-2.



5 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (188 mg, 1.36 mmol) en THF (10 ml) se añadió 1,2,3-1H-triazol (94 mg, 1.36 mmol) y el compuesto SQ (300 mg, 0.68 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SQ-1 como un sólido blanquecino (81 mg, 0.19 mmol, 27.9 %) y SQ-2 como un sólido blanquecino (41 mg, 0.10 mmol, 14.7 %). SQ-1:  $^1H$ RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.28 (AB, 1H), 5.14 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.68 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.21 min.  $m/z$  = 430.3  $[M+H]^+$ . SQ-2:  $^1H$ RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.69 (s, 2H), 5.27 (AB, 1H), 5.22 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.60 (t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.71 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.34 min.  $m/z$  = 430.3  $[M+H]^+$ .

10

Ejemplo 50. Síntesis de los compuestos SQ-3 y SQ-4.

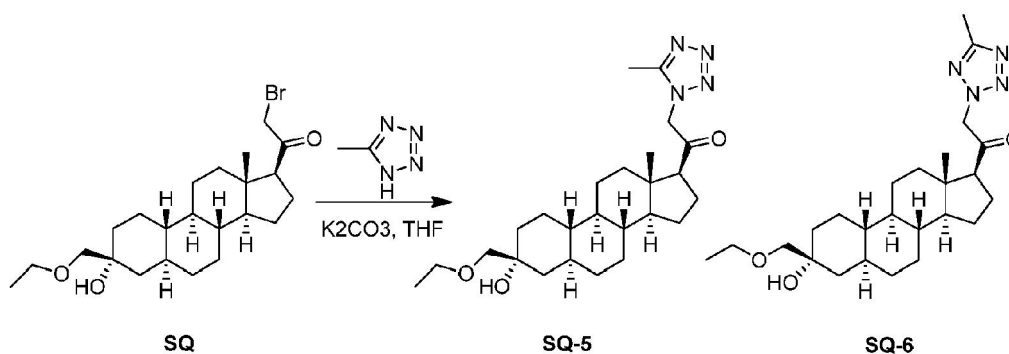


15 A una suspensión de  $K_2CO_3$  (94 mg, 0.68 mmol) en THF (10 ml) se añadió 1,2,3-1H-triazol (48 mg, 0.68 mmol) y el compuesto SQ (150 mg, 0.34 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SQ-3 como un sólido blanquecino (20.9 mg, 0.049 mmol, 14.4 %) y SQ-4 como un sólido blanquecino (15.2 mg, 0.035 mmol, 10.3 %). SQ-3:  $^1H$ RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.57 (s, 1H), 5.46 (AB, 1H), 5.45 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.66 (t, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.72 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.35 min.  $m/z$  = 431.4  $[M+H]^+$ . SQ-4:  $^1H$ RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.74 (s, 1H), 5.32 (AB, J = 18.0 Hz, 1H), 5.18 (AB, J = 18.1 Hz, 1H), 3.52 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.68 (t, 1H), 1.20 (t, 3H), 0.68 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.22 min.  $m/z$  = 431.4  $[M+H]^+$ .

20

25

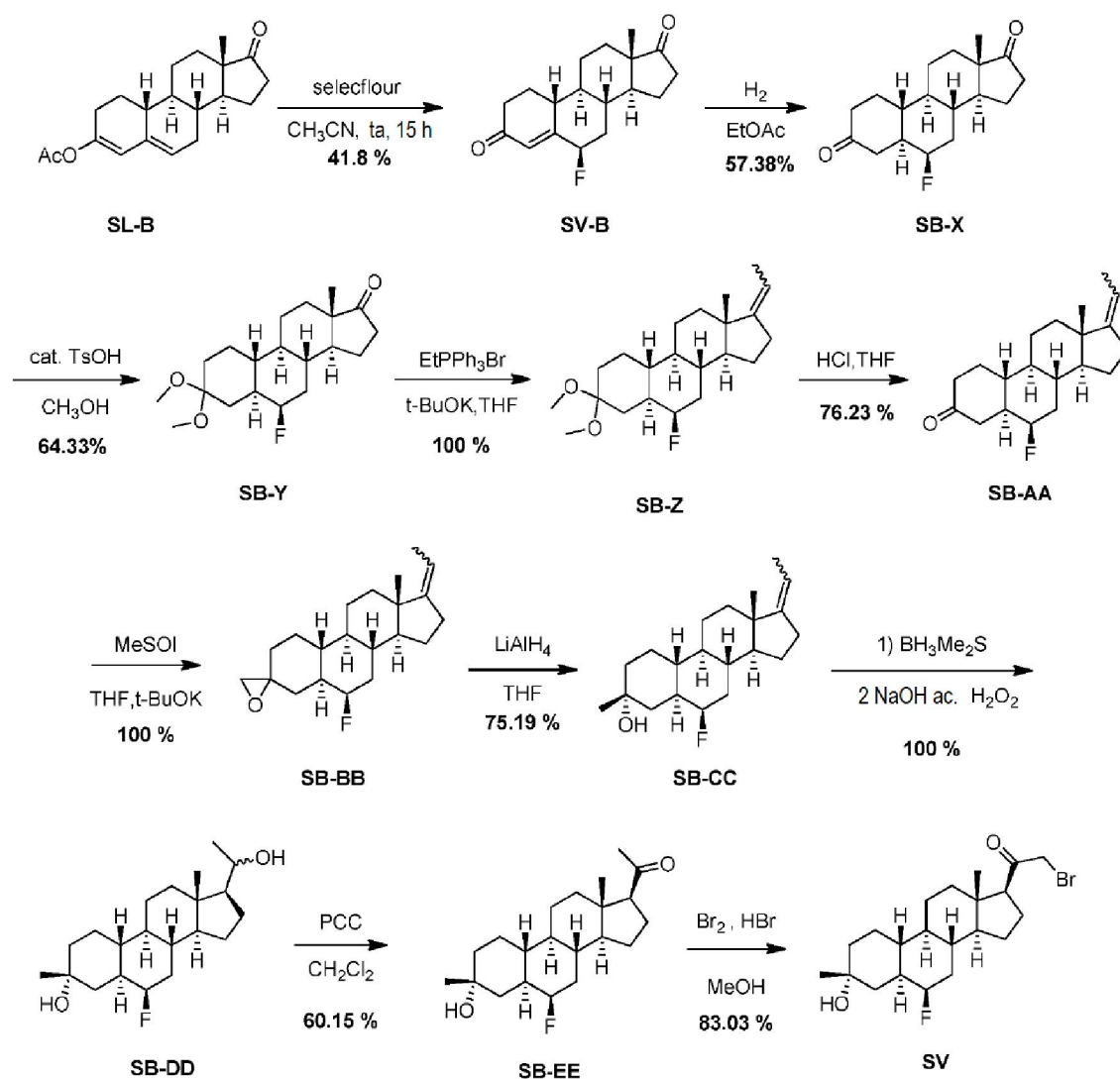
Ejemplo 51. Síntesis de los compuestos SQ-5 y SQ-6.



30

A una suspensión de  $K_2CO_3$  (67 mg, 0.50 mmol) en THF (5 ml) se añadió 5-metil-1H-tetrazol (42.0 mg, 0.50 mmol) y el compuesto SQ (100 mg, 0.25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SQ-5 como un sólido blanquecino (8.5 mg, 0.019 mmol, 8.1 %) y SQ-6 como un sólido blanquecino (14.8 mg, 0.034 mmol, 13.2 %). SQ-5:  $^1H$ RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.13 (AB, 1H), 5.06 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.67 (t, 1H), 1.21 (t, 3H), 0.69 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.26 min. m/z = 445.4  $[M+H]^+$ . SQ-6:  $^1H$ RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.36 (AB, 1H), 5.35 (AB, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.64 (t, 1H), 2.56 (s, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.72 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.35 min. m/z = 445.3  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 52. Síntesis de SV e intermedios de SV.



15 Síntesis del compuesto SV-B. A una solución de SL-B (68 g, 216.27 mmol) en 600 ml de  $CH_3CN$ , se añadió Selectfluor (90.22 g, 324.4 mmol) en porciones a  $-4^\circ C$ . La mezcla de reacción resultante se agitó a  $-4^\circ C$  durante 3 h. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la mezcla se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eludido con (éter de petróleo/acetato de etilo): 1-15: 1-10: 1-8: 1-6: 1-5: 1) para proporcionar SV-B (26.3 g, 41.8 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.  $^1H$  RMN (SV-B) (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm), 6.02-5.94 (m, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 2.55-2.26 (m, 6H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 4H), 1.48-1.22 (m, 5H), 0.98-0.78 (m, 6H).

Síntesis del compuesto SB-X. A una solución de SV-B (27 g, 92.98 mmol) en EtOAc (350 ml) a  $20^\circ C$ , luego se añadió Pd/C (2.7 g, 5 %) en la mezcla. La solución se agitó a  $20^\circ C$ , 1 atm durante 10 h bajo hidrógeno. Después de que el

LCMS mostró que la reacción se había completado, y luego la mezcla se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eludido con (éter de petróleo/acetato de etilo 40: 1-35: 1-30: 1-25: 1-20: 1-15: 1-10: 1-6: 1) a dar SB-X (15.6 g, 56.38 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (SB-X) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 4.68-4.56 (m, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.53-2.03 (m, 8H), 1.97-1.80 (m, 4H), 1.49-1.20 (m, 6H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-Y. A una solución de SB-X (47 g, 160.75 mmol) en MeOH (600 ml) a 23 °C, luego se añadieron 2.35 g de TsOH en la mezcla. La solución se agitó a 60 °C durante 1.5 h. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, y luego la mezcla se filtró y se concentró para dar SB-Y (35 g, 64.33 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (SB-Y) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 4.74-4.57 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 6H), 1.77-1.15 (m, 11H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-Z. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (115.17 g, 310.23 mmol) en 150 ml de THF, se añadió KOT-Bu (34.81 g, 310.23 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h y se añadió SB-Y (35 g, 103.41 mmol) a la mezcla que se agitó a 60 °C durante 15 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo 1500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar SB-Z como el sólido blanquecino (120 g, crudo). <sup>1</sup>H RMN (SB-Z) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 5.13-5.07 (m, 1H), 4.67-4.54 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.42-2.15 (m, 3H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.45-1.15 (m, 10H), 1.01-0.94 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-AA. A una solución de SB-Z (120 g, crudo) en 600 ml de THF, se añadió HCl acuoso 2 M 90 ml. La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante 1 hora. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 150: 1-125: 1-100: 1-80: 1-60: 1-50: 1) para proporcionar SB-AA como el sólido blanquecino (24 g, 76.23 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (SB-AA) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 5.13 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 1H), 2.62-2.42 (m, 1H), 2.44-2.07 (m, 8H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.72-1.55 (m, 8H), 1.36-1.08 (m, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.83-0.73 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-BB. A una solución de Me<sub>3</sub>SOI (78.07 g, 354.75 mmol) en 50 ml de THF, se añadió una solución de t-BuOK (39.81 g, 354.75 mmol) en 50 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1.5 h. Luego se añadió una solución de SB-AA (24 g, 78.83 mmol) en THF (300 mL) en la reacción. La reacción se agitó durante 2.5 h a 23 °C. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la reacción se inactivó con agua con hielo. La reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío para proporcionar SB-BB como producto crudo (50 g). <sup>1</sup>H RMN (SB-BB) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 5.20-5.11 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.48-1.81 (m, 9H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.55-1.06 (m, 10H), 0.97-0.89 (m, 3H), 0.85-0.77 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-CC. A una solución de SB-BB (50 g, crudo) en 300 ml de THF, se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (8.99 g, 236.49 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1.5 h. Después de que la TLC mostró que la reacción se había completado, la reacción se inactivó con agua. La reacción se extrajo con 1000 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 100: 1-80: 1-60: 1-50: 1-40: 1-30: 1) para proporcionar SB-CC como el sólido blanquecino (19 g, 75.19 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (SB-CC) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 5.17-5.07 (m, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.81-0.72 (m, 1H).

Síntesis del compuesto SB-DD. A una solución de SB-CC (19 g, 59.29 mmol) en THF seco (500 ml) se añadió C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>BS (59.29 ml; solución 10 M en THF) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso 3 M (160 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100 ml). Después de agitar a 20 °C durante 1.5 h, la mezcla se filtró y se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se trataron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso, se extrajeron, se secaron y se concentraron para proporcionar SB-DD como el producto crudo (21 g, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

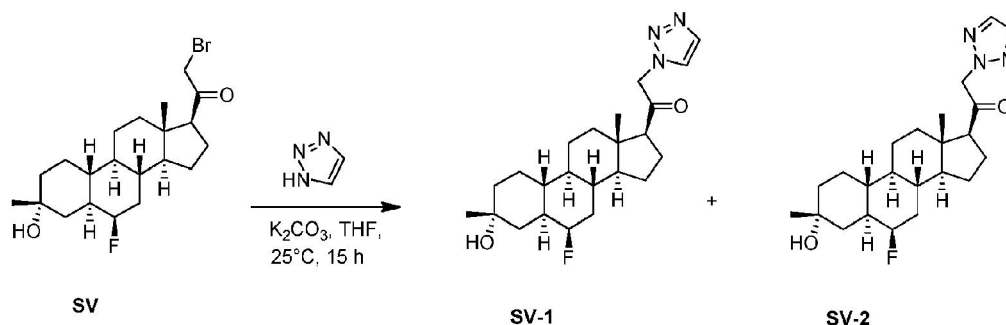
Síntesis del compuesto SB-EE. A una solución de SB-DD (21 g, 59.29 mmol) en 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le añadió PCC (25.56 g, 118.58 mmol) a 0 °C, se agitó a 22 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso, salmuera y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (éter de petróleo/acetato de etilo = 15: 1-10: 1-6: 1) para proporcionar SB-EE como el sólido blanquecino (12 g, 60.15 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (SB-EE) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 4.65-4.46 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 32H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 3H), 1.28-1.05 (m, 11H), 0.83-0.72 (m, 1H), 0.63 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SV. A una solución de SB-EE (12 g, 35.66 mmol) en 1500 ml de MeOH, se añadieron HBr (5 gotas) y Br<sub>2</sub> (2.01 ml, 39.23 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 16 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y se concentró. Luego, la mezcla se extrajo con 1000 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se

evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eludido con (éter de petróleo/acetato de etilo = 12: 1-10: 1-8: 1-6: 1-3: 1) para proporcionar SV como el sólido blanquecino (12.3 g, 83.03 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (SV) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 4.64-4.47 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.07-1.64 (m, 8H) 1.46-1.06 (m, 14H), 0.83-0.74 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

5

Ejemplo 53. Síntesis de los compuestos SV-1 y SV-2.

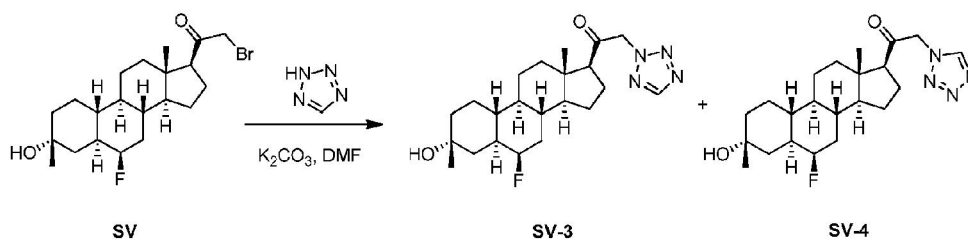


10 A una suspensión de SV (40 mg, 0.09 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1H-1,2,3-triazol (30 mg, 0.45 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 0.45 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La solución se diluyó luego con acetato de etilo (100 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SV-1 como un sólido blanquecino (10 mg, 26 % de rendimiento) y SV-2 como un sólido blanquecino (10 mg, 26 % de rendimiento).

15

SV-1: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.29-5.25 (1H,AB), 5.25-5.17 (1H,AB), 4.61-4.52 (d, 1H), 2.6(1H,t), 1.18 (s, 3H), 0.63 (s, 3H). SV-2: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 7.68 (s, 2H), 5.24-5.23 (m, 2H), 4.60-4.50 (d, 1H), 2.6(1H,t), 1.25 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

20 Ejemplo 54. Síntesis de los compuestos SV-3 y SV-4.

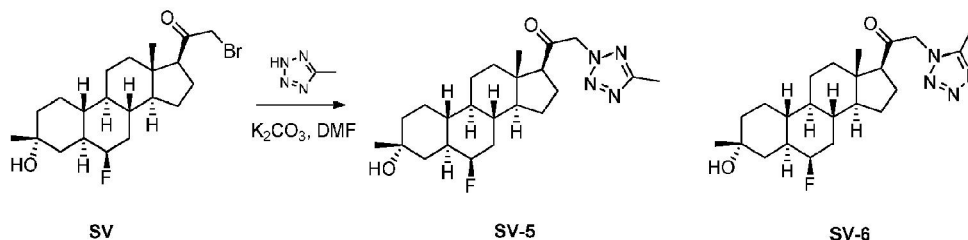


25 A una solución de SV (100 mg, 0.24 mmol) en 3 ml de DMF se le añadió 2H-tetrazol (33.73 mg, 0.48 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99.82 mg, 0.72 mmol). La reacción se agitó a 28 °C durante 2 h. La solución resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eludido con (PE/EA = 12/1 a 2/1) para dar SV-3 (16.1 mg, rendimiento: 16.67 %) y SV-4 (28.3 mg, rendimiento: 29.17 %) como blanquecino sólido. <sup>1</sup>H RMN (SV-3): (400 MHz, CDC13) δ 8.60 (s, 1 H), 5.57-5.42 (m, 2H), 4.73-4.48 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-2.108 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 7H), 1.55-1.11 (m, 14H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.77 (s, 3H). <sup>1</sup>H RMN (SV-4): (400 MHz, CDC13) δ 8.75 (s, 1 H), 5.36-5.16 (m, 2H), 4.66-4.47 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.09-1.74 (m, 6H), 1.67-1.60 (m, 3H), 1.38-1.16 (m, 11H), 0.88-0.75 (m, 1H), 0.70 (s, 3H)

30

Ejemplo 55. Síntesis de los compuestos SV-5 y SV-6.

35

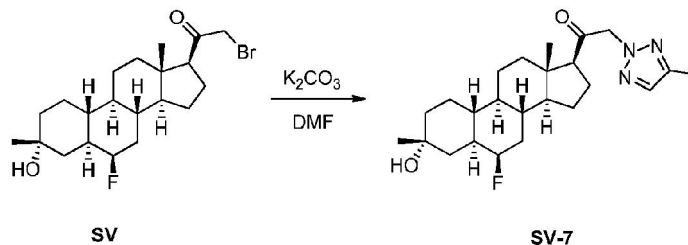


40 A una solución de SV (100 mg, 0.24 mmol) en 3 ml de DMF se le añadió 5-metil-2H-tetrazol (40.48 mg, 0.48 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99.82 mg, 0.72 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 21 °C. La solución resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

columna sobre sílica gel (PE/EtOAc = 8/1 a 1/1) para dar SV-5 (21.3 mg, rendimiento: 21.14 %) y SV-6 (27.1 mg, rendimiento: 26.89 %) como sólido blanquecino.  $^1\text{H RMN}$  (SV-5): (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.43-5.31 (m, 2H), 4.68-4.49 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 8H), 1.46-1.20 (m, 12H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.77 (s, 3H).  $^1\text{H RMN}$  (SV-6): (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.21-5.05 (m, 2H), 4.69-4.50 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.98-1.57 (m, 9H), 1.45-1.14 (m, 12H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.73 (s, 3H).

5

Ejemplo 56. Síntesis del compuesto SV-7.

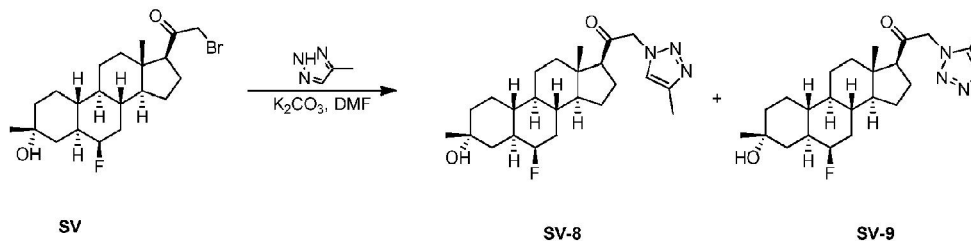


10

A una solución de SV (100 mg, 0.24 mmol) en 15 ml de DMF se le añadió 4-metil-2H-1, 2, 3-triazol (40.01 mg, 0.48 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (99.82 mg, 0.72 mmol). La reacción se agitó a 28 °C durante 2 h. La solución resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar SV-7 (20.6 mg, rendimiento: 20.83 %) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H RMN}$  (SV-7): (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (s, 1 H), 5.23-5.10 (m, 2H), 4.68-4.49 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.93-1.58 (m, 8H), 1.46-1.09 (m, 13H), 0.86-0.76 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

15

20 Ejemplo 57. Síntesis de los compuestos SV-8 y SV-9.

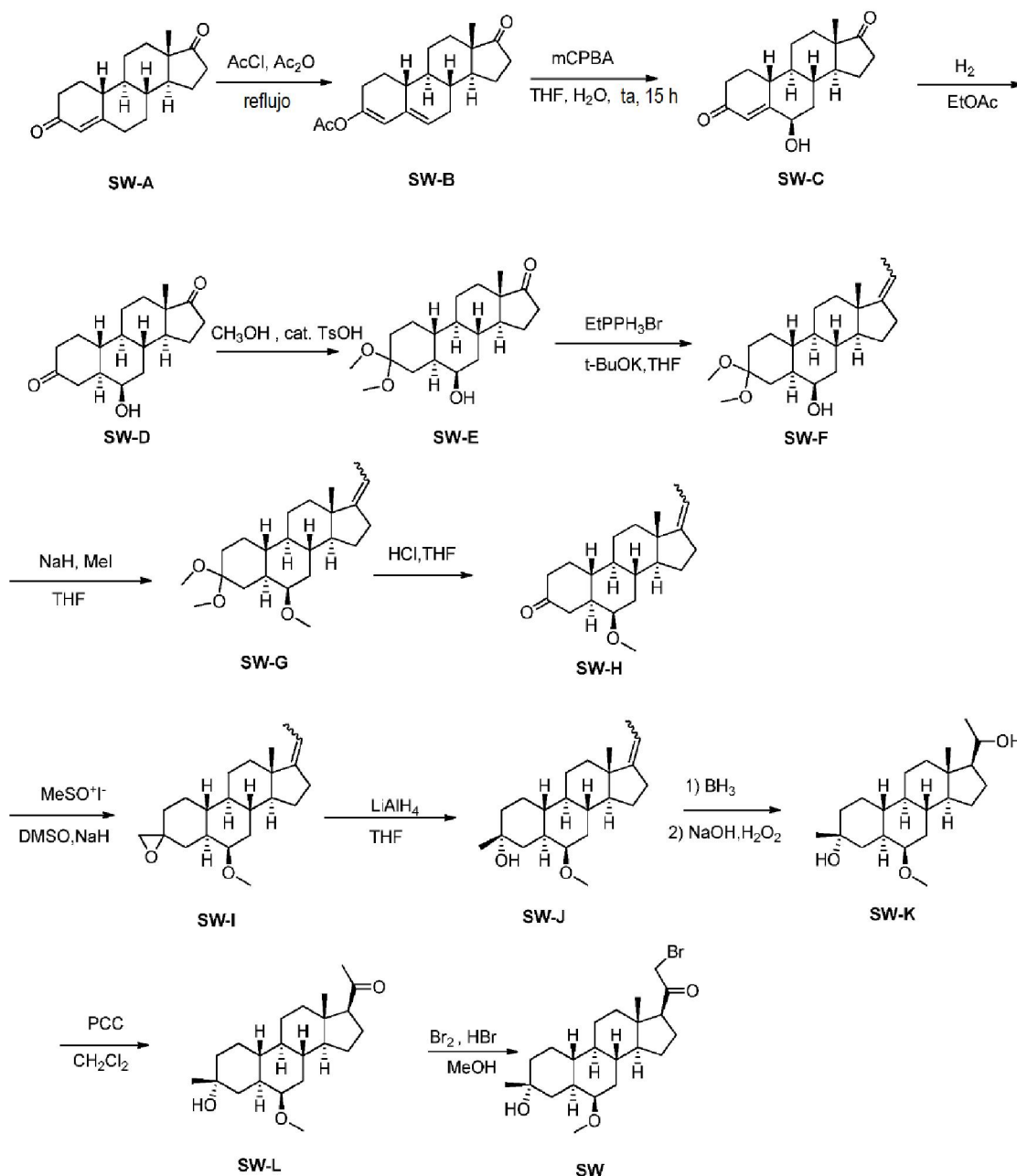


25

A una solución de SV (200 mg, 0.48 mmol) en 10 ml de DMF (5 ml) se añadió 4-metil-2H-1,2,3-triazol (80.02 mg, 0.96 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (199.63 mg, 1.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 17 °C durante 2 h. La solución resultante se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante sílica gel para dar una mezcla de 90 mg de SV-8/SV-9 y un subproducto (60 mg). La mezcla se dividió mediante purificación con SFC para dar SV-8 (38.8 mg, rendimiento: 29.84 %) y SV-9 (31.5 mg, rendimiento: 23.3 %) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H RMN}$  (SV-8): (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.347 (s, 1 H), 5.191-5.041 (q,  $J_1 = 17.6$  HMz,  $J_2 = 42.4$  HMz), 4.62-4.50 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 7H), 1.30-1.04 (m, 14H), 0.86-0.76 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).  $^1\text{H RMN}$  (SV-9): (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.488 (s, 1 H), 5.08-5.07 (m, 2H), 4.63-4.50 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 7H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.56-1.20 (m, 14H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.64 (s, 3H).

30

35 Ejemplo 58. Síntesis de SW e intermedios de SW.



5 Síntesis del compuesto SW-B. Se añadió SW-A (10 g, 36.7 mmol) a 50 ml de cloruro de acetilo y 50 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 5 h, se evaporó al vacío para proporcionar SW-B como el sólido blanquecino (10 g, 87 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5.78 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.4 (dd, 2H), 2.13 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

10 Síntesis del compuesto SW-C. A una solución de SW-B (10 g, 31.8 mmol) en 200 mL de THF y 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , se agregó mCPBA (11 g, 63.6 mmol) a 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se extrajo 500 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  saturado, 100 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío y luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 5: 1) para proporcionar SW-C como un sólido blanquecino (2.2 g, 24 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 5.92 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 0.95 (s, 3H).

15 Síntesis del compuesto SW-D. A una solución de SW-C (2 g, 6.94 mmol) en 50 ml de EtOAc, se añadió Pd/C 200 mg. La mezcla de reacción se hidrogenó en 1 atm  $\text{H}_2$  durante 15 h. Luego, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 1:2) para proporcionar SW-D como el sólido blanquecino (0.5 g, 25 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm), 3.84 (s, 1H), 2.62 (1H, t) 0.95 (s, 3H).

## ES 2 805 598 T3

Síntesis del compuesto SW-E. A una solución de SW-D (1 g, 3.4 mmol) en 100 ml de MeOH, se añadió TsOH 50 mg, se calentó hasta 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de EtOAc, se lavó con 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado, 100 ml de salmuera y se evaporó al vacío para proporcionar SW-E como el sólido blanquecino (1 g, 91 % de rendimiento).

Síntesis del compuesto SW-F. A una solución de bromuro de etiltripenilfosfonio (10.67 g, 28.84 mmol) en 30 ml de THF, se le añadió KOt-Bu (3.23 g, 28.80 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h. Se añadió SW-E (3.23 g, 9.6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se extrajo luego con 500 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo crudo resultante se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 3: 1) para proporcionar SW-F como el sólido blanquecino (2.17 g, rendimiento del 64 %).

Síntesis del compuesto SW-G. A una solución de SW-F (1 g, 2.9 mmol) en 50 ml de THF, se añadió NaH (2 g, 5.8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió 1 ml de Mel a la mezcla que luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 10: 1) para proporcionar SW-G como el sólido blanquecino (587 mg, 59 % de rendimiento).

Síntesis del compuesto SW-H. A una solución de SW-G (1 g, 2.8 mmol) en 20 ml de THF, se añadió HCl acuoso 2 M (2 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió luego con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 10: 1) para proporcionar SW-H como el sólido blanquecino (745 mg, 81 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.05-5.03 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.6 (1H, t), 0.87 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SW-I. A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (3.6 g, 16.5 mmol) en 5 ml de THF se añadió tert-butanolato de potasio (1.90 g, 16.5 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 1.5 h, se añadió gota a gota una suspensión de SW-H (1 g, 3.3 mmol) en 10 ml de THF. Después de otras 3 h, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con salmuera (100 ml x 3), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar SW-I como el sólido blanquecino (800 mg, 73 % de rendimiento). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

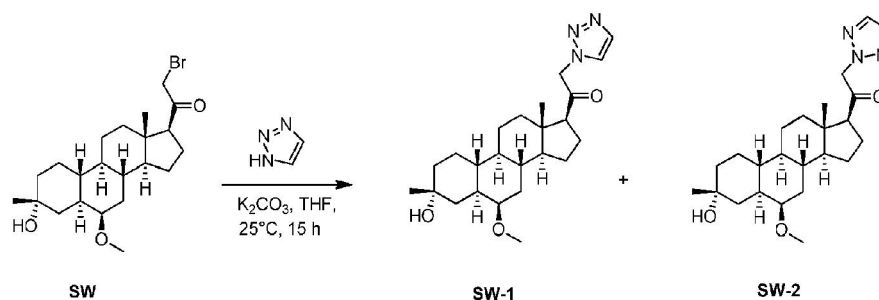
Síntesis del compuesto SW-J. A una solución de SW-I (150 mg, 0.45 mmol) en 10 ml de THF, se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (50 mg, 1.35 mmol), la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió luego con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (PE: EA = 3: 1) para proporcionar SW-J como el sólido blanquecino (108 mg, 72 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.12-5.10 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SW-K. A una solución de SW-J (100 mg, 0.3 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 ml; solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar SW-K como el sólido blanquecino (90 mg, 81 %). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SW-L. A una solución de SW-K (100 mg, 0.29 mmol) en 20 ml de DCM, se añadió PCC (190 mg, 0.87 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó al vacío, luego se purificó por cromatografía (PE: EtOAc = 3: 1) para proporcionar SW-L como el sólido blanquecino (52 mg, 51 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 3.26 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.61 (s, 3H).

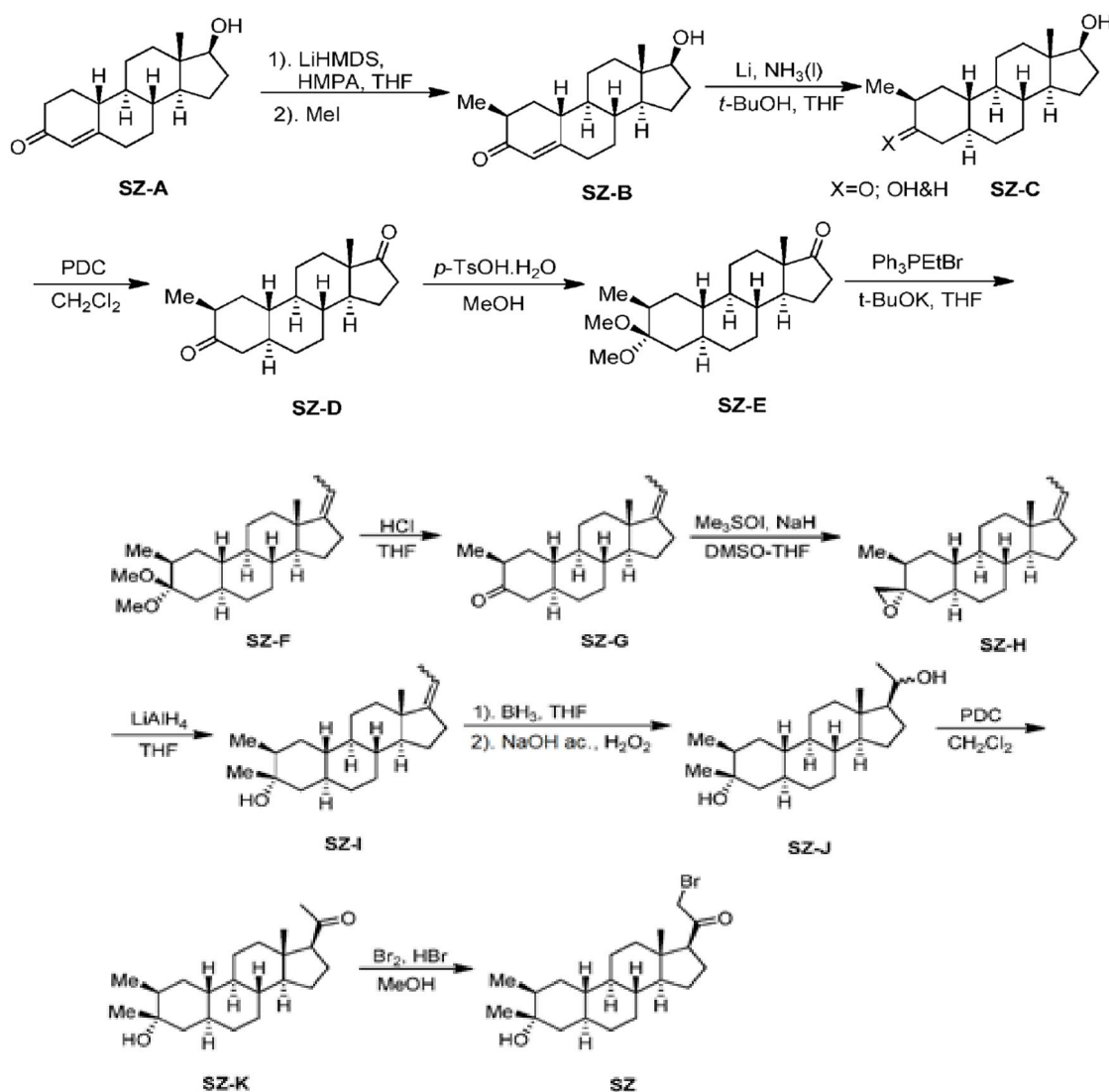
Síntesis del compuesto SW. A una solución de SW-L (40 mg, 0.11 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (150 mg, 0.33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto crudo SW como el sólido blanquecino (40 mg, 80 % de rendimiento). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 59. Síntesis de los compuestos SW-1 y SW-2.



A una suspensión de SW (40 mg, 0.09 mmol) en THF (5 ml) se añadió 1H-1,2,3-triazol (30 mg, 0.45 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 0.45 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La solución se diluyó luego con acetato de etilo (100 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó con HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SW-1 como un sólido blanquecino (10 mg, 26 % de rendimiento) y SW-2 como un sólido blanquecino (8 mg, 20 % de rendimiento). SW-1: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.27-5.24 (1H, AB), 5.17-5.13 (1H, AB), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.7 (1H, t), 1.23 (s, 3H), 0.65 (s, 3H). SW-2: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 7.68 (s, 2H), 5.28-5.25 (1H, AB), 5.23-5.20 (1H, AB), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.6 (1H, t), 1.24 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

Ejemplo 60. Síntesis de SZ e intermedios de SZ.



Síntesis del compuesto SZ-B. A una solución de compuesto SZ-A (500 mg, 1.82 mmol) en THF (18 ml) se le añadió LiHMDS (1.0 M en solución de THF, 4.00 ml, 4.00 mmol) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se añadió HMPA (0.69 ml, 4.00 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante otros 30 minutos. Luego se añadió yodometano (0.34 ml, 5.46 mmol). La solución se agitó adicionalmente a -78 °C durante 2 horas y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 ml). La mayor parte del solvente THF se eliminó al vacío. Luego, el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el producto crudo SZ-B (350 mg, 67 %) como un aceite espeso. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. SZ-B: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.74 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s).

Síntesis del compuesto SZ-C. Al amoníaco líquido (100 ml) se le añadió litio (687 mg, 99.0 mmol) a -78 °C. El líquido se tornó de color azul profundo. Luego, se añadió una solución de reactivo SZ-B (950 mg, 3.30 mmol) en t-BuOH (244 mg, 3.30 mmol) y THF (20 ml) a la solución de Li-amoniaco. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas. Luego se añadió NH<sub>4</sub>Cl sólido (7 g) para inactivar la reacción. La mezcla se cambió de azul profundo a blanco. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el amoniaco se evaporó en una campana durante la noche. Al residuo se le añadió agua (100 ml). La mezcla se acidificó por HCl concentrado a pH 6-7. Luego se añadió acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SZ-C se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis del compuesto SZ-D. A una solución de compuesto crudo SZ-C (980 mg, 3.40 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió dicromato de piridinio (PDC) (2.56 g, 6.80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de una almohadilla corta de celite. La celite se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). La solución combinada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 5: 1) para proporcionar el producto SZ-D (680 mg, 69 %) como un sólido blanquecino. SZ-D: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s).

Síntesis del compuesto SZ-E. A una solución del compuesto SZ-D (3.24 g, 11.24 mmol) en metanol anhidro (100 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (193 mg, 1.12 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml). La mayoría del solvente de metanol se eliminó al vacío. Luego, el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 15: 1, se añadió 0.1 % de NEt<sub>3</sub>) para proporcionar el producto SZ-E (1.76 g, 47 %) como un sólido blanquecino. Además, también se recuperó el compuesto de partida SZ-E (1.34 g). El rendimiento basado en el material de partida recuperado es del 93 %. SZ-E: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, d<sub>6</sub>-acetona) δ (ppm): 3.080 (3H, s), 3.076 (3H, s), 2.37 (1H, dd), 1.98 (1H, dd), 0.91 (3H, d), 0.85 (3H, s).

Síntesis del compuesto SZ-F. A una suspensión de bromuro de etiltripenilfosfonio (6.67 g, 17.96 mmol) en THF anhidro (25 ml) se añadió t-BuOK (2.01 g, 17.96 mmol). La solución se volvió de color rojo y luego se calentó a 70 °C durante 2 horas. Luego se añadió el compuesto SZ-E (2.00 g, 5.99 mmol) en una porción. La solución se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo SZ-F se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SZ-G: al producto crudo SZ-F (2.25 g, 6.50 mmol, cantidad teórica) en THF (50 ml) se añadió HCl 4 M (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 20: 1) para proporcionar el producto deseado SZ-G, 1.78 g (5.94 mmol, 91 % de rendimiento). SZ-G: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.13 (1H, qt), 1.66 (3H, dt), 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s).

Síntesis del compuesto SZ-H: A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (6.53 g, 29.70 mmol) en DMSO anhidro (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en peso, 1.19 mg, 29.70 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se añadió una solución de compuesto crudo SZ-G (2.05 g, contaminado con algo de PPh<sub>3</sub>, cantidad teórica, 1.78 g, 5.94 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con agua (2 x 100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo SZ-H se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SZ-I: a una solución de reactivo crudo SZ-H (cantidad teórica, 1.21 g, 3.85 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (731 mg, 19.25 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de EtOAc (5 ml) seguido de agua (5 ml). El sólido

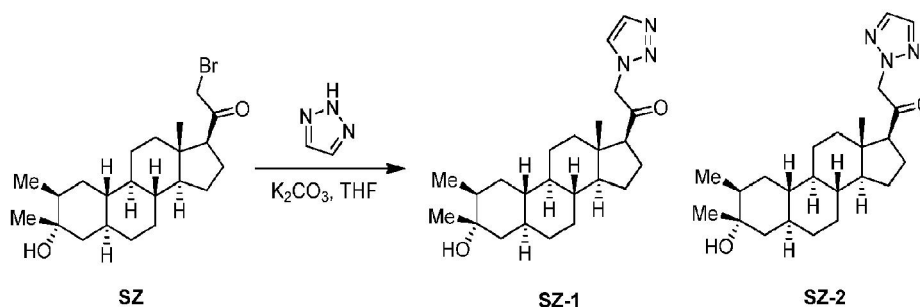
blanquecino se filtró y se lavó a fondo con EtOAc (5 x 100 ml). El filtrado combinado se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 15: 1) para proporcionar el producto SZ-I (560 mg, 1.78 mmol, rendimiento total en 2 etapas, 30 %) como un sólido blanquecino. SZ-I: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 5.11 (1H, qt), 2.05 (1H, s), 1.56 (3H, s), 1.17 (3H, s), 0.91 (3H, d), 0.88 (3H, s).

Síntesis del compuesto SZ-J. A una solución de reactivo SZ-I (320 mg, 1.013 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió BH<sub>3</sub>.THF (1.0 M, 5.07 ml, 5.065 mmol), esta solución se agitó a 25 °C durante la noche y luego la reacción se inactivó mediante la adición de agua (4 ml). Se añadió solución acuosa 2 M de NaOH (8 ml) seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo SZ-J se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SZ-K. A una solución de compuesto crudo SZ-J (320 mg, 1.013 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) en porciones (1.14 mg, 3.039 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante la noche. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de sílica gel y el sílica gel se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/EtOAc = 6: 1) para proporcionar el producto SZ-K (140 mg, 0.422 mmol, rendimiento 42 %, 2 etapas) como un sólido blanquecino. SZ-K: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC1<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.54 (1H, t), 2.12 (3H, s), 1.99 (1H, td), 1.82-1.86 (1H, m), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.61 (3H, s). SZ-K: <sup>13</sup>CRMN (100 MHz, CDC13) δ (ppm): 209.79, 71.09, 63.94, 55.87, 47.94, 47.78, 46.97, 44.35, 41.16, 40.20, 39.04, 37.93, 34.48, 33.13, 31.55, 30.91, 28.45, 25.80, 24.20, 22.73, 15.15, 13.43.

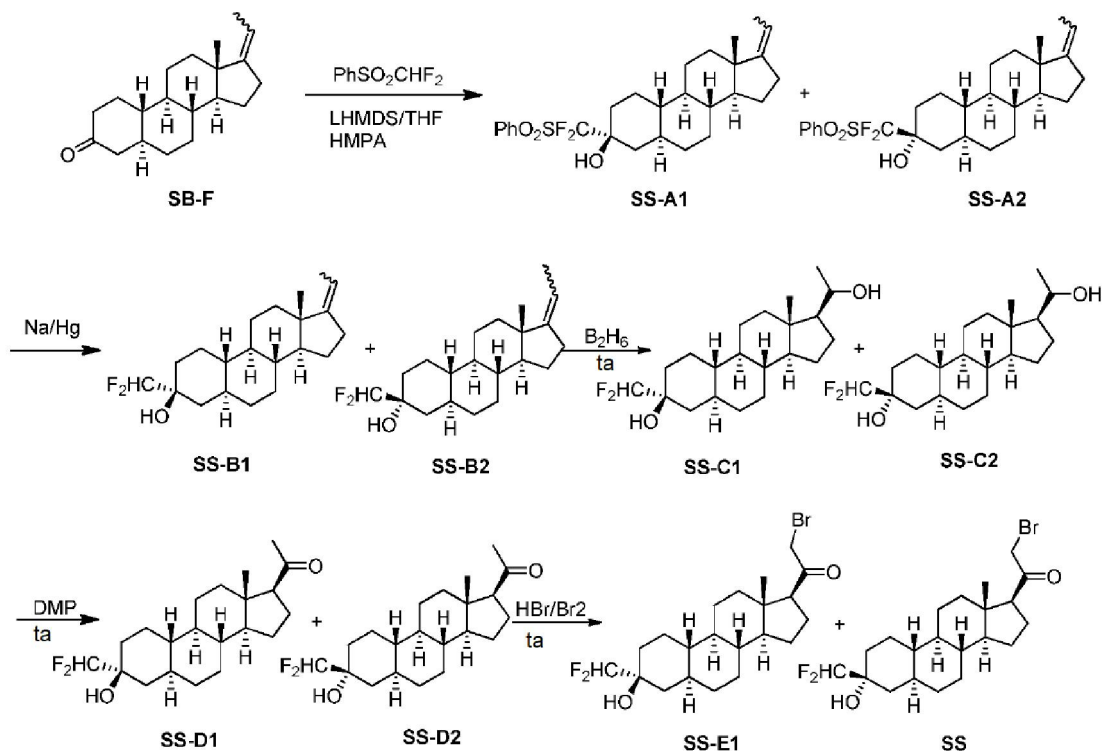
Síntesis del compuesto SZ. A una solución del compuesto SZ-K (100 mg, 0.301 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0.903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0.077 ml, 1.505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 2 horas. Luego la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SZ se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 61. Síntesis de los compuestos SZ-1 y SZ-2.



A una solución de compuesto crudo SZ (80 mg, 0.195 mmol) en THF anhidro (6 mL) se le añadió 1,2,3-triazol (40.4 mg, 0.585 mmol) seguido de carbonato de potasio (80.9 mg, 0.585 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante la noche. Luego, la solución se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el producto SZ-1 (15 mg, 19 %) y el producto SZ-2 (6 mg, 7.7 %) como un sólido blanquecino. SZ-1: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.28 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 2.66 (1H, t), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.68 (3H, s). SZ-2: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.69 (2H, s), 5.25 (1H, AB), 5.23 (1H, AB), 2.60 (1H, t), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.71 (3H, s).

Ejemplo 62. Síntesis de SS e intermedios de SS.



Síntesis del compuesto SS-A1 y SS-A2. A una solución de compuesto SB-F (800 mg, 2.79 mmol) y PhSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H (540 mg, 2.79 mmol) en THF (25 mL) y HMPA (0.5 mL) a -78 °C bajo N<sub>2</sub> se agregó LHMDs (4 mL, 1M en THF) gota a gota. Después de agitar a -78 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se extrajo con Et<sub>2</sub>O (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar la mezcla de compuesto SS-A1 y SS-A2 (650 mg). La mezcla se purificó adicionalmente por HPLC quiral para proporcionar el compuesto SS-A1 (250 mg, t = 3.29 min) y SS-A2 (230 mg, t = 3.89 min).

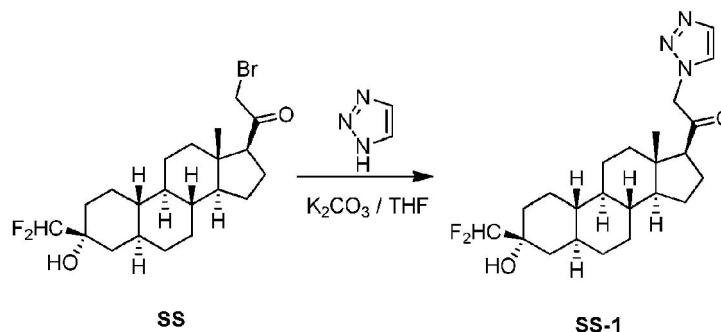
Síntesis del compuesto SS-B2. A una solución de compuesto SS-A2 (230 mg, 0.489 mmol) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> anhidro (150 mg) en metanol anhidro (5 ml) a -20 °C bajo N<sub>2</sub> se añadió amalgama de Na/Hg (700 mg). Después de agitar a -20 °C a 0 °C durante 1 h, la solución de metanol se decantó y el residuo sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O (5 x 3 ml). La fase orgánica combinada se eliminó al vacío y se añadieron 20 ml de salmuera, seguido de extracción con Et<sub>2</sub>O. La fase etérea combinada se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (PE/EA = 10/1) para dar el compuesto SS-B2 (120 mg, 73 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>), δ (ppm), 6.02-5.88 (t, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 0.92 (s, 3H).

Síntesis del compuesto SS-C<sub>2</sub>. A una solución del compuesto SS-B2 (120 mg, 0.355 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1.20 ml; solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (1 ml) seguido de una solución acuosa al 30 % de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.2 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto SS-C<sub>2</sub> (180 mg, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SS-D2. A una solución de compuesto SS-C<sub>2</sub> (180 mg, crudo) en 10 ml de diclorometano húmedo (el diclorometano se había agitado con varios mililitros de H<sub>2</sub>O y luego separado de la capa de agua) se añadió peryodinato de Dess-Martin (380 mg, 0.896 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 1: 5) para proporcionar el compuesto SS-D2 (70 mg, 55.7 % para dos etapas) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm), 5.90-5.61 (t, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 0.55 (s, 3H).

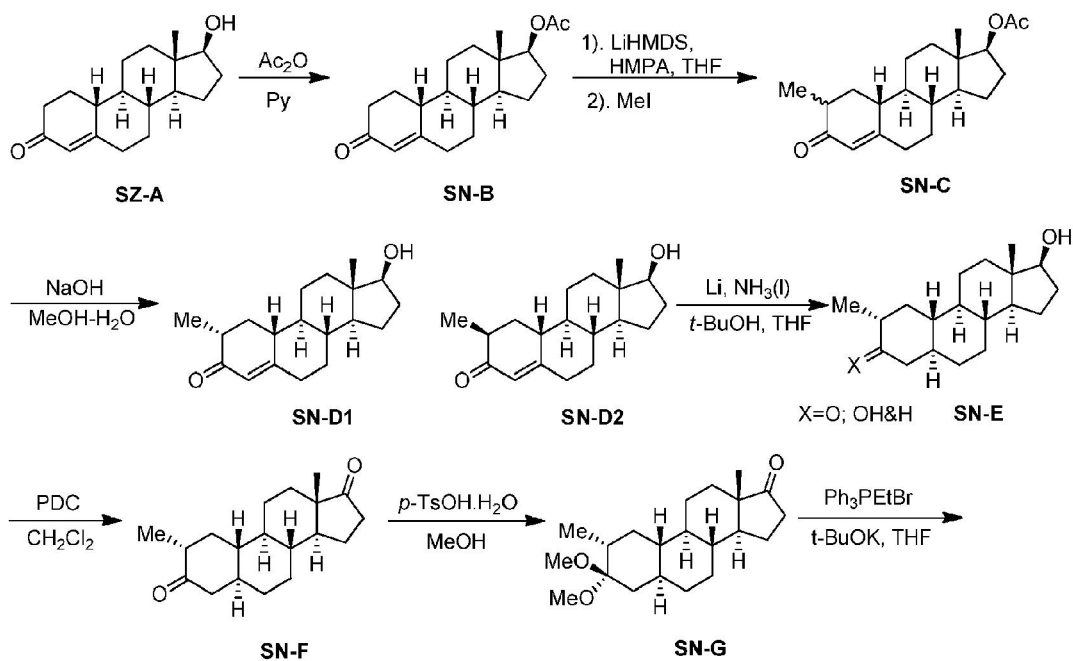
5 Síntesis del compuesto SS. A una solución del compuesto SS-D2 (50 mg, 0.14 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron 2 gotas de HBr (48 %) seguido de bromo (100 mg, 0.62 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto SS (72 mg, crudo). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

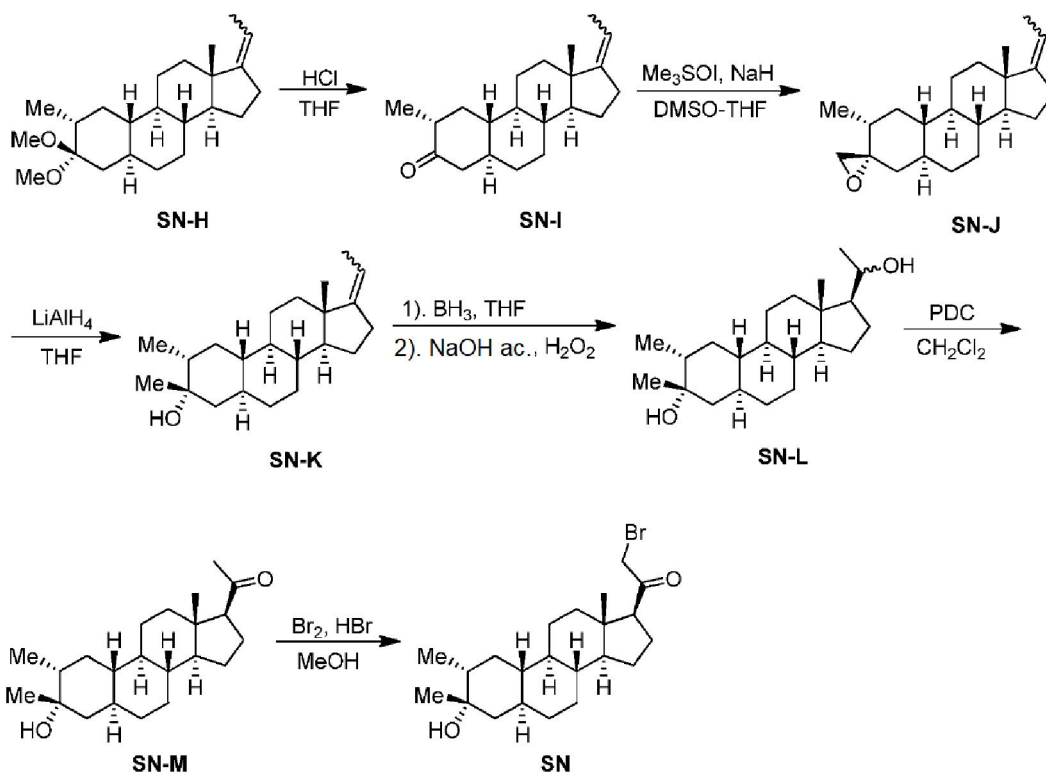
Ejemplo 63. Síntesis del compuesto SS-1.



10 A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (126 mg, 0.92 mmol) en THF (10 ml) se añadió 1,2,3-1H-triazol (22.4 mg, 0.92 mmol) y compuesto SS (200 mg, 0.46 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 h, la mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar SS-1 como un sólido blanquecino (53.8 mg, 0.13 mmol, 27.7 %). SS-1: <sup>1</sup>HMRN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 5.82 (t, 1H), 5.25 (AB, 1H), 5.13 (AB, 1H), 2.65 (t, 1H), 0.69 (s, 3H). LCMS: Rt = 2.01 min. m/z = 422.3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 64. Síntesis de SN e intermedios de SN.





5 Síntesis del compuesto SN-B. A una solución de reactivo SN-A (10.0 g, 36.44 mmol) en piridina (30 ml) se añadió anhídrido acético (5.0 ml, 52.89 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Luego la solución se vertió en agua con hielo (200 ml). El precipitado blanco se filtró y se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución resultante se lavó con solución saturada de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (2 × 200 mL) para eliminar la piridina residual. La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 4: 1) para proporcionar el producto SN-B (11.125 g, 35.16 mmol, Rendimiento = 96 %) como un sólido blanquecino. SN-B: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.83 (1H, s), 4.62 (1H, dd), 2.05 (3H, s), 0.86 (3H, s).

15 Síntesis del compuesto SN-C. A una solución de reactivo SN-B (4.68 g, 14.79 mmol) en THF (150 ml) se añadió LiHMDS (1.0 M en solución de THF, 17.74 ml, 17.74 mmol) a -78 °C. La solución se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se añadió HMPA (3.09 ml, 17.74 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante otros 30 minutos. Luego se añadió yodometano (2.76 ml, 44.37 mmol). La solución se agitó adicionalmente a -78 °C durante 2 horas y se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mayor parte del solvente THF se eliminó al vacío. Luego, el residuo se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 × 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio. La eliminación del solvente al vacío proporcionó el producto crudo SN-C (4.50 g, 13.62 mmol, rendimiento = 92 %) como un aceite espeso. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. SN-C: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.75 (1H, s), 4.62 (1H, t), 2.05 (3H, s), 1.10 (3H, d), 0.86 (3H, s).

25 Síntesis del compuesto SN-D1 y SN-D2. A una solución de reactivo crudo SN-C (11.62 g, 35.16 mmol, cantidad teórica) en metanol (100 ml) y agua (20 ml) se añadió hidróxido de sodio (2.81 g, 70.32 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante 1 hora. Luego, la mayoría del solvente de metanol se eliminó al vacío. La solución residual se acidificó con HCl 2 M a pH 5-6. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 5: 1) para proporcionar el producto puro SN-D1 (2.354 g, 8.162 mmol, Rendimiento = 23 %) y el producto puro SN-D2 (5.306 g, 18.40 mmol, Rendimiento = 50 %) como un sólido blanquecino. SN-D1: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.81 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s). SN-D2: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.74 (1H, s), 3.67 (1H, t), 1.11 (3H, d), 0.81 (3H, s).

35 Síntesis del compuesto SN-E. Al amoníaco líquido (200 ml) se le añadió litio (1.80 g, 260 mmol) a -78 °C. El líquido luego se tornó de azul profundo. Luego, se añadió una solución de reactivo SN-D1 (3.0 g, 10.40 mmol) en t-BuOH (1.0 mL, 10.40 mmol) y THF (100 mL) a la solución de Li-amoniaco. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas. Luego

se añadió NH<sub>4</sub>Cl sólido (20 g) para inactivar la reacción. La mezcla se cambió de azul profundo a blanco. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el amoníaco se evaporó en una campana durante la noche. Al residuo se le añadió agua (300 ml). La mezcla se acidificó por HCl concentrado a pH 6-7. Luego se añadió acetato de etilo (300 ml). La capa acuosa separada se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SN-E se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Síntesis del compuesto SN-F. A una solución de reactivo crudo SN-E (1.749 g, 6.022 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) (3.398 g, 9.033 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de una almohadilla corta de celite. La celite se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). La solución combinada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 5: 1) para proporcionar el producto SN-F (1.298 g, 4.50 mmol, Rendimiento = 75 %) como un sólido blanquecino. SN-F: <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s).

Síntesis del compuesto SN-G. A una solución de reactivo SN-F (1.948 g, 6.754 mmol) en metanol anhidro (50 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (128 mg, 0.6754 mmol). La solución se calentó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 ml). La mayoría del solvente de metanol se eliminó al vacío. Luego, el residuo se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1, se añadió 0.1 % de NEt<sub>3</sub>) para proporcionar el producto SN-G (652 mg, 1.949 mmol, Rendimiento = 29 %) como un sólido blanquecino. Adicionalmente, también se recuperó material de partida (1.338 g). Por lo tanto, el rendimiento basado en el material de partida recuperado es del 92 %. SN-G: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, d<sub>6</sub>-acetona) δ (ppm): 3.079 (3H, s), 3.075 (3H, s), 2.38 (1H, dd), 1.98 (1H, dd), 0.91 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.85 (3H, s).

Síntesis del compuesto SN-H. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (8.795 g, 23.69 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió t-BuOK (2.658 g, 23.69 mmol). La solución se volvió de color rojizo y se calentó a 70 °C durante 2 horas. Luego se añadió el reactivo SN-G (1.642 g, 4.909 mmol) en una porción. La solución se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo SN-H se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SN-I. Al producto crudo SN-H (1.702 g, 4.909 mmol, cantidad teórica) en THF (30 ml) se le añadió HCl 2 M (3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 100: 3) para proporcionar el producto crudo SN-I (1.746 g) como un sólido blanquecino que estaba contaminado con algo de PPh<sub>3</sub> inseparable. A juzgar por la integración del espectro <sup>1</sup>HRMN, la relación del producto deseado a PPh<sub>3</sub> es 3:1, por lo que la cantidad de producto deseado SN-I es 1.354 g (4.506 mmol), el rendimiento es del 92 %. SN-I: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.13 (1H, qt), 1.66 (3H, dt), 1.02 (3H, d), 0.91 (3H, s).

Síntesis del compuesto SN-J. A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (5.213 g, 23.69 mmol) en DMSO anhidro (30 ml) se añadió hidruro de sodio (60 % en peso, 948 mg, 23.69 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se añadió una solución de reactivo crudo (1.746 g, contaminado con algo de PPh<sub>3</sub> residual, cantidad teórica, 1.354 g, 4.506 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la solución resultante se lavó con agua (2 x 100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo SN-J se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

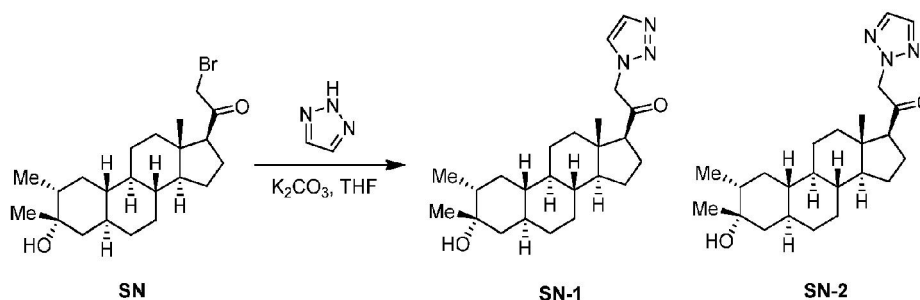
Síntesis del compuesto SN-K. A una solución de reactivo crudo SN-J (cantidad teórica, 1.417 g, 4.506 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (342 mg, 9.012 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (5 ml) seguido de agua (5 ml). El sólido blanquecino se filtró y se lavó a fondo con acetato de etilo (5 x 100 ml). El filtrado combinado se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 20: 1) para proporcionar el producto SN-K (458 mg, 1.447 mmol, rendimiento total en 2 etapas = 32 %) como un sólido blanquecino.

Síntesis del compuesto SN-L. A una solución de reactivo SN-K (458 mg, 1.447 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió BH<sub>3</sub>.THF (1.0 M, 7.23 ml, 7.23 mmol), la solución se agitó a 25 °C durante la noche. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml). Se añadió solución de NaOH 2 M (10 ml) seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SN-M. A una solución de reactivo crudo SN-L (484 mg, 1.447 mmol, cantidad teórica) en diclorometano (40 ml) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) en porciones (1633 mg, 4.341 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante la noche. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de sílica gel y el sílica gel se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 8: 1) para proporcionar el producto SN-M (305 mg, 0.917 mmol, Rendimiento = 63 % (2 etapas)) como un sólido blanquecino. SN-L: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 2.54 (1H, t), 2.12-2.19 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.99 (1H, td), 1.80-1.86 (1H, m), 1.17 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.61 (3H, s). SN-M: <sup>13</sup>CRMN (100 MHz, CDC13) δ(ppm): 209.75, 71.09, 63.96, 55.89, 47.96, 47.80, 47.00, 44.35, 41.19, 40.22, 39.05, 37.95, 34.49, 33.14, 31.54, 30.92, 28.46, 25.82, 24.22, 22.76, 15.14, 13.45.

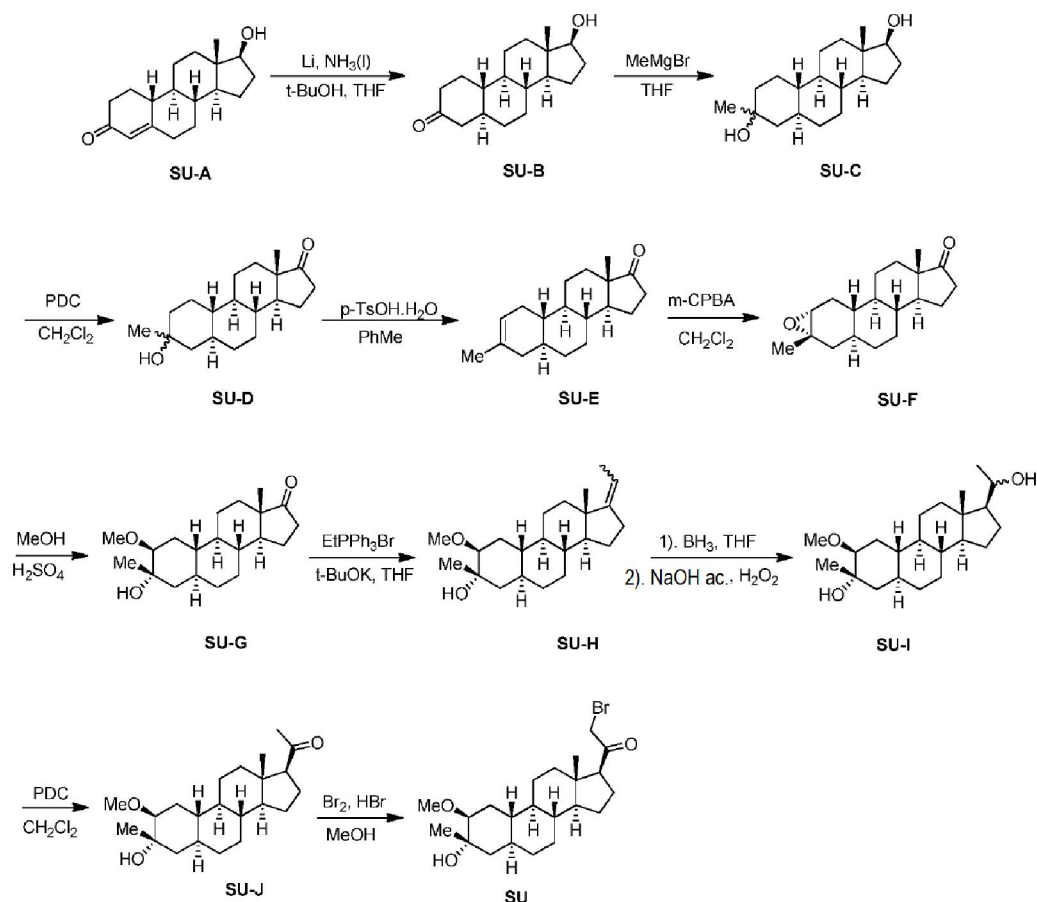
Síntesis del compuesto SN. A una solución de reactivo SN-M (100 mg, 0.301 mmol) en metanol (10 ml) se añadió ácido bromhídrico al 48 % (152 mg, 0.903 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0.077 ml, 1.505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1.5 horas. Luego la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SN se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 65. Síntesis de los compuestos SN-1 y SN-2.



A una solución de reactivo crudo SN (124 mg, 0.301 mmol) en THF anhidro (6 ml) se le añadió 1,2,3-triazol (31 mg, 0.45 mmol) seguido de carbonato de potasio (62 mg, 0.45 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante la noche. Luego la solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el producto SN-1 (21 mg, 0.0526 mmol, rendimiento = 17 %) y el producto SN-2 (16 mg, 0.0400 mmol, rendimiento = 13 %) como un sólido blanquecino. SN-1: HNMR (400 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.76 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.20 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 2.66 (1H, t), 2.21 (1H, dd), 1.18 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.68 (3H, s). SN-2: <sup>1</sup>HRMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.69 (2H, s), 5.27 (1H, AB), 5.23 (1H, AB), 2.60 (1H, t), 2.20 (1H, dd), 1.17 (3H, s), 0.92 (3H, d), 0.71 (3H, s).

Ejemplo 66. Síntesis de SU e intermedios de SU.



5 Síntesis del compuesto SU-B. A  $\text{NH}_3$  (líquido, 2.0 l) se le añadió litio (7.0 g, 1 mol) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de que el líquido se tornó de color azul profundo, se añadió gota a gota una solución del compuesto SU-A (27.0 g, 100 mmol) en  $\text{t-BuOH}$  (7.4 g, 100 mmol) y  $\text{THF}$  (20 ml). La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Luego se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido (50 g) para inactivar la reacción. La mezcla se tornó de azul profundo a blanco. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el amoníaco se evaporó durante la noche. El residuo se disolvió en  $\text{HCl}$  acuoso 0.5 N (50 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea ( $\text{PE/EtOAc} = 4:1$ ) para obtener el producto SU-B (18.98 g, 68.7 %) como un sólido blanquecino. SU-B:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.66 (1H, t,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 2.29-2.27 (2H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.83-1.81 (2H, m), 1.50 (1H, s), 0.77 (3H, s).

15 Síntesis del compuesto SU-C. Se disolvió una muestra de 19.0 g de compuesto SU-B (68.84 mmol) en 50 ml de  $\text{THF}$  a  $0^\circ\text{C}$ . Luego se añadieron 70 ml de  $\text{MeMgBr}$  en  $\text{THF}$  (3 M) gota a gota en 30 minutos. La reacción se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$  durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo blanco se purificó por cromatografía instantánea en columna ( $\text{PE/EtOAc} = 5:1$ ) para dar el producto SU-C (19.0 g, 94 %) como un sólido blanquecino. SU-C:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.78 (1H, br), 5.36 (1H, t), 3.67 (1H, t), 1.73 (3H, s), 0.77 (3H, s)

25 Síntesis del compuesto SU-D. A una solución de compuesto SU-C (19.0 g, 65.07 mmol) en diclorometano (100 mL) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) (48.9 g, 130.14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de una almohadilla corta de celite. La celite se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). La solución combinada de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente:  $\text{PE/EtOAc} = 5:1$ ) para proporcionar el producto SU-D (10.0 g, 53 %) como un sólido blanquecino. SU-D:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (1H, dd), 2.07 (1H, m), 1.21 (3H, s), 0.87 (3H, s).

30 Síntesis del compuesto SU-E. A una solución del compuesto SU-D (5.0 g, 17.2 mmol) en tolueno anhidro (100 mL) se le añadió al ácido p-toluenosulfónico en sílica gel (80 g), la mezcla se agitó bajo  $45^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Los bi-productos

insolubles se eliminaron del sílica gel mediante elución con PE/EtOAc (10/1). El producto crudo SU-E (3.20 g, 11.75 mmol) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Síntesis del compuesto SU-F: A una solución del compuesto SU-E (3.20 g, 11.75 mmol) en 10 ml de diclorometano anhidro se le añadió mCPBA (4.04 g, 23.50 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo luego con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la capa orgánica combinada se lavó dos veces con NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto crudo SU-F se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Síntesis del compuesto SU-G. A una solución del compuesto SU-F (11.75 mmol) en metanol se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se extrajo luego con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (PE/EtOAc = 10: 1) para proporcionar el compuesto SU-G (3.30 g, 10.30 mmol, Rendimiento = 87 % para dos etapas) como un sólido blanquecino.

15 Síntesis del compuesto SU-H. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (11.52 g, 31.0 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió t-BuOK (3.48 g, 31.0 mmol). La solución se tornó rojiza y se calentó a 70 °C durante 3 horas. Luego se añadió el compuesto SU-G (3.30 g, 10.30 mmol) en una porción. La solución de reacción se calentó a 70 °C durante la noche, luego se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo SU-H (1.90 g) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

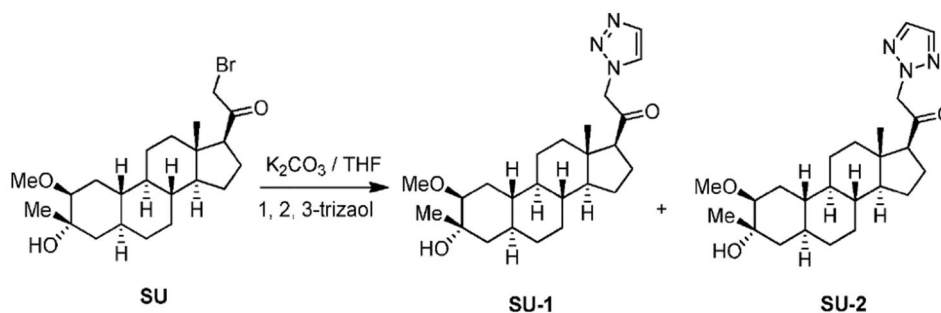
20 Síntesis del compuesto SU-I. A una solución de compuesto SU-H (1.90 g, 5.72 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió BH<sub>3</sub>-THF (18 ml de solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (12 ml) seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (20 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con EA (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10 % (50 ml), salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto crudo SU-I (1.86 g, 5.31 mmol). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Síntesis del compuesto SU-J. A una solución de compuesto crudo SU-I (1.86 g, 5.31 mmol) en diclorometano (50 mL) se le añadió dicromato de piridinio (PDC) en porciones (3.98 g, 10.62 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante la noche. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de sílica gel y el sílica gel se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: PE/EtOAc = 10: 1) para proporcionar el producto SU-J (1.20 g, 3.45 mmol, 65 %) como un sólido blanquecino.

SU-J: <sup>1</sup>H<sup>RMN</sup> (500 MHz, CDC13) δ(ppm): 3.33 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.53 (1H, t), 2.12 (3H, s), 1.26 (3H, s), 0.62 (3H, s)

40 Síntesis del compuesto SU. A una solución de reactivo SU-J (100 mg, 0.287 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió 48 % de HBr (152 mg, 0.903 mmol) seguido de bromo (0.08 mL, 1.505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1.5 horas. Luego la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SU se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

45 Ejemplo 67. Síntesis de SU-1 y SU-2.

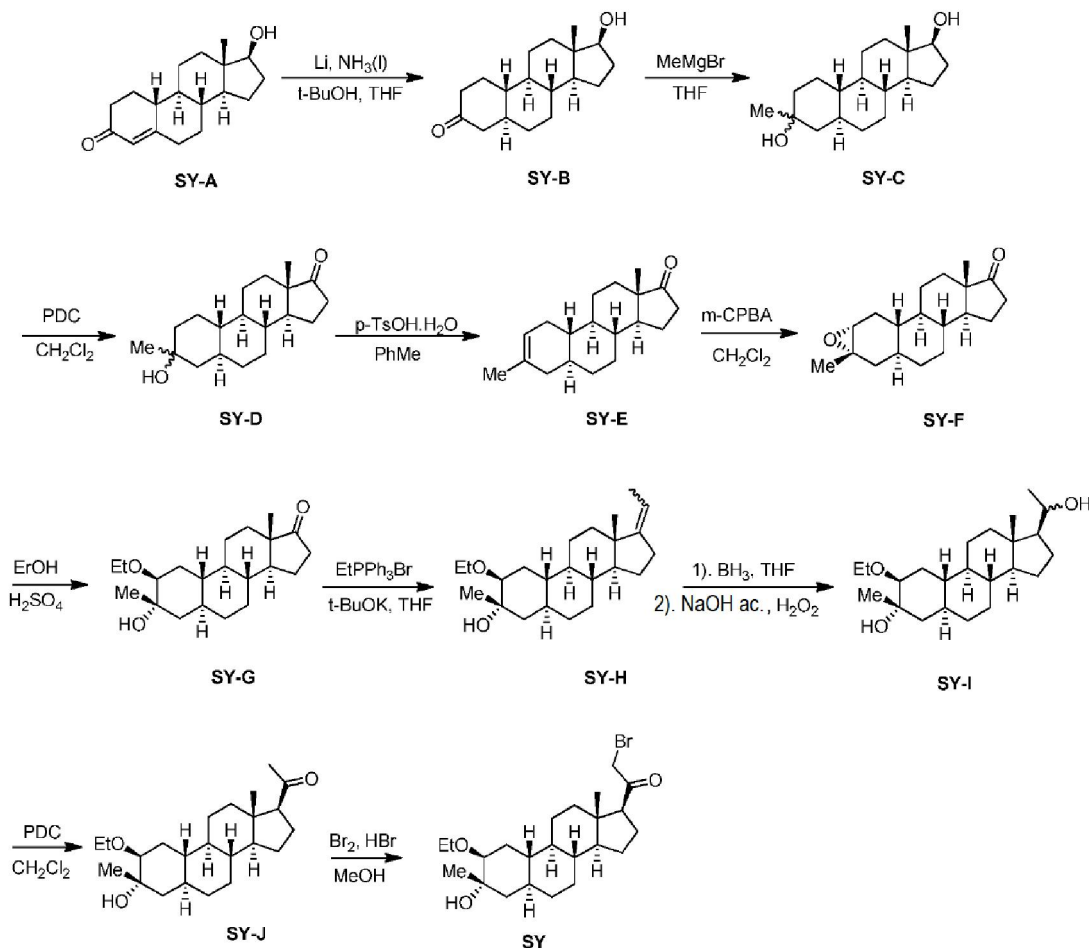


50 A una solución de compuesto crudo SU (100 mg, 0.243 mmol) en THF anhidro (6 mL) se le añadió 1,2,3-triazol (34 mg, 0.50 mmol) seguido de carbonato de potasio (70 mg, 0.50 mmol). La solución se calentó a 50 °C durante la noche. Luego, la solución se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa

para proporcionar el producto SU-1 (35 mg, 0.084 mmol, Rendimiento = 34 %) y el producto SU-2 (20 mg, 0.048 mmol, 20 %) como un sólido blanquecino. SU-1:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (1H, s), 7.65 (1H, s), 5.27 (1H, AB), 5.14 (1H, AB), 3.34 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.65 (1H, t), 1.24 (3H, s), 0.68 (3H, s). SU-2:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.68 (2H, s), 5.26 (1H, AB), 5.22 (1H, AB), 3.33 (3H, s), 3.04 (1H, s), 2.59 (1H, t), 1.24 (3H, s), 0.72 (3H, s).

5

Ejemplo 68. Síntesis de SY e intermedios de SY.



10 Síntesis del compuesto SY-B. A  $\text{NH}_3$  (líquido, 2.0 l) se le añadió litio (7.0 g, 1 mol) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de que el líquido se tornó en un azul profundo, se añadió gota a gota una solución de reactivo SY-A (27.0 g, 100 mmol) en  $t\text{-BuOH}$  (7.4 g, 100 mmol) y  $\text{THF}$  (20 ml). La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 4 horas, luego se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido (50 g) para inactivar la reacción. La mezcla luego pasó de azul profundo a blanco. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el amoniaco se evaporó en una campana extractora durante la noche. El residuo se disolvió en  $\text{HCl}$  0.5 N (50 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (PE/EA = 4: 1) para obtener el producto SY-B (18.98 g, 68.76 mmol, Rendimiento = 68.7 %) como un sólido blanquecino. SY-B:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.66 (1H, t), 2.29-2.27 (2H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.83-1.81 (2H, m), 1.50 (1H, s), 0.77 (3H, s).

20 Síntesis del compuesto SY-C. Se disolvieron 19.0 g de compuesto SY-B (68.84 mmol) en 50 ml de  $\text{THF}$  a  $0^\circ\text{C}$ . Luego se añadieron 70 ml de  $\text{MeMgBr}$  en  $\text{THF}$  (3 M) gota a gota durante 30 minutos, luego la reacción se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$  durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EA (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo blanco se purificó por cromatografía instantánea en columna (PE/EA = 5: 1) para obtener el producto SY-C (19.0 g, 65.07 mmol de rendimiento = 94 %) como un sólido blanquecino. SY-C:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.78 (1H, br), 5.36 (1H, t), 3.67 (1H, t), 1.73 (3H, s), 0.77 (3H, s).

30 Síntesis del compuesto SY-D. A una solución de reactivo SY-C (19.0 g, 65.07 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió dicromato de piridinio (PDC) (48.9 g, 130.14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. La solución se filtró a través de una almohadilla corta de celite. La celite se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). La solución combinada de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: PE/EA = 5: 1) para proporcionar el producto SY-D (10.0 g, 34.48 mmol, rendimiento = 53 %) como un sólido blanquecino. SY-D:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (1H, dd), 2.07 (1H, m), 1.21 (3H, s), 0.87 (3H, s).

Síntesis del compuesto SY-E. A una solución de reactivo SY-D (5.0 g, 17.2 mmol) en tolueno anhidro (100 ml) se añadió rápidamente al ácido p-toluenosulfónico en sílica gel (80 g), la mezcla se agitó a 45 °C durante 1 hora. El producto se eliminó del sílica gel por elución con (PE/EA = 30: 1). El producto crudo SY-E (3.20 g, 11.75 mmol) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SY-F. A una solución de SY-E (3.20 g, 11.75 mmol) en 10 ml de diclorometano anhidro se añadió mCPBA (4.04 g, 23.50 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se extrajo luego con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100 ml), y la capa orgánica combinada se lavó dos veces con  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El producto crudo SY-E se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SY-G. A una solución de SY-F (900 mg, 3.12 mmol) en etanol (50 ml) se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (0.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas hasta temperatura ambiente. Tan pronto como la TLC indicó la conversión completa, la solución se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (PE/EA = 10: 1) para proporcionar el compuesto SY-G (600 mg, 1.80 mmol, Rendimiento = 57.6 % para dos etapas) como un sólido blanquecino.

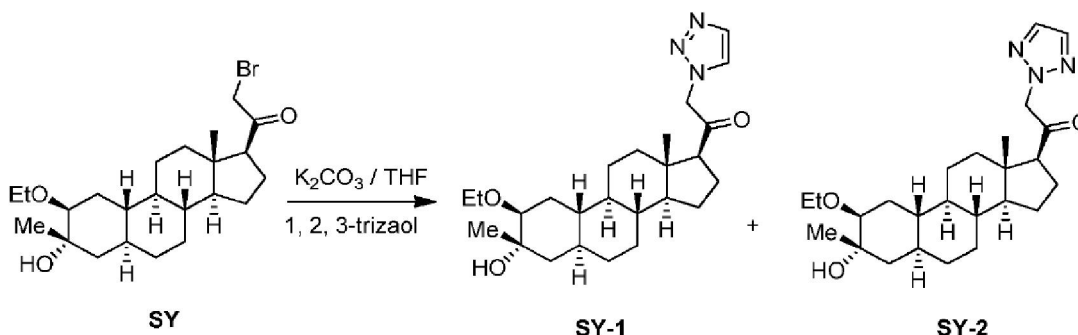
Síntesis del compuesto SY-H. A una solución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (1.99 g, 5.96 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió t-BuOK (500 mg, 4.48 mmol). La solución se tornó rojiza y se calentó a 70 °C durante 3 horas. Luego se añadió el reactivo SY-G 600 mg, 1.79 mmol) en una porción. La solución se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la solución resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1) para proporcionar el producto SY-H (1.55 g, 4.48 mmol, 75.2 %) como un sólido blanquecino.

Síntesis del compuesto SY-I. A una solución del compuesto SY-H (1.20 g, 3.47 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (18 ml de solución 1.0 M en THF). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se inactivó lentamente con NaOH acuoso al 10 % (10 ml) seguido de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 % (15 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con EA (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso al 10 % (50 ml), salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto crudo SY-I (1.12 g). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto SY-J. A una solución de reactivo crudo SY-I (1.12 g, 3.08 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió dicromato de piridinio (PDC) en porciones (3.32 g, 6.16 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 25 °C durante la noche, luego la mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de sílica gel y el sílica gel se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). Todo el filtrado se combinó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: PE/EA = 10: 1) para proporcionar el producto SY-J (0.95 g, 2.62 mmol, Rendimiento = 85.1 %) como un sólido blanquecino. SY-J:  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.59 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.53 (1H, t), 2.14 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.17 (3H, t), 0.62 (3H, s).

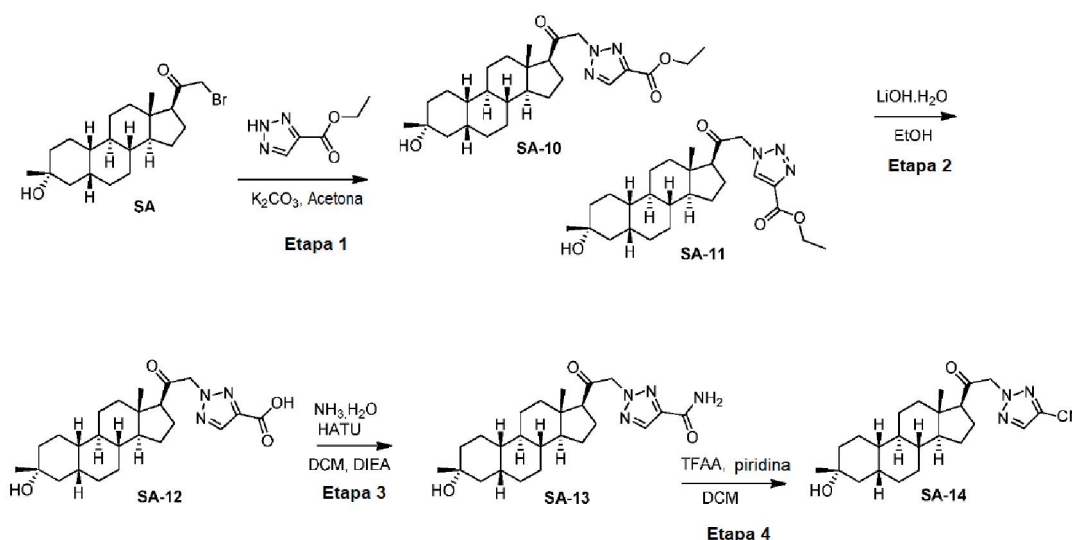
Síntesis del compuesto SY. A una solución de reactivo SY-J (80 mg, 0.221 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió ácido bromhídrico al 48 % (148 mg, 0.884 mmol) seguido de bromo (241 mg, 0.077 ml, 1.505 mmol). La solución se calentó a 25 °C durante 1.5 horas, luego la mezcla se vertió en agua enfriada (50 ml). El sólido resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo SY se usó directamente sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 69. Síntesis de los compuestos SY-1 y SY-2.



5 A una solución del compuesto SY (110 mg, crudo) en THF seco (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (100 mg) y 0.3 ml de 1H-1,2,3-triazol. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante dos días, y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título SY-1 (23 mg, rendimiento = 21 %) y SY-2 (9 mg, rendimiento = 8 %) como un sólido blanquecino. SY-1: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.77 (1H, s), 7.66 (1H, s), 5.27 (1H, AB), 5.13 (1H, AB), 3.61-3.57 (1H, m), 3.38-3.34 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.64 (1H), 1.23 (3H, s), 1.16 (3H, t), 0.68 (3H, s). SY-2: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDC13) δ (ppm): 7.68 (2H, s), 5.26 (1H, AB), 5.21 (1H, AB), 3.61-3.57 (1H, m), 3.38-3.34 (1H, m), 3.12 (1H, s), 2.59 (1H, t), 2.08-1.97 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.16 (3H, t), 0.72 (3H, s).

Ejemplo 70. Síntesis de los compuestos SA-10, SA-11, SA-12, SA-13 y SA-14.



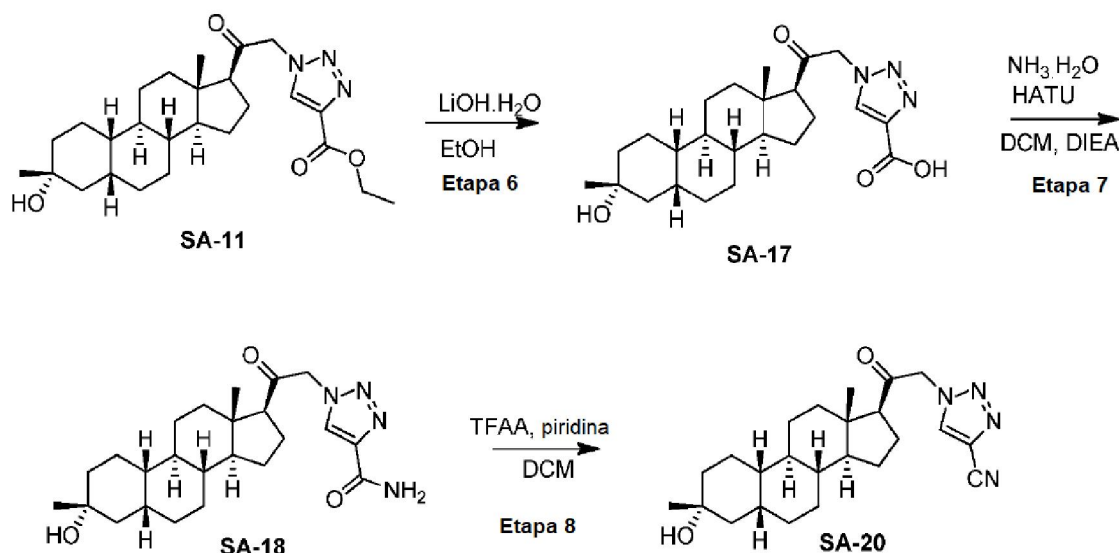
15  
20 Etapa 1. A una solución de SA (4.3 g, 10.8 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.98 g, 21.6 mmol) y 2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (2.28 g, 16.2 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La TLC mostró que el material de partida desapareció. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y luego se extrajo con EA (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (sílica gel de malla 100-200, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a EA) para proporcionar SA-10 (2.6 g, pureza: 95 %, rendimiento: 50 %, 54 mg para el suministro) como un sólido blanco y SA-11 (1.5 g, Pureza: 95 %, Rendimiento: 28.7 %, 21 mg para el suministro) como un sólido de color amarillo claro. SA-10: <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> Bruker\_P\_400MHz δ 8.11 (s, 1H), 5.35-5.22 (m, 2H), 4.43 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.91-1.60 (m, 7H), 1.50-1.23 (m, 18H), 1.18-1.04 (m, 3H), 0.71 (s, 3H). LCMS Rt = 1.081 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza 98.95 %, MS ESI calculado. Para C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M-H<sub>2</sub>O-H]<sup>+</sup> 440, encontrado 440. SA-11: <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> Bruker\_P\_400MHz δ 8.17 (s, 1H), 5.33-5.12 (m, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 10H), 1.37-1.21 (m, 8H), 1.18-1.02 (m, 3H), 0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1.000 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza 96.6 %, MS ESI calculado. Para C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M-H<sub>2</sub>O-H]<sup>+</sup> 440, encontrado 440.

Etapa 2. A una solución de SA-10 (300 mg, 655  $\mu\text{mol}$ ) en EtOH (8 ml) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (137 mg, 3.27 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (20 ml) y se acidificó con HCl (2 M) a pH 3-4, se extrajo con EA (50 ml\*2). La capa orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl-ACN al 0.05 %) para proporcionar SA-12 (90 mg, pureza: 100 %, rendimiento: 32 %, 28 mg para suministro) y un subproducto (13 mg, pureza: 100 %, Rendimiento: 4.62 %) como un sólido blanco. SA-12: <sup>1</sup>H RMN DMSO Bruker\_P\_400MHz  $\delta$  8.24 (s, 1H), 5.76-5.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.05 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.76-1.59 (m, 8H), 1.49-1.23 (m, 10H), 1.16-1.04 (m, 8H), 0.61 (s, 3H). LCMS Rt = 0.913 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza 96.6 %, MS ESI calculado. Para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 452, encontrado 452.

Etapa 3. A una solución de SA-12 (300 mg, 698  $\mu\text{mol}$ ) en DCM (15 ml) se le añadió HATU (395 mg, 1.04 mmol), DIEA (224 mg, 1.74 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 minutos. Se añadió a la solución el hidrato de amoníaco (0.3 ml, 26 % en agua). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl-ACN al 0.05 %) para proporcionar SA-13 (120 mg, pureza: 100 %, rendimiento: 40.1 %) como un sólido blanco. SA-13: <sup>1</sup>H RMN DMSO Bruker\_A\_400MHz  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.63-5.33 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.78-0.94 (m, 25H), 0.60 (s, 3H). LCMS Rt = 0.878 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza 100 %, MS ESI calculado. Para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M-H<sub>2</sub>O-H]<sup>+</sup> 411, encontrado 411.

Etapa 4. A una solución de SA-13 (82 mg, 191  $\mu\text{mol}$ ) en DCM (4 ml) se le añadió TFAA (120 mg, 573  $\mu\text{mol}$ ), piridina (60.3 mg, 764  $\mu\text{mol}$ ) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (TFA-ACN al 0.1 %) para proporcionar SA-14 (35 mg, pureza: 98.8 %, rendimiento: 44 %) como un sólido blanco. SA-14: <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> Bruker\_P\_400MHz  $\delta$  8.04-8.00 (m, 1H), 5.35-5.24 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.26-2.04 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.58-1.06 (m, 11H), 0.71 (s, 3H). LCMS Rt = 1.313 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza 98.8 %, MS ESI calculado. Para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M-H<sub>2</sub>O-H] 393, encontrado 393.

Ejemplo 71. Síntesis de los compuestos SA-17, SA-18 y SA-20.



Etapa 6. A una solución de SA-11 (200 mg, 437  $\mu\text{mol}$ ) en EtOH (5 ml) se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (91.4 mg, 2.18 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua (20 ml) y se acidificó con HCl (2 M) a pH 3-4, se extrajo con EA (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (0.05 % HCl-ACN) para proporcionar SA-17 (86 mg, Pureza: 100 %, Rendimiento: 45.9 %, 26 mg para suministro) y un subproducto (12 mg, Pureza: 100 %, Rendimiento: 6.41 %) como un sólido blanco. SA-17: <sup>1</sup>H RMN DMSO Bruker\_N\_400MHz  $\delta$  8.58 (s, 1H), 5.62-5.33 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 2.81 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 7H), 1.54-1.20 (m, 10H), 1.19-0.97 (m, 8H), 0.61 (s, 3H). LCMS Rt = 0.867 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza 100 %, MS ESI calculado. Para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M-H<sub>2</sub>O-H] 412, encontrado 412.

Etapa 7. A una solución de SA-17 (200 mg, 465  $\mu\text{mol}$ ) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (264 mg, 697  $\mu\text{mol}$ ), DIEA (149 mg, 1.16 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 minutos. El hidrato de metanamina (0.2 mL, 26 % en agua) se añadió a la solución. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. LCMS mostró que la reacción se

había completado. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl-ACN al 0.05 %) para proporcionar SA-18 (55 mg, pureza: 99.5 %, rendimiento: 27.4 %, 10 mg para suministro) como un sólido blanco. SA-18: <sup>1</sup>H RMN DMSO Bruker\_A\_400MHz δ 8.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.59-5.31 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.78-0.96 (m, 23H), 0.59 (s, 3H). LCMS Rt = 0.877 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza 100 %, MS ESI calculado. Para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M-H<sub>2</sub>O-H]<sup>+</sup> 411, encontrado 411.

Etapa 8. A una solución de SA-18 (45 mg, 105 umol) en DCM (4 ml) se le añadió TFAA (66.1 mg, 315 umol), piridina (33.1 mg, 420 umol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar SA-20 (6.5 mg, pureza: 98.89 %, rendimiento: 14.8 %) como un sólido blanco. SA-20: <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> Bruker\_P\_400MHz δ 8.13 (s, 1H), 5.37-5.13 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 5H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.60-1.23 (m, 9H), 1.20-1.07 (m, 3H), 0.67 (s, 3H). LCMS Rt = 1.263 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, pureza 98.89 %, MS ESI calculado. Para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M-H<sub>2</sub>O-H]<sup>+</sup>393, encontrado 393.

## Métodos de ensayo

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

### Inhibición de esteroides de la unión a TBPS

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

En resumen, las cortezas se eliminan rápidamente después de la decapitación de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con dióxido de carbono (200-250 g). Las cortezas se homogeneizan en 10 volúmenes de sacarosa 0.32 M enfriada con hielo usando un homogeneizador de vidrio/teflón y se centrifugan a 1500 x g durante 10 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes resultantes se centrifugan a 10,000 x g durante 20 minutos a 4 °C para obtener las pellas de P2. Las pellas de P2 se resuspenden en regulador NaCl 200 mM/fosfato Na-K 50 mM pH 7.4 y se centrifugan a 10,000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Este procedimiento de lavado se repite dos veces y los gránulos se resuspenden en 10 volúmenes de regulador. Las partes alícuotas (100 μL) de las suspensiones de membrana se incuban con [35S]-TBPS 3 nM y partes alícuotas de 5 μL del fármaco de prueba disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) (0.5 % final) en presencia de GABA 5 μM. La incubación se lleva a un volumen final de 1.0 ml con regulador. La unión inespecífica se determina en presencia de TBPS sin marcar 2 μM y oscila entre 15 y 25 %. Después de una incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, los ensayos se terminan por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher and Schuell No. 32) usando un recolector de células (Brandel) y se enjuagan tres veces con regulador enfriado con hielo. La radiactividad unida al filtro se mide por espectrometría de centelleo líquido. El ajuste de la curva no lineal de los datos generales para cada fármaco promediado para cada concentración se realiza utilizando Prism (GraphPad). Los datos se ajustan a un modelo de inhibición parcial en lugar de uno completo si la suma de los cuadrados es significativamente menor por la prueba F. Del mismo modo, los datos se ajustan a un modelo de inhibición de dos componentes en lugar de uno de un componente si la suma de los cuadrados es significativamente menor por la prueba F. Se calculan la concentración del compuesto de prueba que produce el 50 % de inhibición (IC<sub>50</sub>) de la unión específica y el grado máximo de inhibición (Imáx) se determinan para los experimentos individuales con el mismo modelo utilizado para los datos generales y luego las medias ± SEM.s de los experimentos individuales. La picrotoxina sirve como control positivo para estos estudios, ya que se ha demostrado que inhibe de manera sólida la unión a TBPS.

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

### Electrofisiología de pinza con parche de receptores GABA<sub>A</sub> α<sub>1</sub>β<sub>2</sub>γ<sub>2</sub> y α<sub>4</sub>β<sub>3</sub>δ recombinantes

La electrofisiología celular se utiliza para medir las propiedades farmacológicas de nuestros moduladores del receptor GABA<sub>A</sub> en sistemas celulares heterólogos. Cada compuesto se prueba para determinar su capacidad de afectar las corrientes mediadas por GABA a una dosis de agonista submáxima (GABA EC<sub>20</sub> = 2 μM). Las células LTK se transfectan de manera estable con las subunidades α<sub>1</sub>β<sub>2</sub>γ<sub>2</sub> del receptor GABA y las células CHO se transfectan transitoriamente con las subunidades α<sub>4</sub>β<sub>3</sub>δ mediante el método de la Lipofecatamina. Las células se pasaron a una confluencia de aproximadamente 50-80 % y luego se sembraron en discos de cultivo estériles de 35 mm que contenían 2 ml de medio completo de cultivo sin antibióticos ni antimicóticos. Agrupaciones confluentes de células están acoplados eléctricamente (Pritchett et al., Science, 1988, 242, 1306-1308.). Debido a que las respuestas en las células distantes no están sujetas adecuadamente al voltaje y debido a las incertidumbres sobre la extensión del acoplamiento (Verdoorn et al., Neuron 1990, 4, 919-928.), las células se cultivaron a una densidad que permite el registro de células individuales (sin conexiones visibles a otras celdas).

Las corrientes de células enteras se midieron con amplificadores HEKA EPC-10 usando el software PatchMaster o usando la plataforma QPatch de alto rendimiento (Sophion). Solución de baño para todos los experimentos contenidos (en mM): NaCl 137 mM, KCl 4 mM, CaCl<sub>2</sub> 1.8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 10 mM, D-Glucosa 10 mM, pH (NaOH) 7.4. En algunos casos también se agregó 0.005 % de cremóforo. La solución intracelular (pipeta) contenía: KCl 130 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, Mg-ATP 5mM, HEPES 10 mM, EGTA 5mM, pH 7.2. Durante los experimentos, las células y las soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente (19 °C - 30 °C). Para las grabaciones de la pinza con parche manuales, los discos de cultivo celular se colocaron en el portadiscos del microscopio y se perfundieron continuamente (1 ml/min) con solución de baño. Después de la formación de un sello Gigaohm entre los electrodos de parche y la célula (rango de resistencia de la pipeta: 2.5 MΩ - 6.0 MΩ; rango de resistencia del sello: > 1 GΩ), la membrana de la célula a través de la punta de la pipeta se rompió para asegurar el acceso eléctrico al interior de la célula (configuración de parche de célula completa). Para los experimentos que utilizan el sistema QPatch, las células se transfirieron como suspensión al sistema QPatch en la solución de baño y se realizaron registros automatizados de células completas.

Las células se sujetaron con voltaje a un potencial de retención de -80 mV. Para el análisis de los artículos de prueba, los receptores GABA fueron estimulados por GABA 2 μM después de la preincubación secuencial de concentraciones crecientes del artículo de prueba. La duración previa a la incubación fue de 30 segundos y la duración del estímulo de GABA fue de 2 segundos. Los artículos de prueba se disolvieron en DMSO para formar soluciones madre (10 mM). Los artículos de prueba se diluyeron a 0.01, 0.1, 1 y 10 μM en solución de baño. Todas las concentraciones de artículos de prueba se probaron en cada célula. El porcentaje de potenciación relativo se definió como la amplitud pico en respuesta a GABA EC<sub>20</sub> en presencia del artículo de prueba dividido por el pico máximo en respuesta a GABA EC<sub>20</sub> solo, multiplicado por 100.

#### Pérdida de reflejo de enderezamiento en ratas

La farmacocinética plasmática y una evaluación cualitativa de la sedación se obtuvieron en ratas macho Sprague Dawley de acuerdo con el siguiente procedimiento. Las ratas se dosificaron mediante una dosis de bolo intravenoso (60 segundos) a través de la vena dorsal del pie a dosis que varían de 5 a 15 mg/kg en un vehículo apropiado. Con el fin de evaluar la sedación, las ratas se restringieron suavemente con la mano a una posición lateral para la administración de la dosis. Si se observó un tono muscular disminuido durante la administración de la dosis, la restricción se redujo gradualmente. Si el animal no pudo regresar a una posición vertical, el tiempo se registró como el inicio de la pérdida del reflejo de enderezamiento (LRR). En el caso de que no ocurriera LRR durante la dosificación, los animales se evaluaron a intervalos de 5 minutos a partir de entonces colocándolos en inclinación dorsal. El enderezamiento lento o incompleto dos veces de manera consecutiva dentro de un intervalo de 30 segundos califica como una pérdida de reflejo de enderezamiento. Después del inicio de LRR, los animales se evaluaron cada 5 minutos de la misma manera. La recuperación del reflejo de enderezamiento se define como la capacidad de una rata para enderezarse por completo dentro de los 20 segundos de haber sido colocada en inclinación dorsal. La duración de LRR se define como el intervalo de tiempo entre LRR y el retorno del reflejo de enderezamiento.

#### Método agudo de PTZ

El efecto anticonvulsivo de los compuestos de prueba se evaluó en el ensayo de ataques inducido por pentilinetetazol en ratones, similar a los métodos descritos en Giardina and Gasior (2009) Curr Protoc Pharmacol., Capítulo 5. Los ratones CD-1 machos se alojaron en grupos de cinco bajo condiciones controladas. (temperatura de 22 ± 2 °C y ciclo 12:12 luz-oscuridad, luces encendidas a las 8:00 am) y agua y comida estaban disponibles ad libitum. Los ratones fueron alojados durante 1 semana antes de las pruebas de comportamiento, momento en el que pesaron 25-35 g. El Pentilinetetazol (PTZ, Sigma) se disolvió en solución salina estéril al 0.9 % a una concentración de 12 mg/ml para administración subcutánea. Los compuestos de prueba se formularon y administraron mediante sonda oral o inyección intraperitoneal en un punto de tiempo predeterminado (típicamente 30 o 60 minutos) antes de la inyección de PTZ. Todas las soluciones se hicieron frescas y se administraron en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal.

Los ratones se aclimataron a la sala de prueba durante al menos 30 minutos antes de la administración del compuesto. Los ratones se aleatorizaron en al menos cuatro grupos de prueba (vehículo y al menos tres dosis del compuesto de prueba) con 10 ratones por grupo. Después de la administración del compuesto, se observó a los ratones para la evaluación cualitativa de la sedación durante un punto de tiempo predeterminado (30 o 60 minutos). Después del tiempo de pretratamiento del fármaco, se inyectó a los ratones s.c. con PTZ (120 mg/kg). Inmediatamente después de la inyección de PTZ, los ratones se colocaron individualmente en cámaras de observación (25x15x15cm) y se inició un temporizador de tres canales. Cada ratón se observó continuamente durante 30 minutos y los observadores cegados a los tratamientos registraron los siguientes comportamientos: 1) latencia a las convulsiones clónicas que persisten durante 3 segundos y seguido de una ausencia de reflejo de enderezamiento 2) latencia a las convulsiones tónicas, caracterizadas por la extensión rígida de todas las cuatro extremidades que excedieron un ángulo de 90 grados con el cuerpo 3) latencia hasta la muerte 4) número de convulsiones clónicas y tónicas. Los datos se presentan como media ± S.E.M y se utilizó un análisis de varianza unidireccional con la prueba post hoc de Dunnett o Bonferroni para detectar diferencias significativas en la latencia y el número entre el vehículo y los valores p del grupo de dosis <0.05 se consideraron estadísticamente significativos.

Tabla 1. Unión a TBS de los compuestos de ejemplo.

Estructura compuesta	Desplazamiento del radioligando $^{35}\text{S}$ -TBS
SB-1	C
SA-1	C
SA-2	B
SB-2	C
SL-1	D

SL-2	D
SV-1	C
SV-2	B
SW-1	D
SW-2	D
SZ-1	B
SZ-2	B
SN-1	B

SN-2	A
SU-1	C
SU-2	B
SA-3	A
SH-1	D
SH-2	D
SY-1	C
SY-2	C
SE-3	C
SE-4	B
SI-1	C
SF-1	C
SD-4	D
SA-6	A
SA-7	A
SQ-1	D

SP-1	D
SP-2	C
SM-1	C
SP-4	D
SO-2	D
SE-5	D
SE-6	D
SQ-5	D
SA-9	A
SB-6	B
SI-2	C
SD-1	D
SS-1	C
SF-4	C
SG-5	C
SM-5	C

5 Para la Tabla 1, "A" indica un  $\text{IC}_{50}$  de 1 nM a 50 nM, "B" indica un  $\text{IC}_{50}$  > 50 nM a 100 nM, "C" indica un  $\text{IC}_{50}$  > 100 nM a 500 nM, y "D" indica  $\text{IC}_{50}$  > 500 nM.

Tabla 2. Evaluación electrofisiológica de los compuestos de ejemplo en  $\text{GABA}_A$ -R.

Nombre	GABA ( $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ ) Qpatch en Ltk, % de eficacia en 10 $\mu\text{M}$	GABA ( $\alpha 4\beta 3\delta$ ) parche manual en CHO, % de eficacia en 10 $\mu\text{M}$
SB-1	D	C
SA-1	B	D
SA-2	C	B
SB-2	B	B
SL-1	A	D
SL-2	A	D
SV-1	B	B
SV-2	B	B
SW-1	B	D
SZ-1	B	D

ES 2 805 598 T3

(continuación)

Nombre	GABA ( $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ ) Qpatch en Ltk, % de eficacia en 10 $\mu$ M	GABA ( $\alpha 4\beta 3\delta$ ) parche manual en CHO, % de eficacia en 10 $\mu$ M
SZ-2	B	B
SN-1	B	D
SN-2	B	B
SU-1	B	D
SU-2	B	C
SA-3	B	C
SY-1	B	D
SY-2	B	C
SE-3	B	D
SE-4	B	C
SI-1	B	C
SF-1	B	D
SD-4	B	D
SA-6	B	C
SA-7	C	C
SE-1	B	D
SE-2	C	D
SQ-2	B	D
SP-2	B	D
SM-1	B	D
SQ-3	C	D
SP-3	B	D
SQ-4	B	D
SG-1	B	B
SA-4	C	C
SA-5	C	D
SB-4	B	C
SB-5	B	C
SD-2	B	D
SD-3	B	D
SI-3	B	C
SI-4	B	B
SG-3	B	D
SG-4	B	D
SV-3	B	C
SV-4	B	B
SM-3	C	D
SP-5	B	D

(continuación)

Nombre	GABA ( $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ ) Qpatch en Ltk, % de eficacia en 10 $\mu$ M	GABA ( $\alpha 4\beta 3\delta$ ) parche manual en CHO, % de eficacia en 10 $\mu$ M
SQ-6	B	D
SF-2	B	C
SF-3	B	B
SV-5	B	B
SV-6	B	B
SA-8	B	D
SP-4	A	D
SO-1	B	D
SV-7	B	D
SE-6	A	D
SV-9	B	D
SV-8	C	D
SH-2	B	D
SM-4	C	D
SA-9	B	C
SB-6	B	B
SI-2	B	C
SG-5	C	C
SM-5	C	D
SF-4	B	D
SA-13*	B	C
SA-20*	B	D

Para la Tabla 2. Receptores GABA<sub>A</sub>  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  y  $\alpha 4\beta 3\delta$  % de eficacia: "A" 10-100, "B"> 100-500, "C"> 500; D indica que los datos no están disponibles o no se han determinado. \* en cremóforo

5

Tabla 3. Pérdida de reflejo de enderezamiento (Rata IV, 5 mpk)

Compuesto	Duración de la LRR de la Rata
SV-2	B
SA-3	B
SE-4	A
SA-7	B
SB-5	B
SV-5	B
SF-3	A
SV-3	A
SI-4	B
A $\leq$ 20 min; B > 20 min LRR: Pérdida de reflejo de enderezamiento	

10 Tabla 4. Las dosis anticonvulsivas mínimas efectivas se definen como la dosis más baja que reduce significativamente la latencia a los ataques tónicos en ratones tratados con PTZ

Compuesto	Dosis de efecto anticonvulsivo
SA-2	B (PO)
SB-2	C (IP)
SV-1	B (PO)
SV-2	A (PO)
SI-1	B (PO)
SA-6	B (PO)
SA-7	A (PO)
SB-5	A (PO)
SI-3	A (PO)
SI-4	A (PO)
SV-4	B (PO)
SF-3	A (PO)
SV-5	A (PO)
SA-9	B (IP)
SB-6	B (IP)
SI-2	B (PO)

A ≤1 mpk; B >1- 3 mpk; C > 3 mpk; PO – administración oral; IP – inyección intraperitoneal.

#### Otras realizaciones

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

15 Adicionalmente, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones listadas es introducida en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que es dependiente en otra reivindicación puede ser modificada para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que es dependiente en la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo

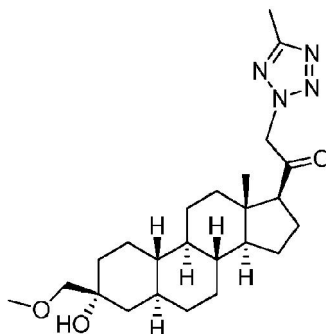
20 Markush, cada subgrupo de los elementos es también divulgado, y cualesquier elementos pueden ser eliminados del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención, o los aspectos de la invención, son referidos por comprender elementos y/o características particulares, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos y/o características. Para fines de simplicidad, esas realizaciones no se han establecido específicamente *haec verba* en este documento. También se observa que los términos "que comprende" y "que contiene" están destinados a ser abiertos y permite la inclusión de elementos o

25 etapas adicionales. Cuando se dan rangos, se incluyen los puntos finales. Adicionalmente, a menos que se indique otra cosa o de sea evidente otra manera a partir del contexto y la comprensión de una persona con experiencia normal en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor específico o subrango dentro de los rangos establecidos en diferentes realizaciones de la invención, al décimo de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

30 Esta solicitud se refiere a diversas patentes otorgadas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones. Si hay un conflicto entre cualquiera de las referencias y la especificación instantánea, la especificación prevalecerá.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de la fórmula:

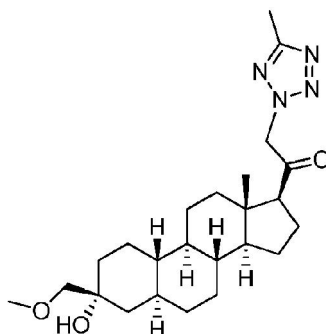


5

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula:

10



y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 2, para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el CNS en un sujeto.

20

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el trastorno relacionado con el CNS es un trastorno del sueño, un trastorno alimentario, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento, un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o tinnitus.

25

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el trastorno relacionado con el CNS es depresión, temblor o un trastorno alimentario.

30

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inducción de sedación y/o anestesia en un sujeto.

35

7. El compuesto de la reivindicación 1, para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en:

a) tratar los ataques en un sujeto;

40

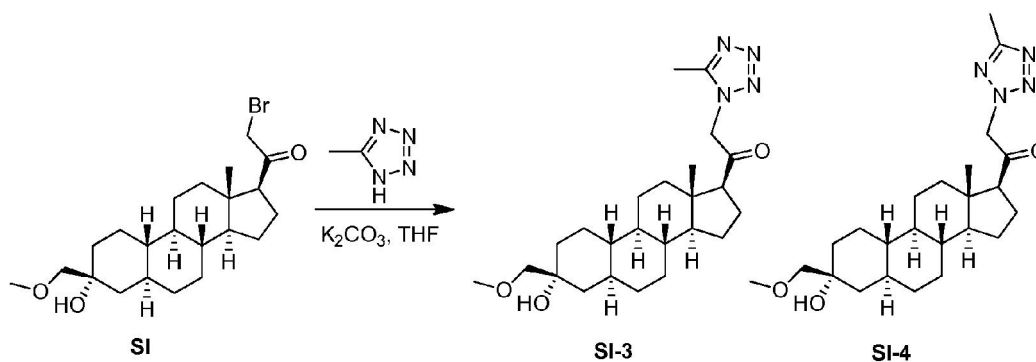
b) tratar la epilepsia en un sujeto; o

c) tratar el estado epiléptico (SE) en un sujeto.

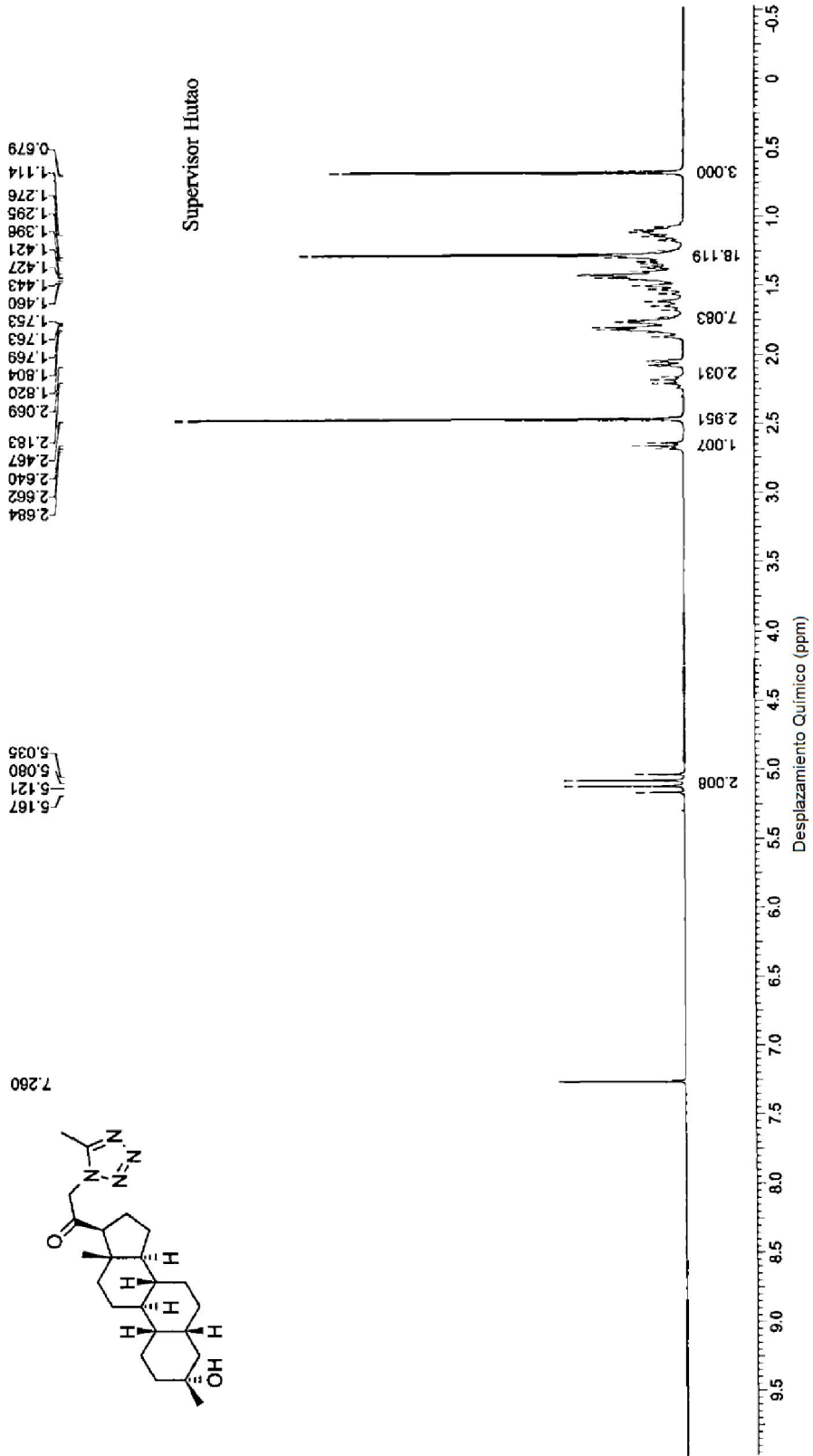
40

8. El compuesto de la reivindicación 1, para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el estado epiléptico es estado epiléptico convulsivo (por ejemplo, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario) o estado epiléptico no convulsivo (por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo).

9. Un proceso de preparación del compuesto de la reivindicación 1:



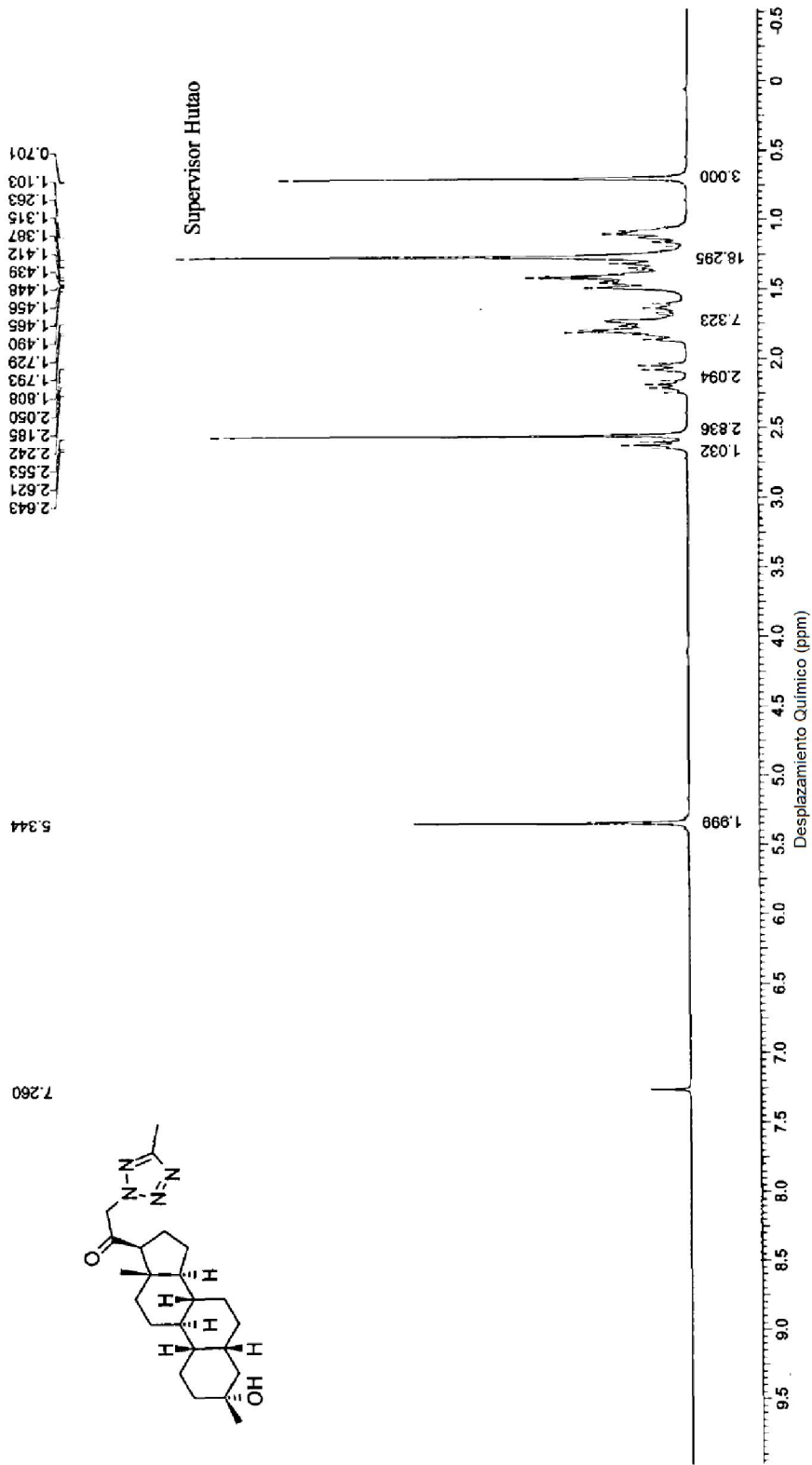
- 5 en el que se añaden 5-metil-1H-tetrazol (por ejemplo, 0.50 mmol) y el compuesto SI (por ejemplo, 0.23 mmol) a una suspensión de  $K_2CO_3$  (por ejemplo, 0.50 mmol) en THF; la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente (por ejemplo, durante 15 h), luego se vierte en  $H_2O$  y se extrae con EtOAc; las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío; el residuo se purifica por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto SI-3 y el compuesto de la reivindicación 1.



Fecha

Operador

Fig. 1



Fecha

Operador

Fig. 2

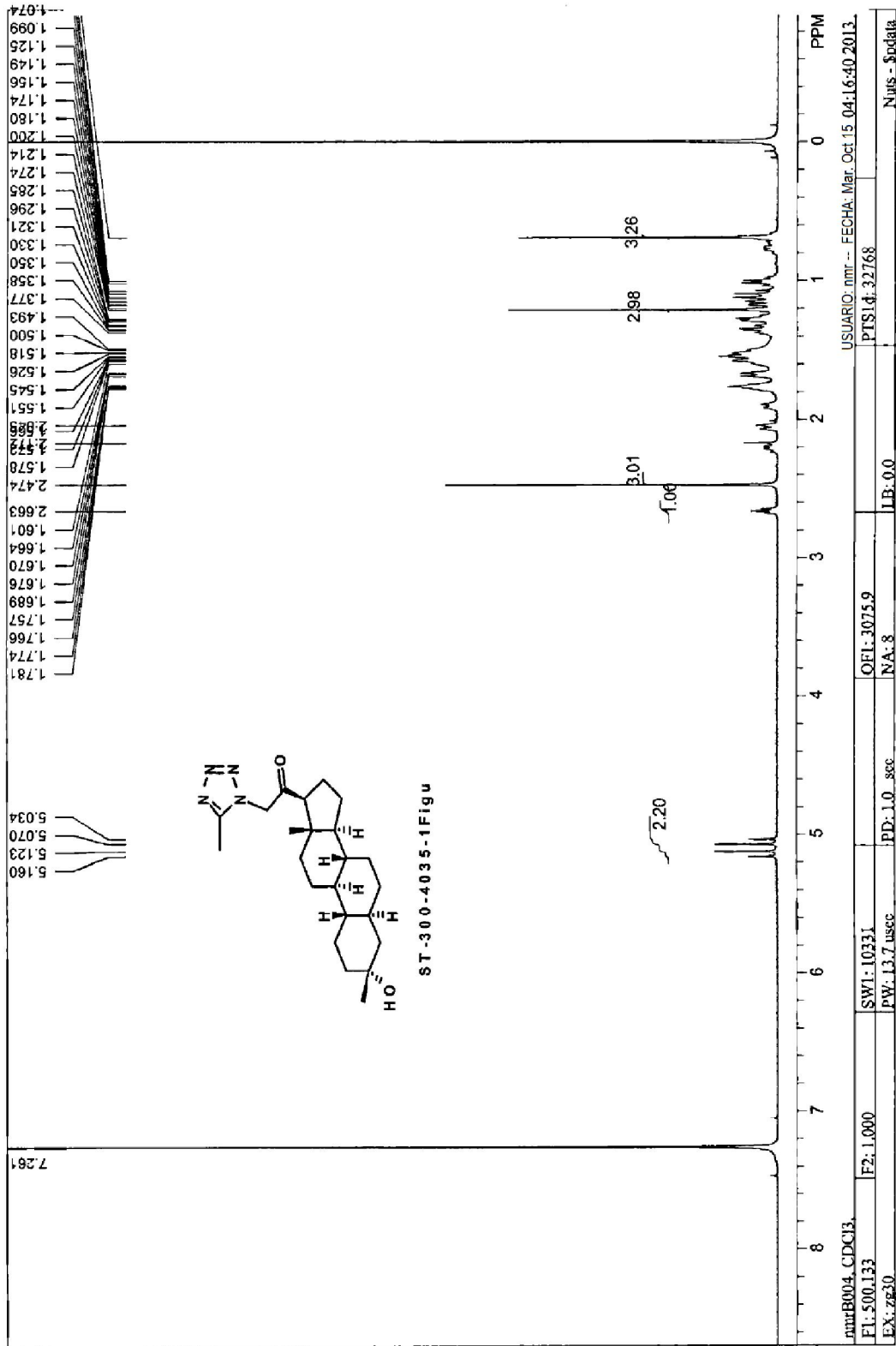


Fig. 3

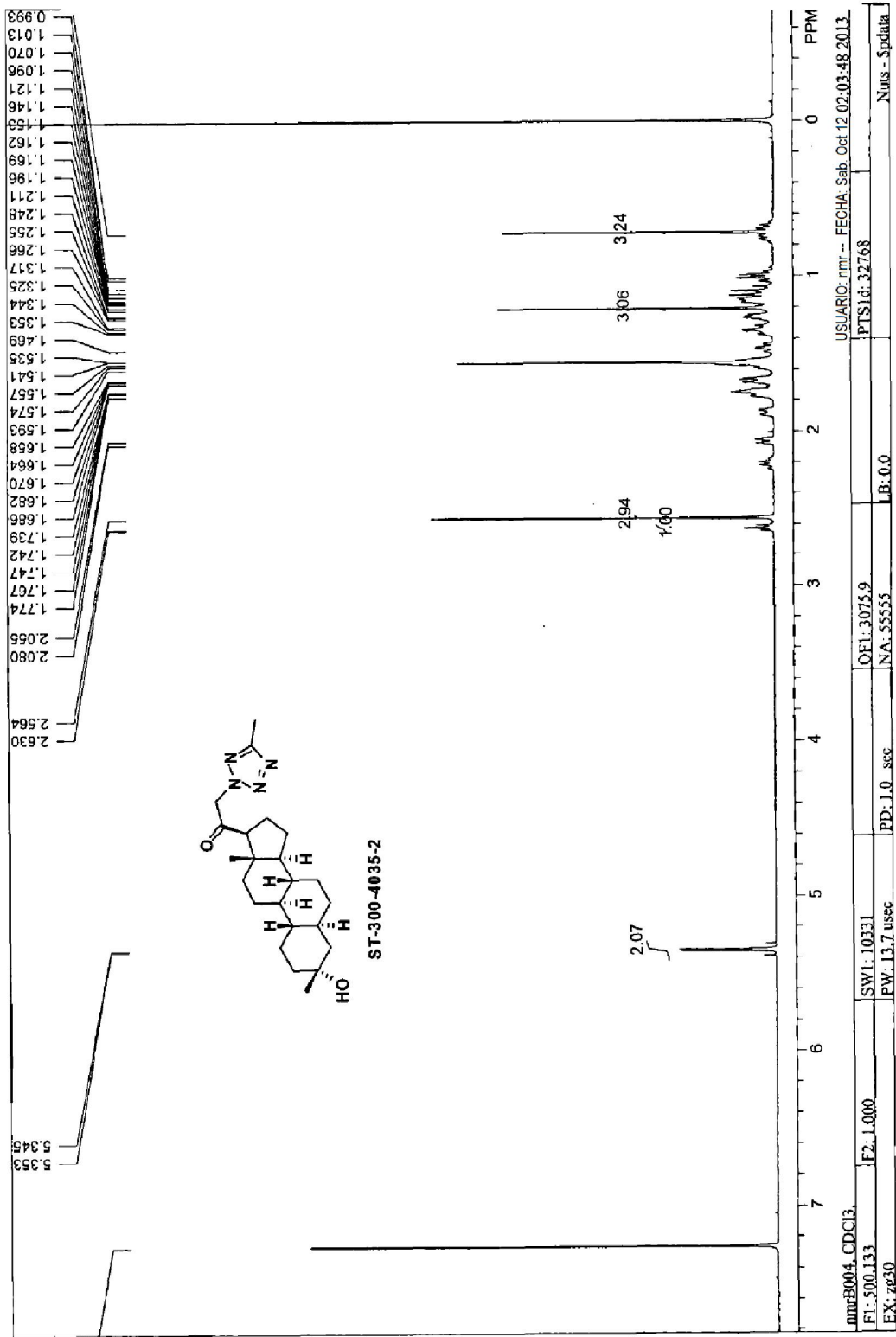


Fig. 4

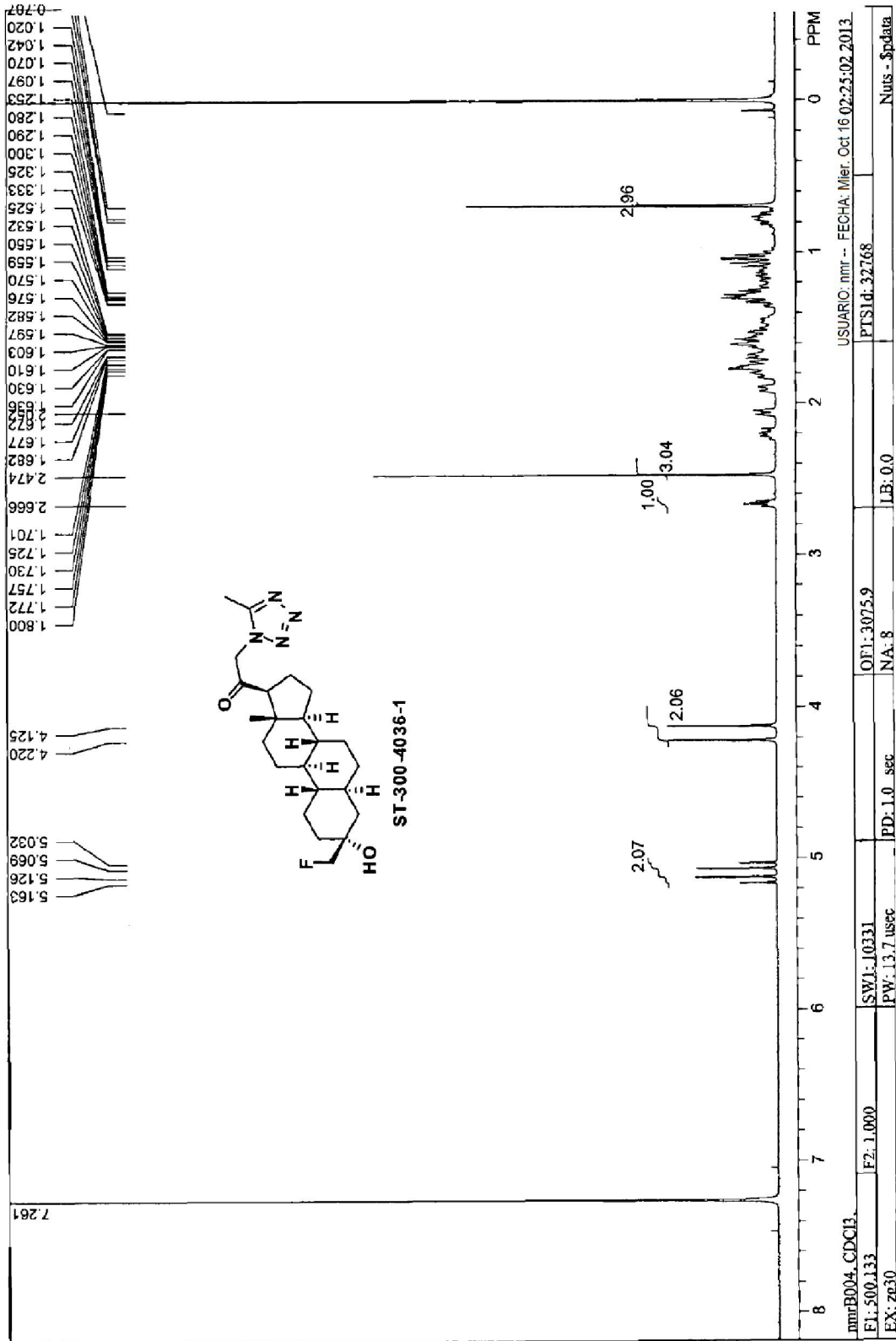


Fig. 5

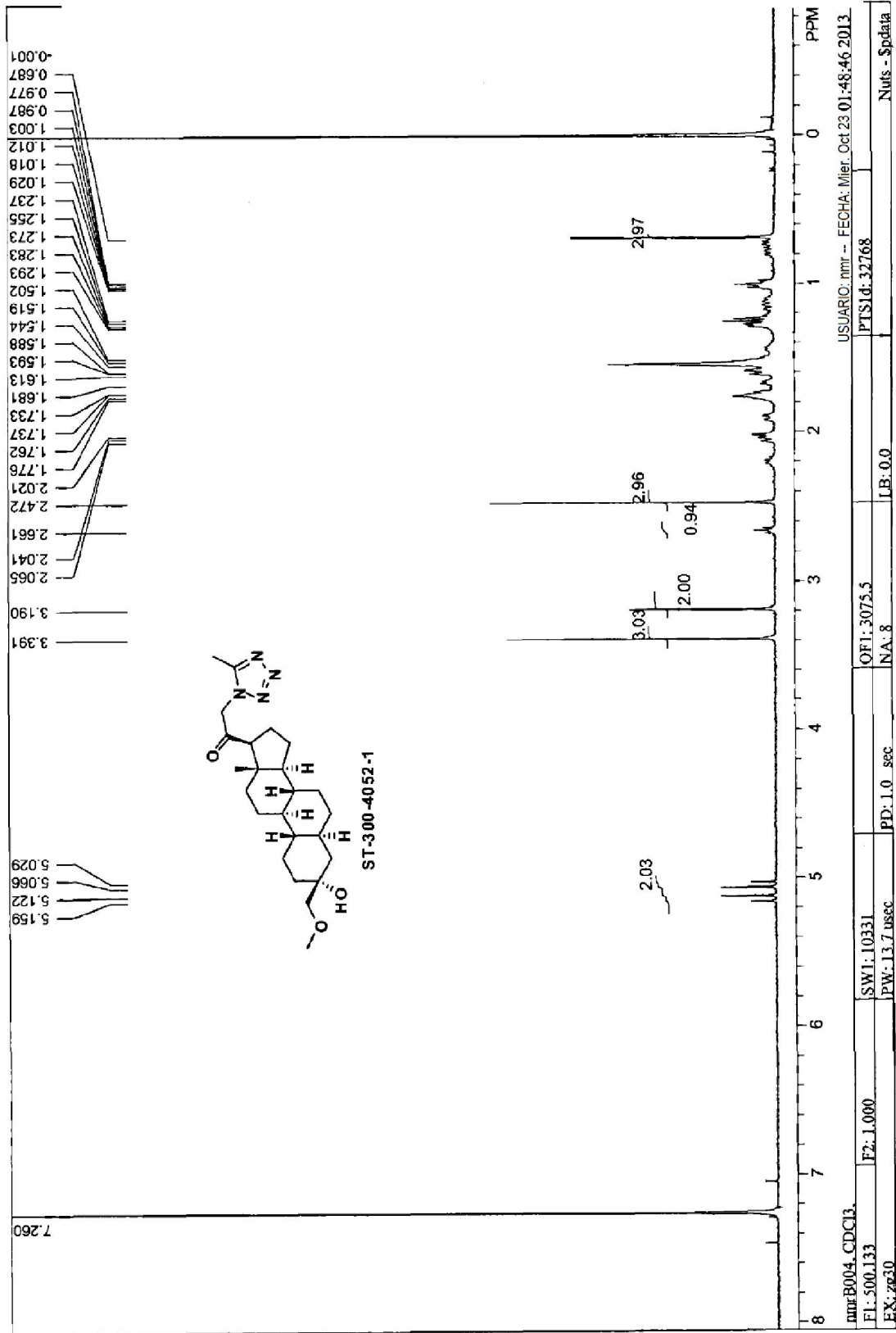


Fig. 6

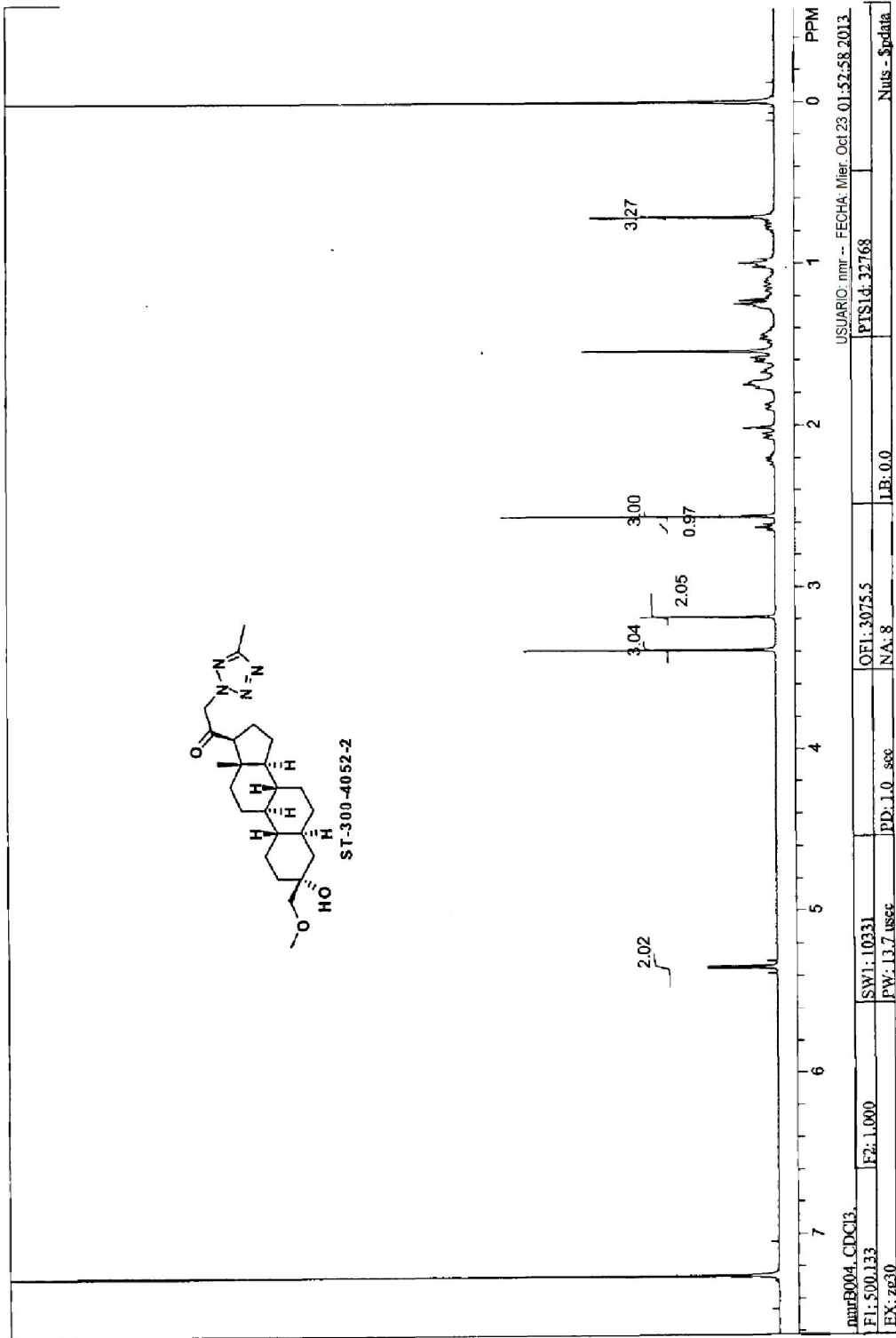


Fig. 7

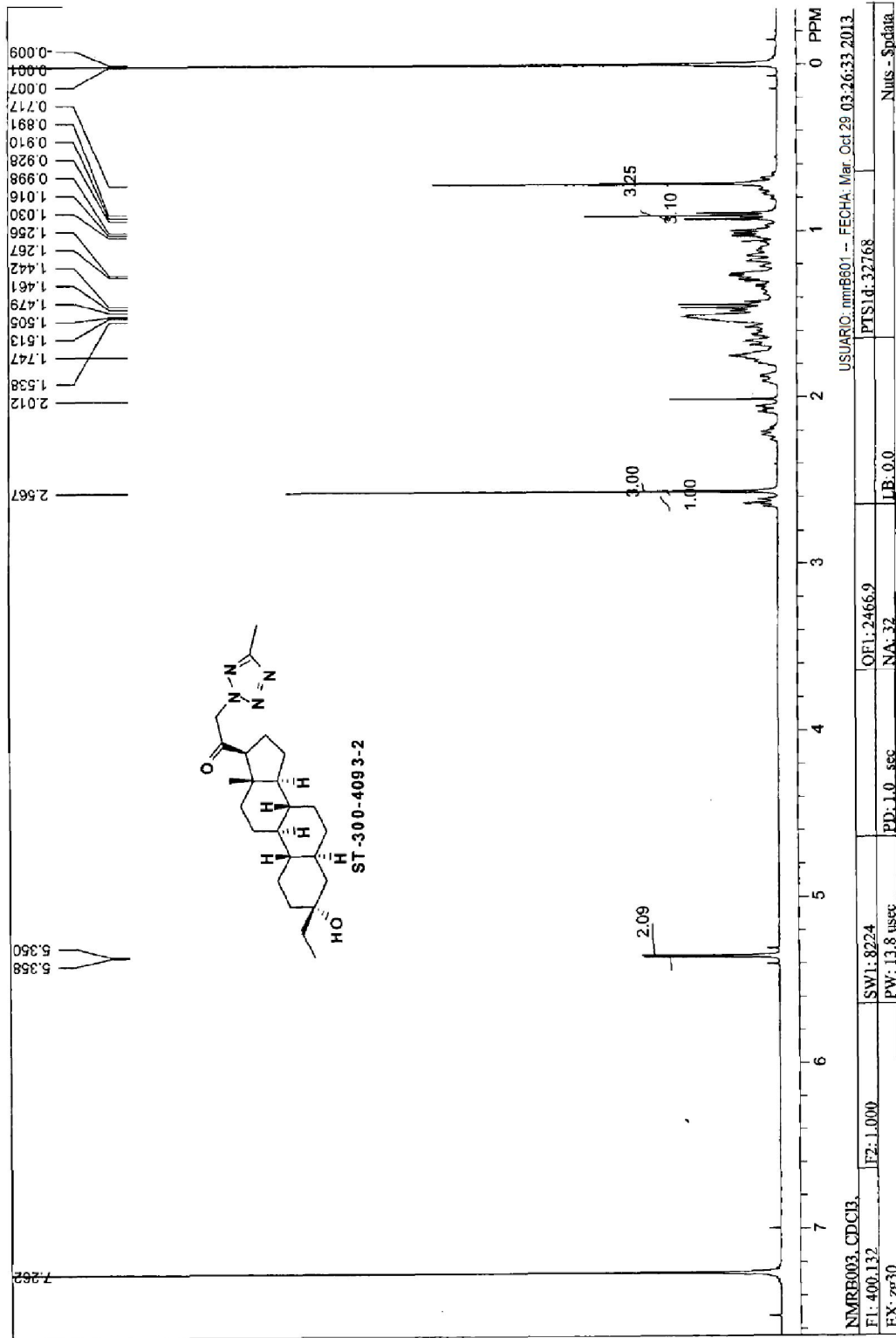


Fig. 8

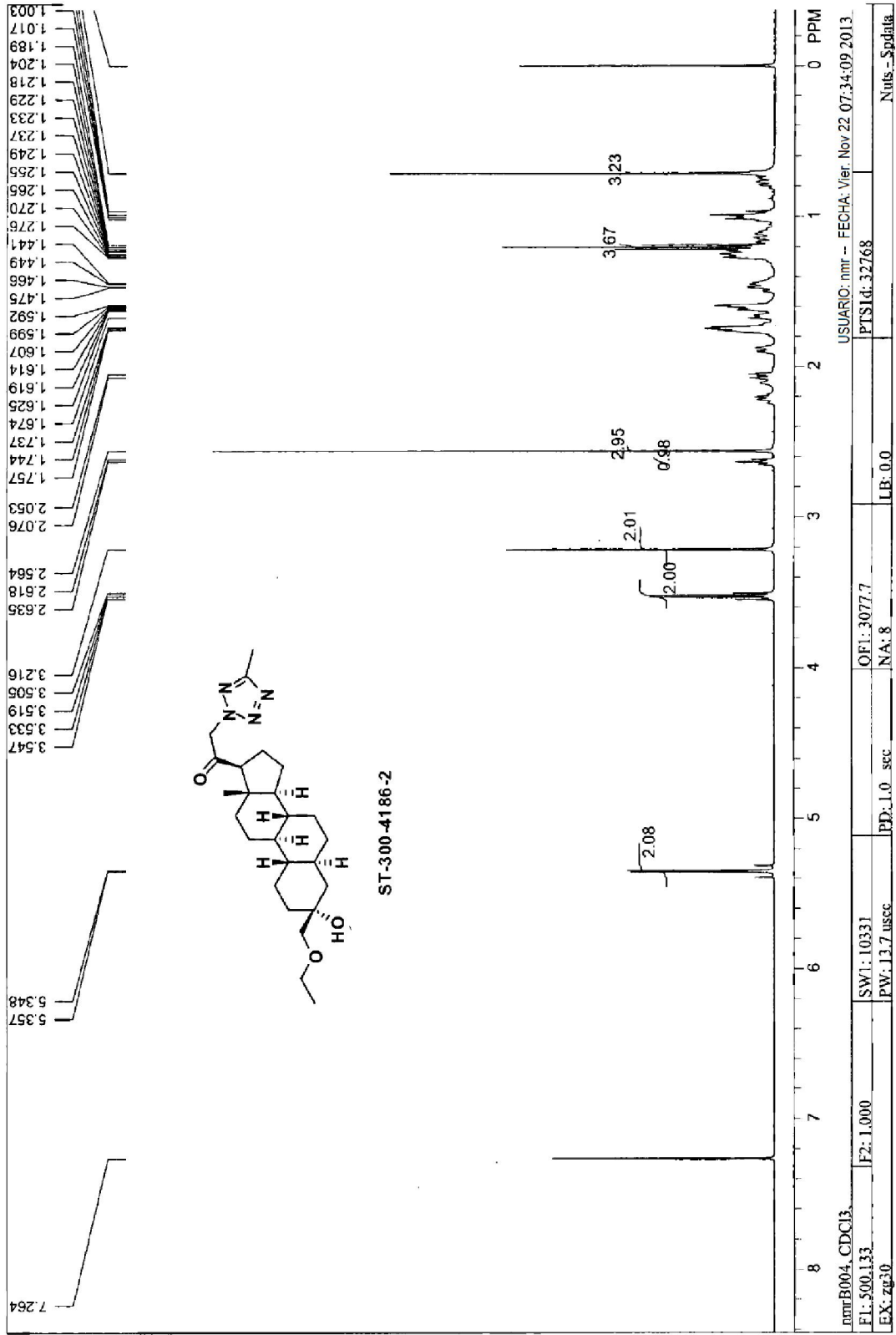


Fig. 9

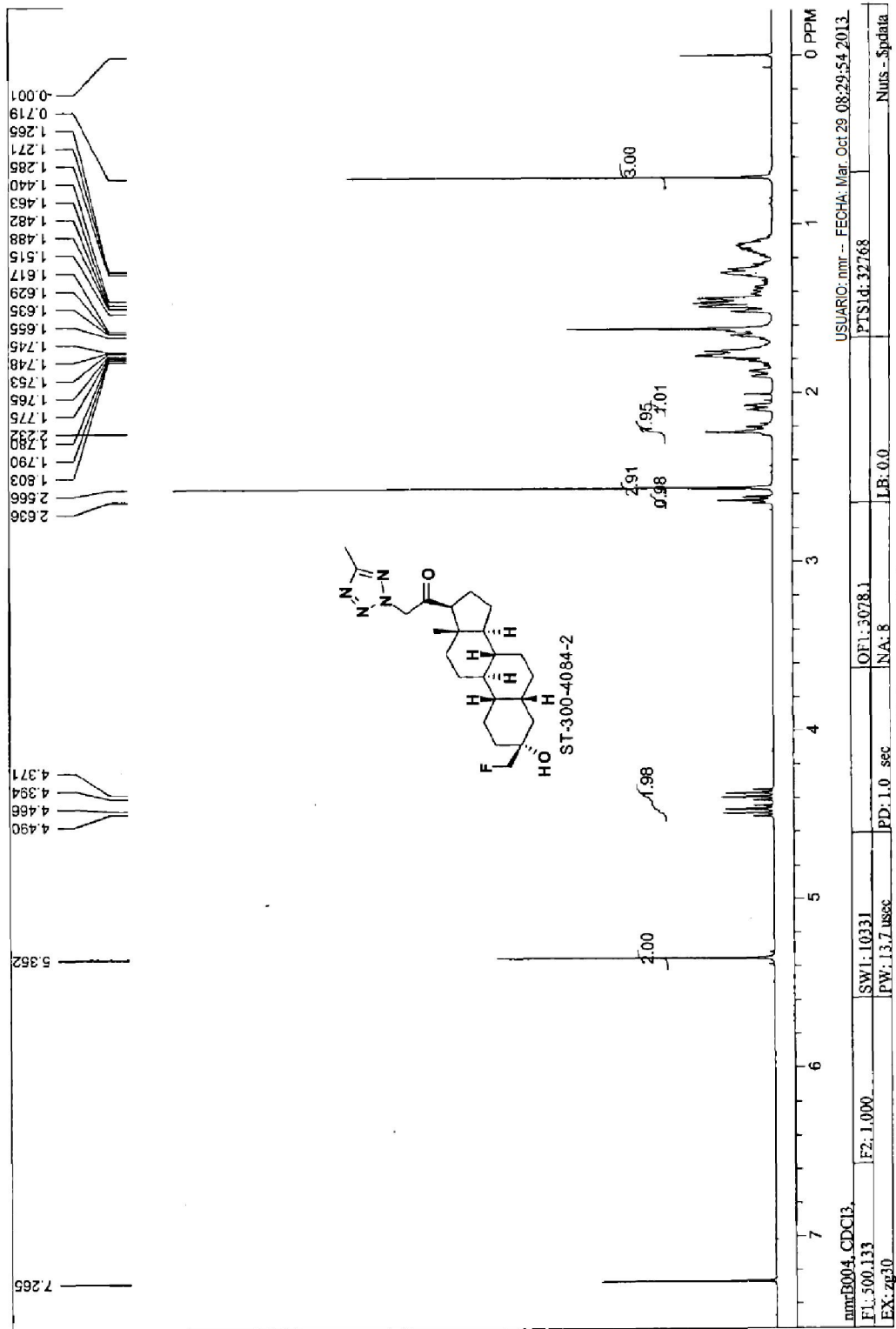
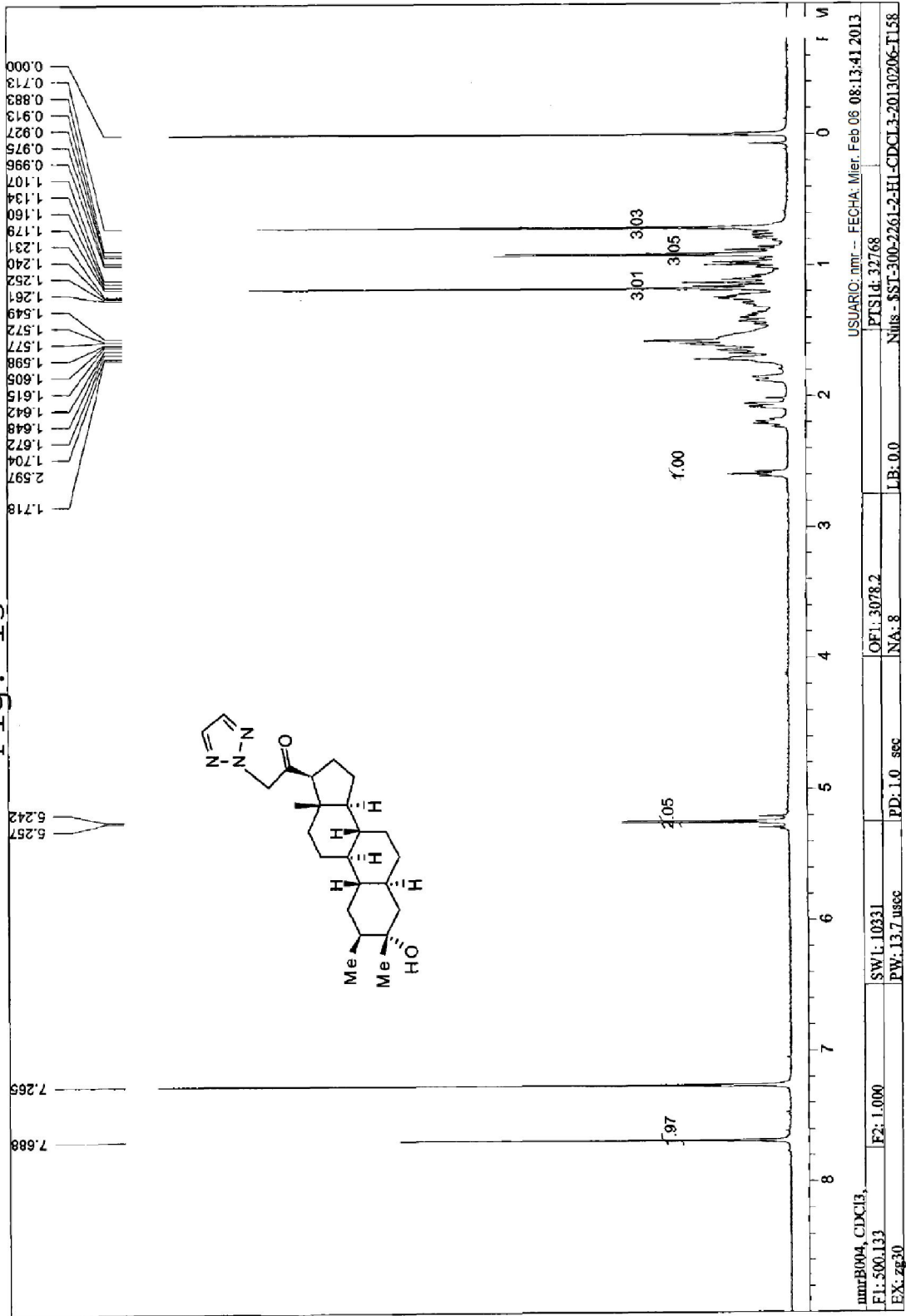


Fig. 10





Fig. 13





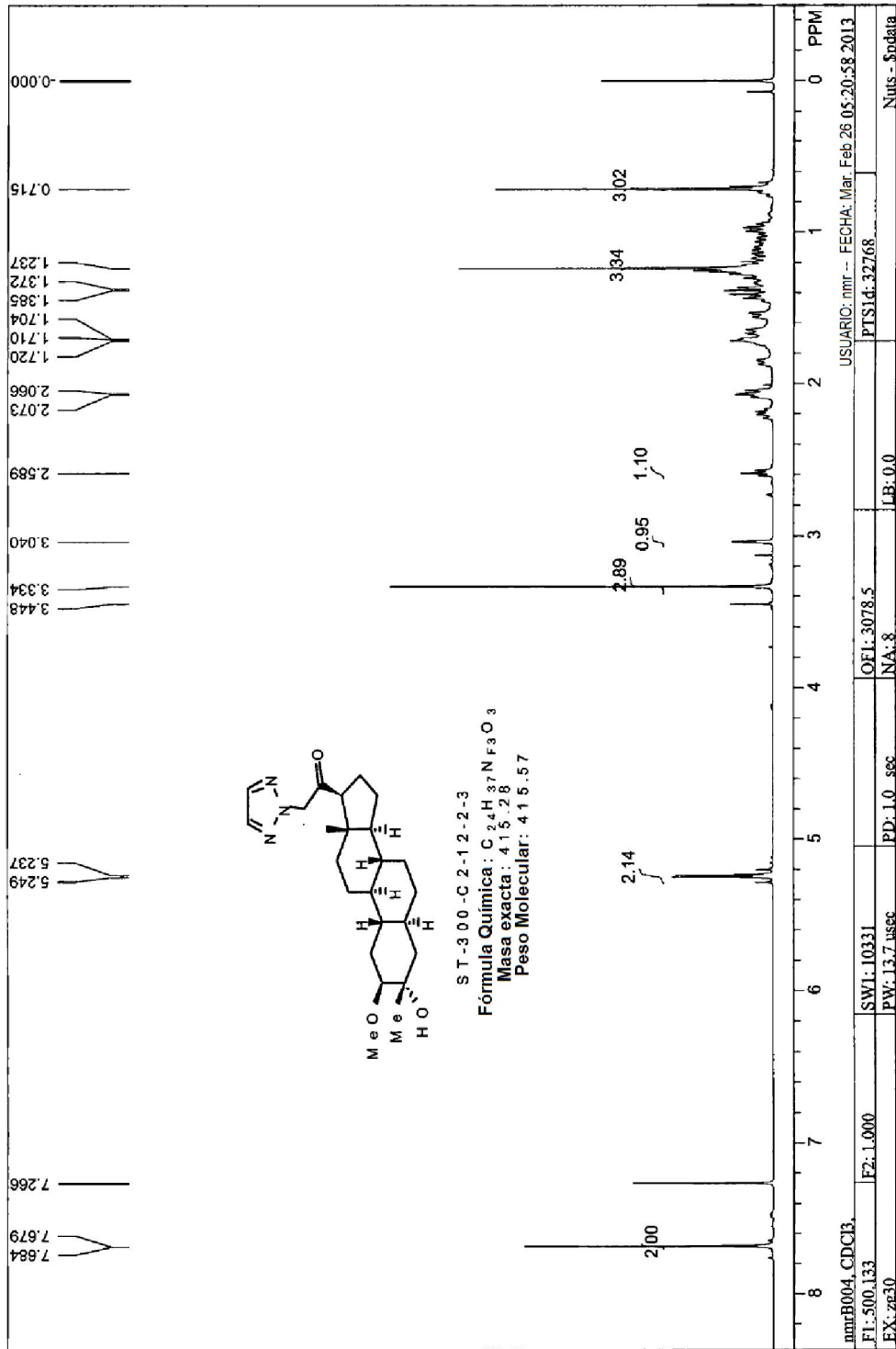


Fig. 15

PDF creado con versión de prueba pdfFactory Pro [www.pdffactory.com](http://www.pdffactory.com)

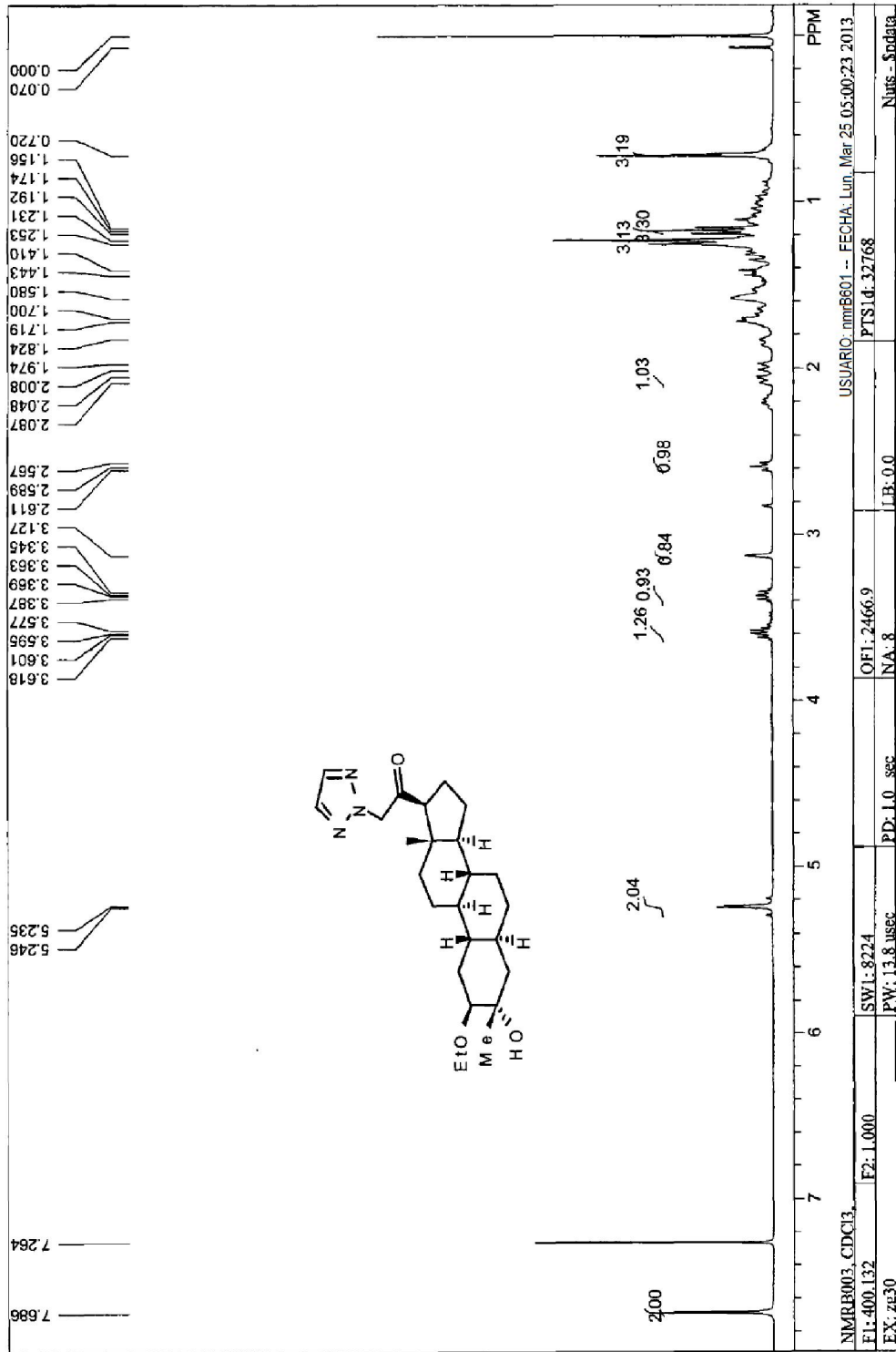
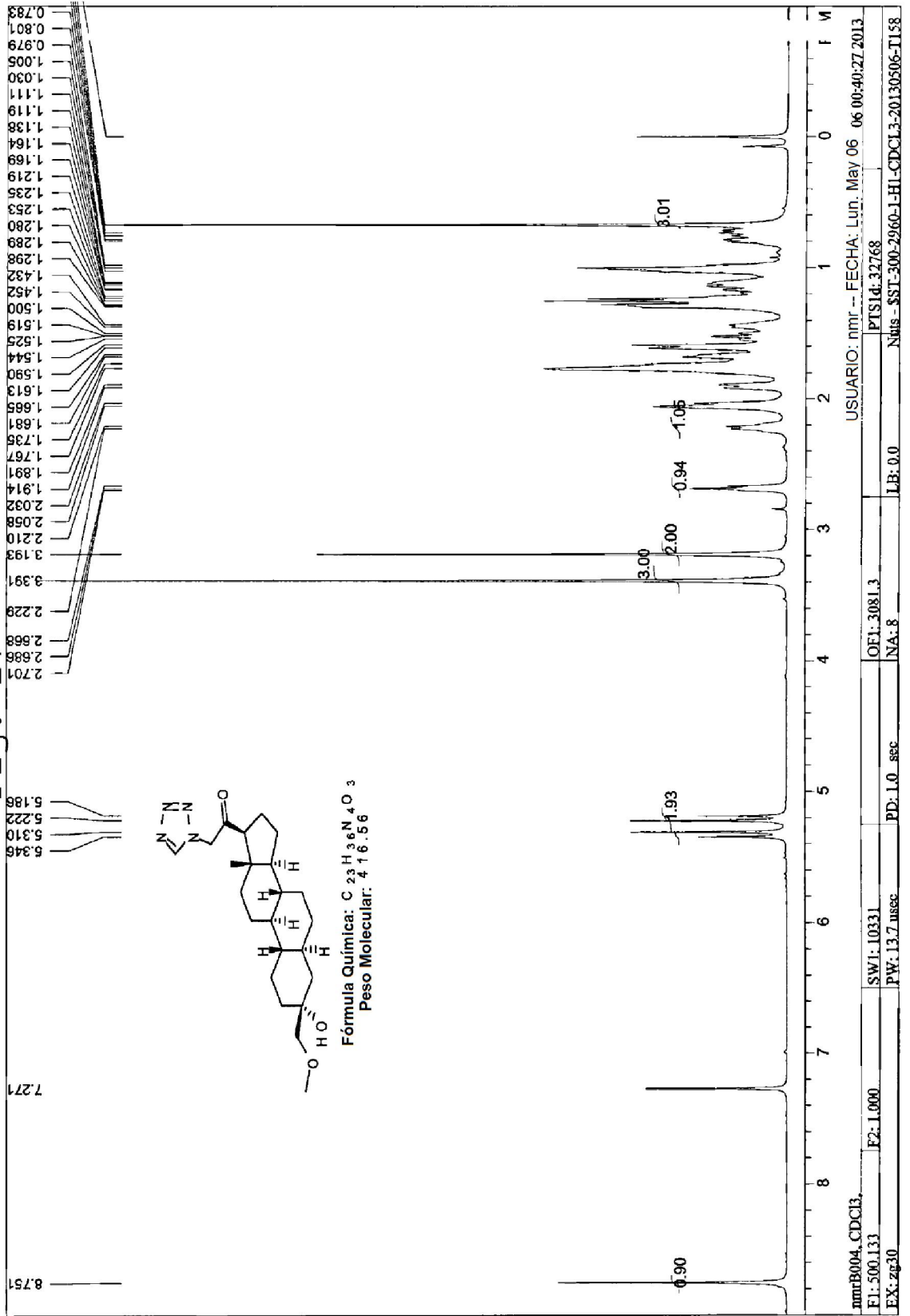


Fig. 16

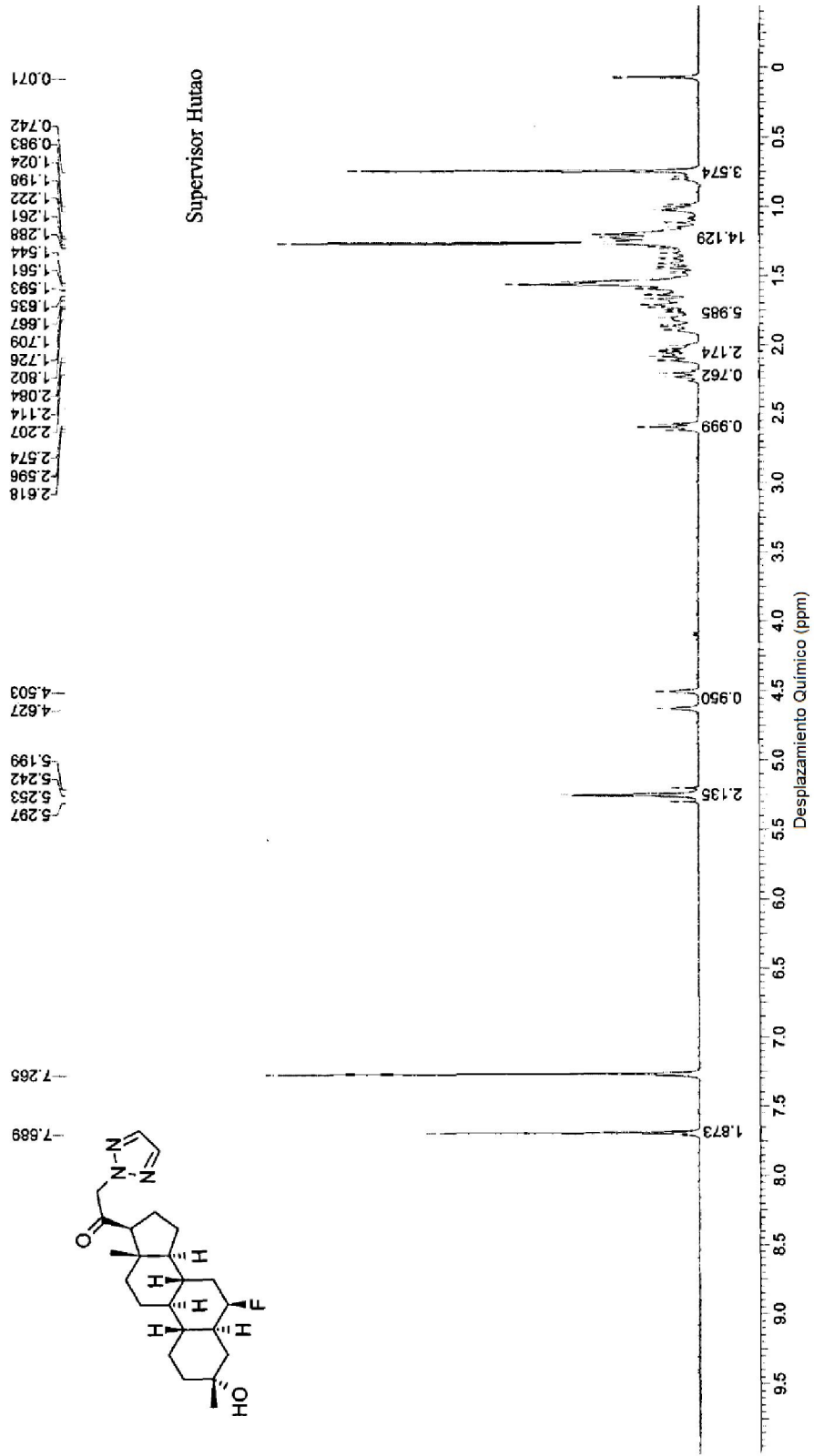
PDF creado con versión de prueba pdfFactory Pro [www.pdffactory.com](http://www.pdffactory.com)

Fig. 17



K000147715 H20597-027-1 CDCl3 400MHz

ID de compuesto: ST-310-004



Fecha

Operador

Fig. 18

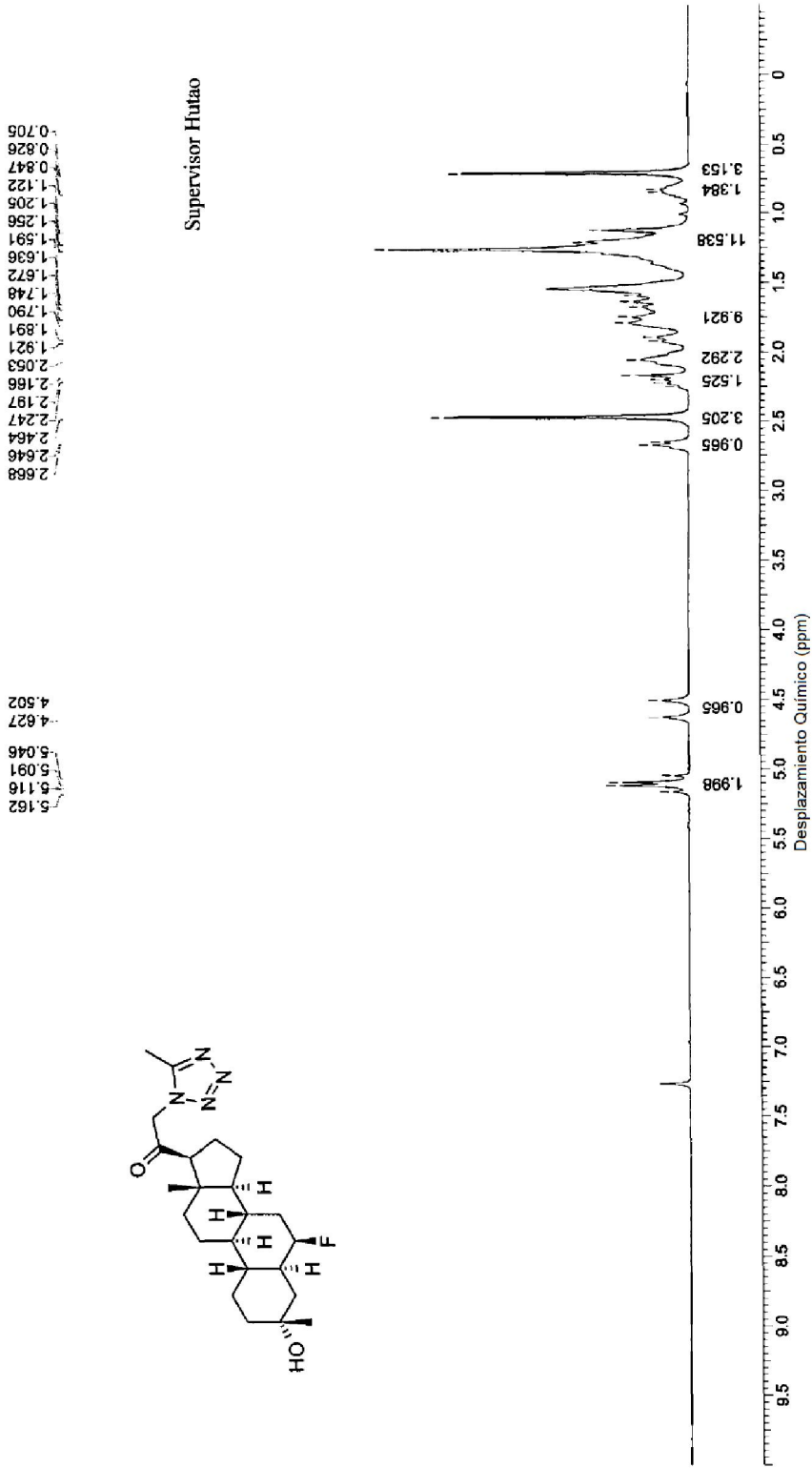
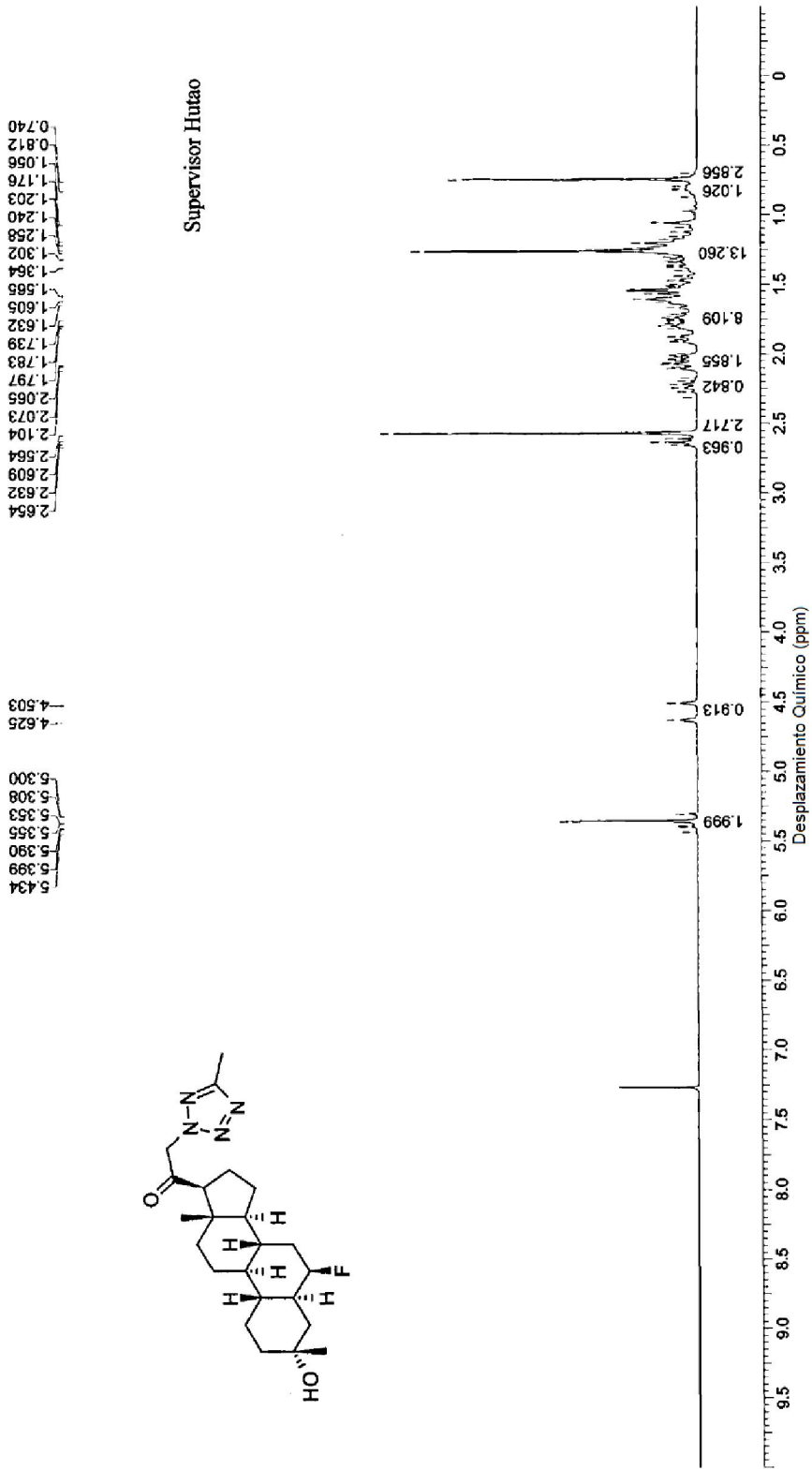


Fig. 19 Operator Fecha



Fecha

Operador

Fig. 20

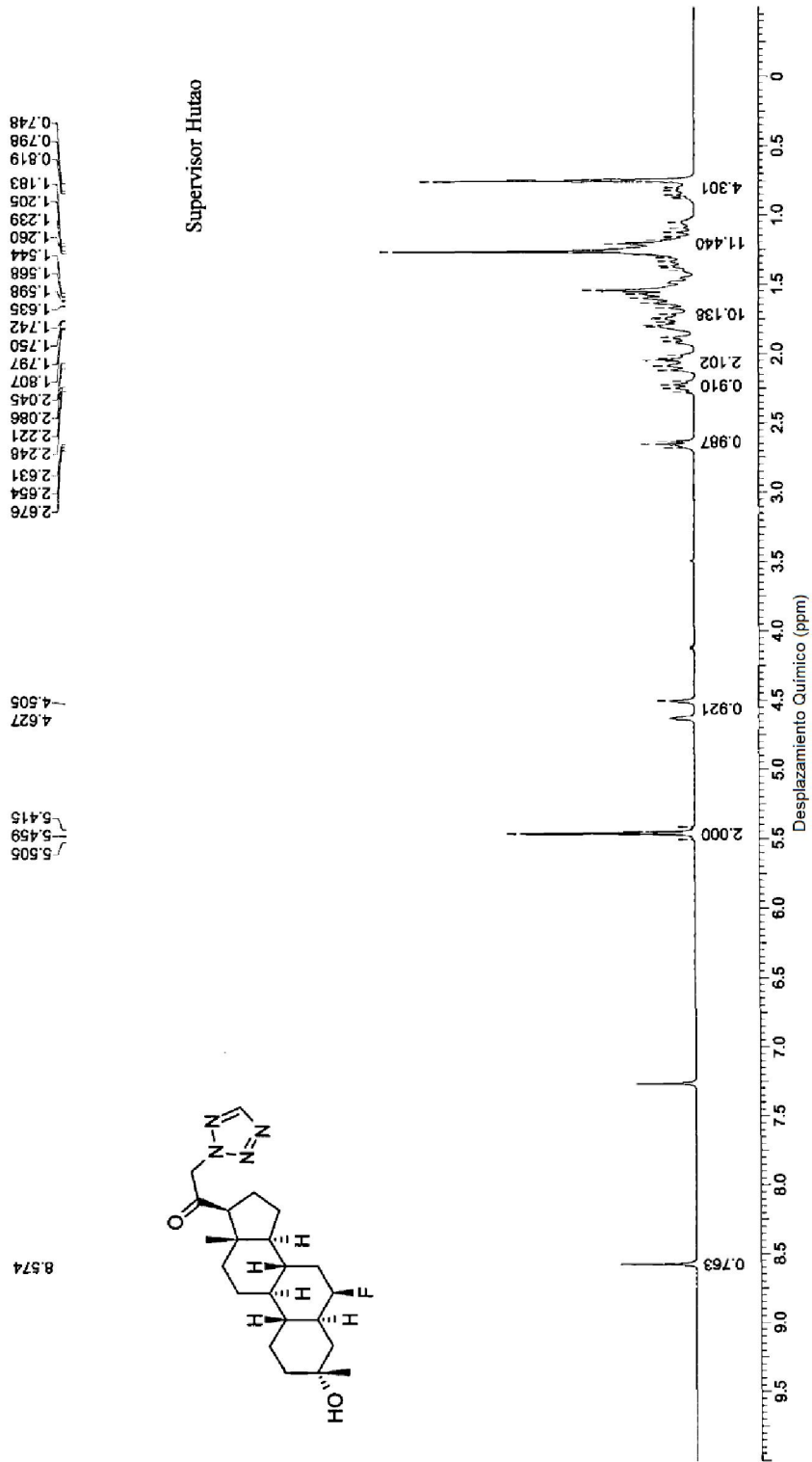


Fig. 21 Operator Fecha

