



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 895 155**

⑮ Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2016** PCT/US2016/055050

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017** WO17059385

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016** E 16785597 (2)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021** EP 3356370

⑮ Título: **Saxitoxinas modificadas en 11,13 para el tratamiento del dolor**

⑩ Prioridad:

30.09.2015 US 201562235412 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2022

⑮ Titular/es:

SITEONE THERAPEUTICS, INC. (50.0%)
203 Enterprise Blvd., Suite 3
Bozeman MT 59718, US y
THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND
STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (50.0%)

⑮ Inventor/es:

MULCAHY, JOHN;
PAJOUHESH, HASSAN;
SHIBUYA, GRANT MASAAKI;
DELWIG, ANTON y
DUBOIS, JUSTIN

⑮ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 895 155 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

Saxitoxinas modificadas en 11,13 para el tratamiento del dolor

Declaración de derechos gubernamentales

Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo el contrato NS081887 otorgado por los National Institutes of Health. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre esta invención.

Campo

En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones en el tratamiento de afecciones asociadas con la función del canal de sodio dependiente de voltaje, por ejemplo, afecciones asociadas con el dolor. Los compuestos 10 son saxitoxinas modificadas en 11,13. También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar el dolor en un mamífero que comprenden administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una composición o saxitoxina modificada en 11,13, a un mamífero. En una realización, el mamífero es un ser humano.

Antecedentes

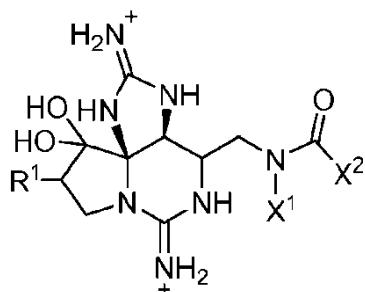
El canal de sodio dependiente de voltaje es un gran complejo proteico de membrana integral presente en neuronas y 15 tejidos excitables donde contribuye a procesos como la excitabilidad de la membrana y la contracción muscular (Ogata et al., Jpn. J. Pharmacol. (2002) 88(4) 365-77). Se ha identificado como un objetivo principal para el tratamiento del dolor. Se han secuenciado genes que codifican nueve isoformas distintas de canales de Na_v de mamíferos (isoformas de Na_v 1.1-1.9). La variación en las propiedades de activación de las diferentes isoformas de Na_v , distribuciones celulares y niveles de expresión influyen en la fisiología de la conducción de las células nerviosas. Un creciente cuerpo 20 de evidencia sugiere que las isoformas individuales del Na_v 1.3, 1.7 y 1.8 están involucradas de manera desproporcionada en la señalización del dolor y la nocicepción, y que un inhibidor específico de isoforma del Na_v podría proporcionar alivio del dolor sin los efectos indeseables que lo acompañan de un Na_v antagonista no específico o un fármaco opioide (Momin et al., Curr Opin Neurobiol. 18(4): 383-8, 2008; Rush et al., J. Physiol. 579(Pt 1): 1-14, 2007).

25 Se ha correlacionado un trastorno genético humano que da como resultado una mutación de pérdida de función en Na_v 1.7 con insensibilidad congénita al dolor (Cox et al., Nature. (2006) 444(7121) 894-898). Por tanto, es deseable el diseño de un fármaco que inhiba selectivamente Na_v 1.7 sobre los otros canales de Na_v . Tal diseño de fármaco es un desafío dada la alta homología estructural (75-96%) de las isoformas de Na_v de mamíferos. Existe la necesidad de 30 compuestos que traten el dolor y las afecciones asociadas con la función del canal de sodio dependiente de voltaje, particularmente que inhiban selectivamente Na_v 1.7 sobre otras isoformas de Na_v .

Resumen

En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones para el tratamiento de afecciones moduladas por 35 canales de sodio dependientes de voltaje, en ciertas realizaciones, en el tratamiento del dolor. Los compuestos son saxitoxinas modificadas en 11,13. También se proporcionan en este documento métodos para tratar el dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio dependientes de voltaje en un mamífero que comprenden administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una composición o saxitoxina modificada en 11,13 a un mamífero. En una realización, el mamífero es un ser humano.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

R^1 es H, OH, $-OS(O)_3^-$, $-OS(O)_2R^5$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7C(O)R^{7a}$, $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$, $-NR^{11}R^{11a}$, $-NH_3^+$, $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$, $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$ o heterocicloalquilo;

X^1 es R^3 y X^2 es R^9 ; o

- 5 X^1 y X^2 junto con el $-NC(O)$ - al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X^1 , X^2 y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^8-$ y $-C(R^4)(R^{4a})$ - siempre que solo se seleccione uno de $-O-$, $-S-$ y $-NR^8-$; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros; donde los 1, 2, 10 3, 4, 5 o 6 átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente $-CR^{12}=$ o $-C(R^{12})_2$; o
- 10 X^1 y X^2 junto con el $-NC(O)$ - al que están unidos forman 1,3-dioxo-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindolilo;
- 15 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})$ -, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})$ - forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;
- 20 R^8 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-NR^8-$, el R^8 forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;
- 25 cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o arilo;
- 30 R^3 es $-C(O)alquilo C_{1-6}$, $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$ o $-C(O)fenilo$ donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo;
- 35 R^5 es H, alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a} ;
- 40 cada R^{5a} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquilitio C_{1-6} , halo-alquilitio C_{1-6} , alquilsulfínico C_{1-6} , halo-alquilsulfínico C_{1-6} , alquilsulfónico C_{1-6} , halo-alquilsulfónico C_{1-6} , nitro, amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , fenilo o ciano;
- 45 R^9 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo;
- 50 R^6 es alquilo C_{1-6} ; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a} ; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{6a} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;
- 55 cada R^{6a} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro, alquilitio C_{1-6} , halo-alquilitio C_{1-6} , alquilsulfínico C_{1-6} , halo-alquilsulfínico C_{1-6} , alquilsulfónico C_{1-6} , halo-alquilsulfónico C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , fenilo o ciano;
- 60 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 65 R^{7a} es alquilo C_{1-6} ; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b} ; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{7b} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;
- 70 cada R^{7b} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquilitio C_{1-6} , halo-alquilitio C_{1-6} , alquilsulfínico C_{1-6} , halo-alquilsulfínico C_{1-6} , alquilsulfónico C_{1-6} , halo-alquilsulfónico C_{1-6} , nitro, amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , fenilo o ciano;
- 75 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 80 R^{10a} es alquilo C_{1-6} ; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b} ; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b} ; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{10b} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;

cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, halo-alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

10 cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, halo-alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R^{13a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

20 cada R^{13b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, halo-alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{14a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R^{14b} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

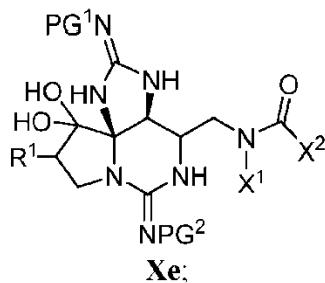
30 cada R^{14c}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, halo-alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano; o

una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas, formas de dosificación unitaria única y kits adecuados para su uso en el tratamiento del dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio dependientes de voltaje que comprenden una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, de algunas o cualesquiera de las realizaciones de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y los compuestos 1-50 y 52-122.

40 En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento del dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio dependientes de voltaje que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una saxitoxina modificada en 11,13 descrita en el presente documento, por ejemplo, de algunas o cualesquiera de las realizaciones de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y los compuestos 1-50 y 52-122.

En otro aspecto, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula Xe



o una sal del mismo, donde

PG¹ es un grupo protector de nitrógeno;

PG² es un grupo protector de nitrógeno;

5 R¹ es -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, -NR¹³S(O)₂R^{13a}, o -NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b};

X¹ es R³ y X² es R⁹; o X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸-; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico de 6-12 miembros saturado o insaturado; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂-;

cada R⁴ y R^{4a} es independientemente H; alquilo C₁₋₆; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -C(R⁴)(R^{4a})-, uno o ambos de R⁴ y R^{4a} en el -C(R⁴)(R^{4a})- forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

15 R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -NR⁸-, el R⁸ forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo;

20 R³ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o -C(O)fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a};

25 cada R^{5a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R⁶ es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{6a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R^{7a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{7b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R^{10a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

10 cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

20 cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R^{13a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

30 cada R^{13b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

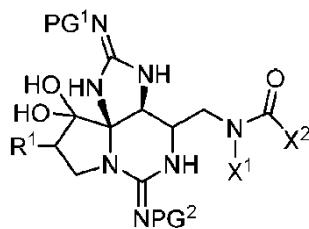
R^{14a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R^{14B} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

40 cada R^{14c}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano.

En otro aspecto, se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I que comprende

a) desproteger un compuesto de fórmula Xe

**Xe**

donde

PG¹ es un grupo protector de nitrógeno;

PG² es un grupo protector de nitrógeno;

5 R¹ es -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, -NR¹³S(O)₂R^{13a}, o -NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b};

X¹ es R³ y X² es R⁹; o

10 X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a}) - siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸-; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂;

cada R⁴ y R^{4a} es independientemente H; alquilo C₁₋₆; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -C(R⁴)(R^{4a})-, uno o ambos de R⁴ y R^{4a} en el -C(R⁴)(R^{4a})- forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

15 R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -NR⁸-, el R⁸ forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo;

20 R³ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o -C(O)fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a};

25 cada R^{5a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

30 R⁶ es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{6a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

35 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{7a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

40

cada R^{7b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R^{10a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

10 cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

20 cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R^{13a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{13b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

30 R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{14a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R^{14B} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

cada R^{14c}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

40 para producir un compuesto de Fórmula I; y

b) opcionalmente aislar el compuesto de Fórmula I.

Descripción de realizaciones de ejemplo

45 En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones en el tratamiento del dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio dependientes de voltaje. Los compuestos son saxitoxinas modificadas en 11,13. También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar el dolor en un mamífero que comprenden administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una saxitoxina modificada en 11,13 o una composición a un mamífero. En una realización, el mamífero es un ser humano.

Definiciones

Cuando se hace referencia a los compuestos proporcionados en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en

5 la técnica. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario. A menos que se especifique lo contrario, cuando un término se define como sustituido, los grupos de la lista de sustituyentes no están sustituidos. Por ejemplo, un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo cicloalquilo, y el grupo cicloalquilo no está sustituido adicionalmente a menos que se especifique lo contrario.

10 El término "alquilo", como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es un hidrocarburo primario, secundario o terciario. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo incluye de uno a diez átomos de carbono, es decir, alquilo C₁ a C₁₀. En ciertas realizaciones, el alquilo es un alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

15 El término "alcoxi" como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere al grupo -OR' donde R' es alquilo. Los grupos alcoxi incluyen, en ciertas realizaciones, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares.

20 El término "alquiltio" como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere al grupo -SR' donde R' es alquilo C₁₋₁₀. En algunas realizaciones, alquiltio es alquiltio C₁₋₆. En algunas realizaciones, alquiltio es metiltio.

25 El término "alquilsulfinilo" como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere al grupo -S(O)R' donde R' es alquilo C₁₋₁₀. En algunas realizaciones, el alquilsulfinilo es alquilsulfinilo C₁₋₆.

El término "alquilsulfonilo" como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere al grupo -S(O)₂R' donde R' es alquilo C₁₋₁₀. En algunas realizaciones, el alquilsulfonilo es alquilsulfonilo C₁₋₆.

El término "amino" significa -NH₂.

El término "alquilamino", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere al grupo -NHR' donde R' es alquilo C₁₋₁₀, como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el alquilamino es alquilamino C₁₋₆.

30 El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere al grupo -NR'R' donde cada R' es independientemente alquilo C₁₋₁₀, como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el dialquilamino es di-alquilamino C₁₋₆.

35 El término "arilo", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico C₆-C₁₄ monovalente que comprende al menos un anillo aromático en donde el sistema de anillo

arilo es mono, di o tricíclico. El arilo puede unirse a la estructura principal a través de cualquiera de sus anillos, es decir, cualquier anillo aromático o no aromático. En ciertas realizaciones, arilo es fenilo, naftilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, indanilo, fluorenilo o tetrahidronaftilo. Cuando el arilo está sustituido, puede estar sustituido en cualquier anillo, es decir, en cualquier anillo aromático o no aromático comprendido por arilo. En algunas o cualesquier realizaciones, arilo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos como se define a lo largo de la especificación, incluyendo en algunas realizaciones con grupo(s) seleccionados independientemente de amino, hidroxi, halo, halo-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y fenilo.

40 El término "aralquilo", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o dos grupos arilo como se define en este documento, donde el grupo alquilo es el punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, aralquilo es fenilmetilo, fenilet-1-ilo, fenilet-2-ilo, difenilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3,3-difenilpropilo o 3-fenilpropilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido en el anillo con 1, 2, 3 o 4 grupos como se define a lo largo de la especificación.

45 El término "bifenilo", como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo fenilo sustituido con un segundo grupo fenilo.

50 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo monovalente, saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) mono o multicíclico. En ciertas

realizaciones, el grupo cicloalquilo puede ser un grupo con o sin puente, espirocíclico o no espirocíclico y/o bicíclico fusionado o no fusionado. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo incluye de tres a diez átomos de carbono, es decir, cicloalquilo C₃ a C₁₀. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 10 (C₃₋₁₀) o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En ciertas

5 realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es bicíclico. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es trícíclico. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo está completamente 10 saturado. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo está parcialmente insaturado. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, decalinilo o adamantilo. Cuando el cicloalquilo está sustituido, puede estar sustituido en cualquier anillo, es decir, en 15 cualquier anillo aromático o no aromático comprendido por cicloalquilo, con 1, 2, 3 o 4 grupos como se define a lo largo de la especificación.

El término "haloalquilo", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo alquilo sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos halo. En ciertas realizaciones, el haloalquilo es un halo-alquilo C₁₋₆.

15 El término "haloalquiltio", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo -SR en donde R es halo-alquilo C₁₋₁₀ como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el haloalquiltio es un halo-alquiltio C₁₋₆.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo -OR en donde R es halo-alquilo C₁₋₁₀ como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el haloalcoxi es un halo-alcoxi C₁₋₆.

20 El término "haloalquilsulfinilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo -S(O)R en donde R es halo-alquilo C₁₋₁₀ como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el haloalquilsulfinilo es un halo-alquilsulfinilo C₁₋₆.

25 El término "haloalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo -S(O)₂R en donde R es halo-alquilo C₁₋₁₀ como se define en el presente documento. En ciertas realizaciones, el haloalquilsulfonilo es un halo-alquilsulfonilo C₁₋₆.

Los términos "halógeno" y "halo", como se usan en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, son sinónimos y se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

30 El término "heterocíclico", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico monovalente y/o un sistema de anillo multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático; en donde uno o más (en ciertas realizaciones, 1, 2, 3 o 4) de los átomos del anillo monocíclico no aromático es un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, S(O)₀₋₂ y N, y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono; y en donde uno o más (en ciertas realizaciones, 1, 2, 3 o 4) de cualquiera de los átomos del anillo en el sistema de anillo multicíclico es un heteroátomo(s) seleccionado(s) independientemente de O, S(O)₀₋₂, 35 y N, y los átomos restantes del anillo son carbono. En ciertas realizaciones, el anillo heterocíclico comprende uno o dos heteroátomos que son nitrógeno. En ciertas realizaciones, heterocíclico es multicíclico y comprende un heteroátomo en un anillo no aromático, o comprende un heteroátomo en un anillo aromático, o comprende dos heteroátomos en un anillo aromático, o comprende dos heteroátomos donde uno está en un anillo aromático y el otro está en un anillo no aromático. En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertas realizaciones, el heterocíclico es un sistema de anillo 40 monocíclico, bicíclico, trícíclico o tetracíclico. En ciertas realizaciones, el grupo heterocíclico puede ser un grupo con o sin puente, espirocíclico o no espirocíclico y/o bicíclico fusionado o no fusionado. Uno o más de los átomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, uno o más de los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, uno o más de los átomos de carbono pueden sustituirse opcionalmente por



45 Algunos anillos pueden estar parcial o totalmente saturados o ser aromáticos siempre que el heterocíclico no sea totalmente aromático. Los anillos heterocíclicos monocíclicos y multicíclicos pueden unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable. El heterocíclico multicíclico puede unirse a la estructura principal a través de cualquiera de sus anillos, incluido cualquier anillo aromático o no aromático, independientemente de si el anillo contiene un heteroátomo. En ciertas realizaciones, heterocíclico es "heterocicloalquilo" que es 1) un grupo monocíclico monovalente saturado o parcialmente insaturado (pero no

5 aromático) que contiene al menos un heteroátomo de anillo, como se describe en este documento, o 2) un grupo monocíclico saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) grupo monovalente bi o tricíclico en donde al menos un anillo contiene al menos un heteroátomo como se describe en el presente documento. Cuando se sustituyen heterocíclico y heterocicloalquilo, pueden estar sustituidos en cualquier anillo, es decir, en cualquier anillo aromático 10 o no aromático comprendido por heterociclo y heterocicloalquilo. En ciertas realizaciones, dicho heterocíclico incluye, pero no se limita a, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotripiranilo, benzoxazinilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromonilo, 15 cinolinilo, cumarinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo furanonilo, imidazolidinilo, 2,4-dioxo-imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, 20 isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocumarinilo, isoindolinilo, 1-oxo-isoindolinilo, 1,3-dioxo-isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, 3-oxo-isoxazolidinilo, morfolinilo, 3,5-dioxo-morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 1-oxo-octahidroisoindolilo, 1,3-dioxo-hexahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxiranilo, piperazinilo, 2,6-dioxo-piperazinilo, piperidinilo, 2,6-dioxo-piperidinilo, 4-piperidinilo, 15 pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiomorfolinilo, 3,5-dioxo-tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 2,4-dioxo-tiazolidinilo, tetrahidroquinolinilo, fenotiazinilo, fenoazinilo, xantenilo y 1,3,5-tritianilo. En 20 algunas o cualesquiera realizaciones, heterocíclico es benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahydroquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos como se define a lo largo de la especificación, incluyendo en algunas realizaciones con grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo y fenilo.

25 El término "heteroarilo", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo aromático monocíclico o multicíclico monovalente, en donde al menos un átomo del anillo (en ciertas realizaciones, 1, 2, 3 o 4) es un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, S(O)₀₋₂ y N en el anillo. El grupo heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del sistema de anillos, si las reglas de valencia lo permiten. En ciertas realizaciones, cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S y/o de uno a cuatro átomos de N, o una combinación de los mismos, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contiene al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos en el anillo. Cuando el heteroarilo 30 está sustituido, puede estar sustituido en cualquier anillo. En ciertas realizaciones, los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo y triazolilo. En ciertas realizaciones, los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, 35 furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizinilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. En ciertas realizaciones, los grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, bencindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, 40 perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo y fenazinilo. En algunas o cualesquiera realizaciones, heteroarilo es indolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, imidazolilo o pirazolilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos como se define a lo largo de la especificación, incluyendo en algunas realizaciones con grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y fenilo.

45 El término "fenilcarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)R en donde R es fenilo.

50 El término "grupo protector", como se usa en este documento, ya menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo que se agrega a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para evitar su reacción adicional o para otros fines. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. (Véanse, por ejemplo, los descritos en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, cuarta edición, 2006). En algunas realizaciones, un grupo protector de nitrógeno (por ejemplo, para PG¹ y PG²) es 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz), acetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, -C(O)OCH₂CCl₃ (Troc), p-metoxifenilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-metoxibencilcarbonilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, 2,2,2-tricloroetoxisulfonilo (Tces), p-metoxibencenosulfonilo (Mbs) o p-toluenosulfonilo (tosilo). En algunas realizaciones, un grupo protector de oxígeno (por ejemplo, para X¹) es metoximetilo (MOM), etoxietilo, metoxietoximetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, metilo, tert-butilo, alilo, bencilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, acetilo, pivalilo, benzoilo, dimetoxitritilo, tritilo, metoxitritilo, p-metoxibencilo o metiltiometilo.

55 El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a cualquier sal de un compuesto proporcionado en el presente documento que conserva sus propiedades biológicas y que no es tóxico o deseable de otro modo para uso farmacéutico. Dichas sales pueden

derivarse de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Dichas sales incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición ácida formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sódico, ascórbico, málico,

- 5 maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pírico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluensulfónico, canfórico, canforsulfónico, 4-metilbísculo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, tert-butilacético, lauril sulfúrico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico, mucónico y similares; y (2) sales de adición básica formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original (a) se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio, o hidróxidos de un metal alcalino o alcalinotérreo, como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio, zinc e hidróxido de bario, amoniaco o (b) coordina con una base orgánica, como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, como amoniaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, 15 arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, N,metilglucamina piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, además, en ciertas realizaciones, y sin limitación, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares. Cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrohaluros, por ejemplo, clorhidrato e

- 20 bromhidrato, sulfato, fosfato, sulfamato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato, hexanoato, ciclopentilpropionato, glicolato, glutarato, piruvato, lactato, malonato, succinato, sorbato, ascorbato, malato, maleato, fumarato, tartarato, citrato, benzoato, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, pícrato, cinamato, mandelato, ftalato, laurato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato, 1,2-etano-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), 4-clorobencenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 4-toluenosulfonato, canforato, canforsulfonato, 4-metilbísculo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxilato, glucoheptonato, 3-fenilpropionato, acetato de trimetilo, acetato de tert-butilo, lauril sulfato, gluconato, benzoato, glutamato, hidroxinaftoato, salicilato, estearato, ciclohexilsulfamato, quinato, muconato y similares.

El término "sustancialmente libre de" o "sustancialmente en ausencia de" estereoisómeros con respecto a una composición se refiere a una composición que incluye al menos 85 o 90% en peso, en ciertas realizaciones 95%, 98%, 99% o 100% en peso, de un estereoisómero designado de un compuesto en la composición. En ciertas realizaciones, en los métodos y compuestos proporcionados en este documento, los compuestos están sustancialmente libres de estereoisómeros.

De manera similar, el término "aislado" con respecto a una composición se refiere a una composición que incluye al menos 85, 90%, 95%, 98%, 99% a 100% en peso, de un compuesto especificado, comprendiendo el resto otras especies químicas o estereoisómeros.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

- 40 El término "composición isotópica", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la cantidad de cada isótopo presente para un átomo dado, y "composición isotópica natural" se refiere a la composición o abundancia isotópica natural para un determinado átomo. Los átomos que contienen su composición isotópica natural también pueden denominarse en el presente documento átomos "no enriquecidos". A menos que se indique lo contrario, los átomos de los compuestos enumerados en este documento pretenden representar cualquier 45 isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

El término "enriquecimiento isotópico", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en un átomo dado en una molécula en 50 lugar de la abundancia isotópica natural de ese átomo. En ciertas realizaciones, un enriquecimiento de deuterio del 1% en una posición dada significa que el 1% de las moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural del deuterio es aproximadamente 0.0156%, el enriquecimiento de deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es aproximadamente 0.0156%. El enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en el presente documento se puede determinar usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la técnica, que incluyen espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

El término "enriquecido isotópicamente", como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un átomo que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo.

5 Como se usa en este documento, el término "anestésico local" significa un fármaco que proporciona adormecimiento local o alivio del dolor. En algunas realizaciones, el anestésico local incluye compuestos de aminoacilaniida (en algunas realizaciones, lidocaína, prilocaina, bupivacaína, ropivacaína y mepivacaína) y compuestos anestésicos locales relacionados que tienen varios sustituyentes en el sistema de anillo o nitrógeno amónico; compuestos de benzoato de aminoalquilo (en algunas realizaciones, procaína, cloroprocaína, propoxicaína, hexilcaína, tetricaína, ciclometicaína, benoxinato, butacaína y proparacaína) y compuestos anestésicos locales relacionados; cocaína; compuestos de aminocarbonato (en algunas realizaciones, diperodon); compuestos de N-fenilamidina (en algunas realizaciones, fenacaína); compuestos de N-aminoalquil amida (en algunas realizaciones, dibucaína); compuestos de aminocetona (en algunas realizaciones, falicaína y diclonina); y compuestos de aminoéter (en algunas realizaciones, pramoxina y dimetisoquien).

10 15 Como se usa en este documento, los grupos "alquilo", "cicloalquilo", "arilo", "alcoxi", "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heteroarilo" comprenden opcionalmente deuterio en una o más posiciones en las que están presentes átomos de hidrógeno y en donde la composición de deuterio del átomo o átomos es distinta de la composición isotópica natural.

20 También como se usa en este documento, los grupos "alquilo", "cicloalquilo", "arilo", "alcoxi", "heterocicloalquilo", "heterocíclico" y "heteroarilo" comprenden opcionalmente carbono 13 en una cantidad diferente a la composición isotópica natural.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "IC₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

25 Como se usa en este documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente. Los términos "sujeto" y "sujetos" se refieren a un animal, como un mamífero, incluido un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono como un mono cynomolgus, un chimpancé y un humano) y, en ciertas realizaciones, un humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal de granja (por ejemplo, un caballo, una vaca, un cerdo, etc.) o una mascota (por ejemplo, un perro o un gato). En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

30 35 Como se usa en el presente documento, los términos "agente terapéutico" y "agentes terapéuticos" se refieren a cualquier agente o agentes que se pueden usar en el tratamiento o prevención de un trastorno o uno o más síntomas del mismo. En ciertas realizaciones, el término "agente terapéutico" incluye un compuesto proporcionado en el presente documento. En ciertas realizaciones, un agente terapéutico es un agente que se sabe que es útil para el tratamiento o la prevención de un trastorno o uno o más síntomas del mismo, o se ha utilizado o se está utilizando actualmente.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición que, cuando se administra a un sujeto para tratar una afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la afección. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar dependiendo, entre otras cosas, del compuesto, la afección y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto por tratar.

40 45 50 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier afección o trastorno se refiere, en ciertas realizaciones, a mejorar una afección o trastorno que existe en un sujeto, incluso de forma profiláctica. En otra realización, "tratar" o "tratamiento" incluye mejorar al menos un parámetro físico, que puede ser imperceptible para el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" incluye modular la afección o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible) o fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" incluye retrasar la aparición de la afección o trastorno. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" incluye la reducción o eliminación de la afección (por ejemplo, dolor) o uno o más síntomas (por ejemplo, dolor) de la afección (por ejemplo, ciática), o retrasar la progresión de la afección. (por ejemplo, dolor) o de uno o más síntomas (por ejemplo, dolor) de la afección (por ejemplo, ciática), o para reducir la gravedad de la afección (por ejemplo, dolor) o de uno o más síntomas (por ejemplo, dolor) de la afección (por ejemplo, ciática). En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" incluye administrar profilácticamente un compuesto descrito en el presente documento.

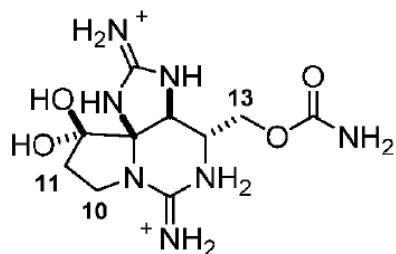
Como se usa en este documento, los términos "agente profiláctico" y "agentes profilácticos" se refieren a cualquier agente o agentes que se pueden usar en la prevención de una afección o uno o más síntomas de la misma y/o que previene o impide la aparición, desarrollo, progresión y/o gravedad de una afección. En ciertas realizaciones, el término

"agente profiláctico" incluye un compuesto proporcionado en el presente documento. En otras ciertas realizaciones, el término "agente profiláctico" no se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento.

Como se usa en este documento, la frase "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a la cantidad de una terapia (por ejemplo, agente profiláctico) que es suficiente para dar como resultado la prevención o reducción del desarrollo, 5 recurrencia o aparición de uno o más síntomas asociados con una afección, o para potenciar o mejorar el efecto o los efectos profilácticos de otra terapia (por ejemplo, otro agente profiláctico).

Compuestos

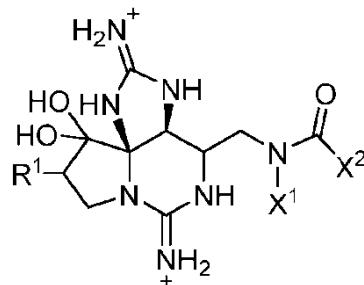
En el presente documento se proporcionan compuestos que pueden modular la actividad de los canales iónicos activados por voltaje (por ejemplo, canales de sodio activados por voltaje). Las saxitoxinas modificadas en 11,13 10 pueden formarse como se describe en el presente documento y usarse para el tratamiento de afecciones asociadas con la función del canal de sodio dependiente de voltaje. En ciertas realizaciones, la afección está asociada con el dolor. En ciertas realizaciones, la afección es dolor, epilepsia, enfermedad de Parkinson, trastornos del estado de ánimo, psicosis, esclerosis lateral amiotrópica, glaucoma, isquemia, trastornos de espasticidad y trastorno obsesivo 15 compulsivo. La saxitoxina tiene la estructura química que se proporciona a continuación con la numeración de átomos seleccionada que se utiliza en este documento:



(Saxitoxina).

Las realizaciones descritas en el presente documento incluyen los compuestos enumerados, así como una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas o cualesquier realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (I-P):



(I-P)

donde

R¹ es H, OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, o heterocicloalquilo;

X¹ es R³ y X² es R⁹; o

X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸-, y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de anillo adicionales son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂-;

cada R⁴ y R^{4a} es independientemente H; alquilo C₁₋₆; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -C(R⁴)(R^{4a})-, uno o ambos de R⁴ y R^{4a} en el -C(R⁴)(R^{4a})- forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -NR⁸-, el R⁸ forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo;

5 R³ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o -C(O)fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

10 R⁶ es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{6a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

15 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{7a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

20 cada R^{7b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R^{10a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b}; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

30 cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

40 cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano; o

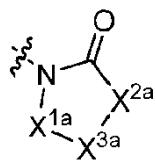
una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde

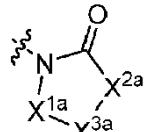
R¹ es H, OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, o heterocicloalquilo;

X¹ es R³ y X² es R⁹; o

X¹ y X² junto con el -NC(O)- al cual se unen forman



donde X^{1a} es $-O-$, $-CH_2-$ o $-C(O)-$; X^{2a} es $-S-$, $-NR^{8-}$ o $-C(R^4)(R^{4a})-$; y X^{3a} es uno o dos grupos seleccionados independientemente de $-O-$, $-S-$, $-NR^{8-}$ y $-C(R^4)(R^{4a})-$ siempre que solo un átomo de X^{1a} , X^{2a} y X^{3a} se seleccione de $-O-$, $-S-$ y $-NR^{8-}$; y donde el anillo



5

se fusiona opcionalmente en X^{2a} y en el átomo adyacente en X^{3a} para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros cuando 1) X^{2a} es $-NR^{8-}$ y X^{3a} es $-C(R^4)(R^{4a})-$ o $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$ o 2) X^{2a} es $-C(R^4)(R^{4a})-$ y X^{3a} es $-C(R^4)(R^{4a})-$, $-NR^{8-}$, $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$, $-C(R^4)(R^{4a})-NR^{8-}$, o $-NR^{8-}C(R^4)(R^{4a})-$; y donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos adicionales del anillo son independientemente $-CR^{12}=$ o $-C(R^{12})_2-$;

10 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C₁₋₆; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

R^8 es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-NR^{8-}$, el R^8 forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

15 cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo;

R^3 es $-C(O)alquilo C_{1-6}$, $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$ o $-C(O)fenilo$ donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R^5 es H o alquilo C₁₋₆;

20 R^9 es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R^6 es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a} ; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

25 cada R^{6a} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

R^7 es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

30 R^{7a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{7b} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano; y

R^{10} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R^{10a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b} ; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10a} ; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro o ciano; o

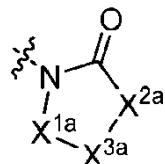
10 una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde

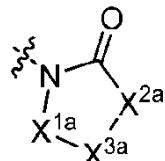
R¹ es H, OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, -NH₃⁺, -NR¹³S(O)₂R^{13a}, -NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b}, o heterocicloalquilo;

15 X¹ es R³ y X² es R⁹; o

X¹ y X² junto con el -NC(O)- al cual se unen forman



20 donde X^{1a} es -O-, -CH₂- o -C(O)-; X^{2a} es -S-, -NR⁸- o -C(R⁴)(R^{4a})-; y X^{3a} es uno o dos grupos seleccionados independientemente de -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo un átomo de X^{1a}, X^{2a} y X^{3a} se seleccione de -O-, -S- y -NR⁸-; y donde el anillo



25 se fusiona opcionalmente en X^{2a} y en el átomo adyacente en X^{3a} para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros cuando 1) X^{2a} es -NR⁸- y X^{3a} es -C(R⁴)(R^{4a})- o -C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})- o 2) X^{2a} es -C(R⁴)(R^{4a})- y X^{3a} es -C(R⁴)(R^{4a})-, -NR⁸- o -C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})-, -C(R⁴)(R^{4a})-NR⁸- o -NR⁸-C(R⁴)(R^{4a})-; y donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos adicionales del anillo son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂-;

cada R⁴ y R^{4a} es independientemente H; alquilo C₁₋₆; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -C(R⁴)(R^{4a})-, uno o ambos de R⁴ y R^{4a} en el -C(R⁴)(R^{4a})- forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

30 R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -NR⁸- el R⁸ forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo;

R³ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o -C(O)fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a};

35 cada R^{5a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

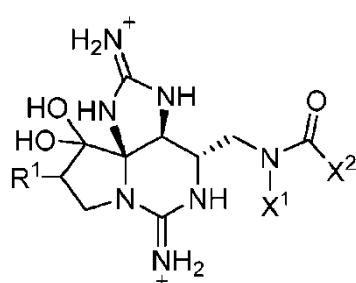
- 5 R⁹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;
- 10 R⁶ es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;
- 15 cada R^{6a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 20 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 25 R^{7a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;
- 30 cada R^{7b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 35 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 40 R^{10a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;
- 45 cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 50 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 55 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;
- 60 cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 65 R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 70 R^{13a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;
- 75 cada R^{13b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 80 R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 85 R^{14a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{14b} es alquilo C_{1-6} ; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ; y

cada R^{14c} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , halo-alquiltio C_{1-6} , alquilsulfínico C_{1-6} , halo-alquilsulfínico C_{1-6} , alquilsulfónico C_{1-6} , halo-alquilsulfónico C_{1-6} , nitro, amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , fenilo o ciano; o

una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

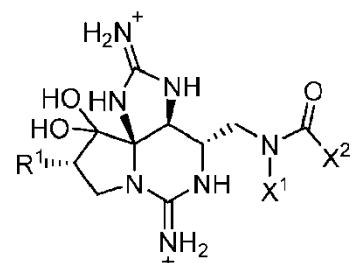
- 10 En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es según la Fórmula (Ia):



(Ia)

donde R^1 , X^1 y X^2 son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

- En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es según la Fórmula (Ib):



(Ib)

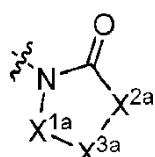
donde R^1 , X^1 y X^2 son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

Realización A: En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia) o (Ib) donde

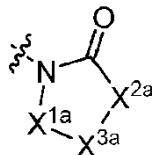
- 20 R^1 es H, OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NHC(O)R^{7a}, -N(CH₃)C(O)R^{7a}, -OC(O)NHR^{10a}, -OC(O)N(CH₃)R^{10a}, -NHR^{11a}, -NH₃⁺, -NHS(O)₂R^{13a}, o -NHC(O)NHR^{14b};

X^1 es R³ y X^2 es R⁹; o

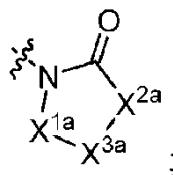
X^1 y X^2 junto con el -NC(O)- al cual se unen forman



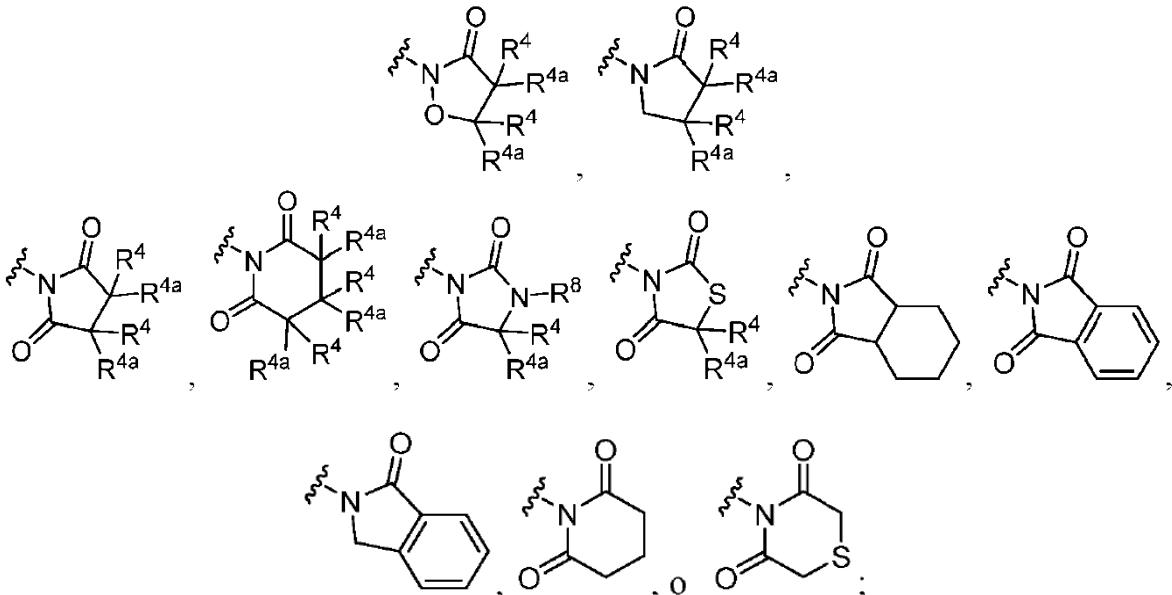
donde X^{1a} es $-O-$, $-CH_2-$ o $-C(O)-$; X^{2a} es $-S-$, $-NR^{8-}$ o $-C(R^4)(R^{4a})-$; y X^{3a} es uno o dos grupos seleccionados independientemente de $-O-$, $-S-$, $-NR^{8-}$ y $-C(R^4)(R^{4a})-$ siempre que solo un átomo de X^{1a} , X^{2a} y X^{3a} se seleccione de $-O-$, $-S-$ y $-NR^{8-}$; y donde el anillo



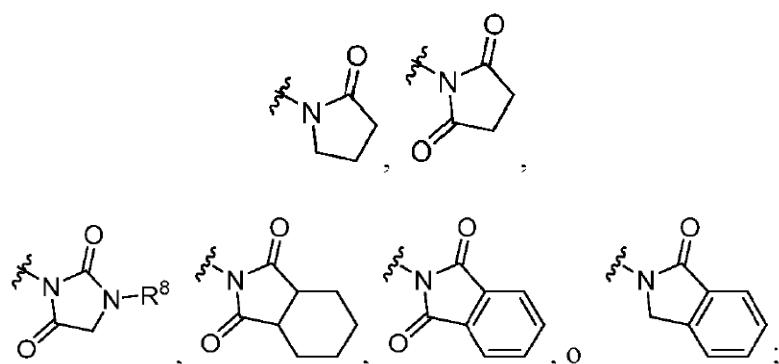
- 5 se fusiona opcionalmente en X^{2a} y en el átomo adyacente en X^{3a} para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 9 o 10 miembros cuando X^{2a} es $-C(R^4)(R^{4a})-$ y X^{3a} es $-C(R^4)(R^{4a})-$ o $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$; y donde hay cuatro átomos de anillo adicionales que son independientemente $-CR^{12}=$ o $-C(R^{12})_2-$;
 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-3} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;
- 10 R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} o fenilo;
 cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o arilo;
 R^3 es $-C(O)alquilo C_{1-3}$ o $-C(O)Oalquilo C_{1-3}$;
 R^5 es H, alquilo C_{1-3} o fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{5a} ;
- 15 cada R^{5a} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} o halo-alcoxi C_{1-6} ;
 R^9 es alquilo C_{1-3} o fenilo;
 R^6 es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{6a} ; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{6a} ;
 cada R^{6a} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} o fenilo;
- 20 R^{7a} es alquilo C_{1-6} ; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ;
 cada R^{7b} , cuando está presente, es independientemente halo, hidroxi, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} o amino; y
- 25 R^{10a} es alquilo C_{1-6} ; arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10b} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b} ; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10b} ; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b} ;
- 30 cada R^{10b} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo-alcoxi C_{1-6} ;
 R^{11a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b} ; o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11b} ;
 cada R^{11b} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo-alcoxi C_{1-6} ;
- 35 R^{13a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b} ; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b} ;
 y
 R^{14b} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} .
- En algunas o cualesquiera realizaciones de la Realización A, X^1 es R^3 y X^2 es R^9 . En algunas o cualesquiera realizaciones de la Realización A, X^1 y X^2 junto con el $-NC(O)-$ al que se unen forman



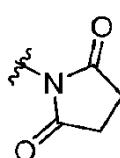
en algunas o cualesquiera realizaciones de la Realización A, el anillo formado por X^1 y X^2 y el $-\text{NC(O)}-$ al que están unidos es



en algunas o cualesquiera realizaciones de la Realización A, el anillo formado por X^1 y X^2 y el $-\text{NC(O)}-$ al que están unidos es



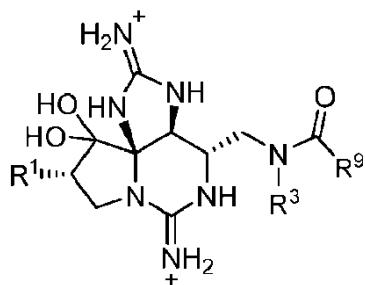
en algunas o cualesquiera realizaciones de la Realización A, el anillo formado por X^1 y X^2 y el $-\text{NC(O)}-$ al que están unidos es



15 En algunas o cualesquiera realizaciones de la Realización A, incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 es H , OH , $-\text{OS(O)}^-$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^5$, $-\text{OC(O)}\text{R}^6$, $-\text{NHC(O)}\text{R}^{7a}$, $-\text{OC(O)}\text{NHR}^{10a}$, $-\text{NHR}^{11a}$, $-\text{NH}_3^+$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^{13a}$, $-\text{NHC(O)}\text{NHR}^{14b}$, o 2,5-dioxopirrolidinilo. En algunas o cualesquiera realizaciones de la Realización A, incluyendo cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 es $-\text{OC(O)}\text{R}^6$ o $-\text{NHC(O)}\text{R}^{7a}$. En algunas o cualesquiera realizaciones, el arilo en R^6 , R^{7a} , R^{10a} , R^{11a} , R^{13a} y R^{14b} es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. En algunas o cualesquiera realizaciones, el

heterocíclico en R⁶, R^{7a}, R^{13a} y R^{14b} es benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahidroquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. En algunas o cualesquiera realizaciones, el heteroarilo en R⁶ y R^{7a} es indolilo, furanilo, piridinilo o pirazolilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.

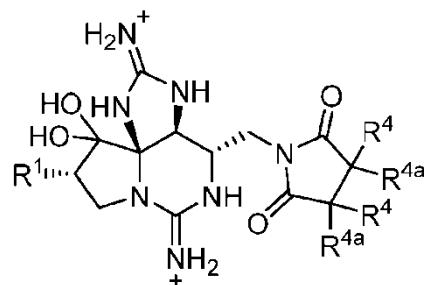
- 5 En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es según la Fórmula (Ic):



(Ic)

- 10 donde R¹, R³ y R⁹ son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en este documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ic) es aquel en donde R³ es -C(O)alquilo C₁₋₆ y R⁹ es alquilo C₁₋₆; o R³ es -C(O)alquilo C₁₋₆ y R⁹ es fenilo; o R³ es -C(O)Oalquilo C₁₋₆ y R⁹ es fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

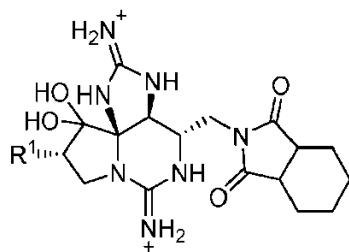
En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es según la Fórmula (Id):



(Id)

- 15 donde R¹ es como se define en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se define en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Id) donde cada R⁴ y R^{4a} son independientemente hidrógeno o metilo; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Id) donde cada R⁴ y R^{4a} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

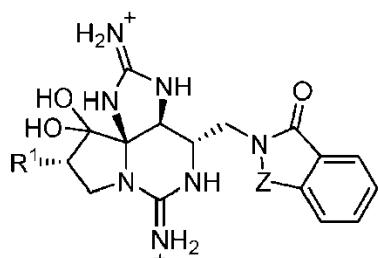
En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es según la Fórmula (Ig):



(Ig)

donde R^1 es como se define en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se define en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ig) donde R^1 es $-OC(O)R^6$ o $-NR^7C(O)R^{7a}$; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ig) donde 5 R^1 es $-OC(O)R^6$ o $-NR^7C(O)R^{7a}$; R^6 es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{6a} ; R^7 es hidrógeno o metilo; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{7b} ; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

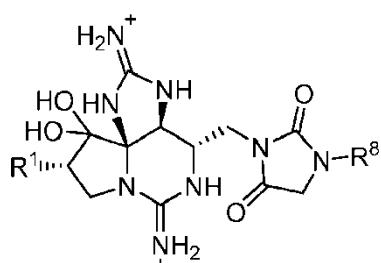
- 10 En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es según la Fórmula (Ih):



(Ih)

donde Z es CH_2 o $C(O)$ y R^1 es como se define en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se define en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en este documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, 15 se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ih) donde R^1 es $-OC(O)R^6$ o $-NR^7C(O)R^{7a}$; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ih) donde R^1 es $-OC(O)R^6$ o $-NR^7C(O)R^{7a}$; R^6 es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{6a} ; R^7 es hidrógeno; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{7b} ; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

- 20 En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es de acuerdo con la Fórmula (Ii):



(Ii)

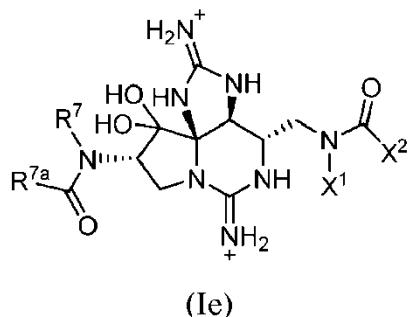
donde R^1 es como se define en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se define en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, 25 se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ii) donde R^8 es alquilo C_{1-6} o fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente

documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ii) donde R⁸ es alquilo C₁₋₃ o fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o en cualquiera de las realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ii) en la que R⁸ es metilo o fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii) donde R¹ es H, OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NHC(O)R^{7a}, -N(CH₃)C(O)R^{7a}, -OC(O)NHR^{10a}, -OC(O)N(CH₃)R^{10a}, -NHR^{11a}, -NH₃⁺, -NHS(O)₂R^{13a}, -NHC(O)NHR^{14b}, o 2,5-dioxo-pirrolidinilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii) donde R¹ es H, OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NHC(O)R^{7a}, -N(CH₃)C(O)R^{7a}, -OC(O)NHR^{10a}, -OC(O)N(CH₃)R^{10a}, -NHR^{11a}, -NH₃⁺, -NHS(O)₂R^{13a}, o -NHC(O)NHR^{14b}; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii) donde R¹ es H, OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NHC(O)R^{7a}, -N(CH₃)C(O)R^{7a}, -OC(O)NHR^{10a}, -OC(O)N(CH₃)R^{10a}, -NHR^{11a}, -NH₃⁺, -NHS(O)₂R^{13a}, -NHC(O)NHR^{14b}; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii) donde R¹ es OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NHC(O)R^{7a}, o -N(CH₃)C(O)R^{7a}; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii) donde R¹ es H, OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NHC(O)R^{7a}, -OC(O)NHR^{10a} o -NHR^{11a}; R⁵ es alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a}; R⁶ es arilo, heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6a}; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}, R^{7a} es aralquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}, R^{7a} es bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R^{7b}, heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}, o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; R^{10a} es arilo, aralquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{10b} o R^{10a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; R^{11a} es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{11b}; R^{13a} es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{13b}; R^{14b} es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{13b}; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii) donde R¹ es OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶ o -NHC(O)R^{7a}; R⁵ es alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a}; R⁶ es arilo, heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{6a}; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{7b}, R^{7a} es aralquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}, R^{7a} es bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{7b}, heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b}, o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii) donde R¹ es OH, -OS(O)₃⁻, -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶ o -NHC(O)R^{7a}; R⁵ es alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆; R⁶ es arilo, heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre fenilo, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, hidroxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆; R^{7a} es aralquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆; o R^{7a} es bifenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆; o R^{7a} es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, halo-alquilo C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆; o R^{7a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo-alquilo C₁₋₆; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

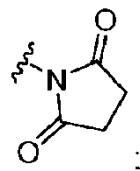
En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es de acuerdo con la Fórmula (Ie):



(Ie)

donde R^7 , R^{7a} , X^1 y X^2 son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en este documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el

- 5 Compuesto de Fórmula (Ie) es aquel en donde R^7 es hidrógeno o metilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ie) es aquel en donde R^7 es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.
- 10 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ie) es aquel en donde R^7 es hidrógeno; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es aralquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.
- 15 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ie) es aquel en donde R^7 es hidrógeno; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es aralquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ; cada R^{7b} es independientemente halo, hidroxi, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo-alcoxi C_{1-6} ; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ie) es aquel en donde R^7 es hidrógeno; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2 o 3 R^{7b} , R^{7a} es aralquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{7b} , o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ; cada R^{7b} es independientemente halo, hidroxi, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo-alcoxi C_{1-6} ; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ie) donde el anillo formado por X^1 y X^2 y el -NC(O)- al que están unidos es

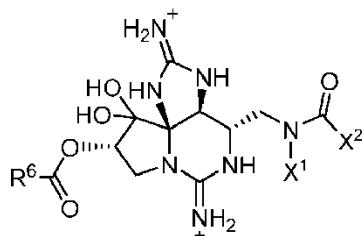


35 y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ie) donde el arilo en R^{7a} es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados

- 40 independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} y amino; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ie) donde el heterocíclico en R^{7a} es benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahidroquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} y fenilo; y todos los

demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es de acuerdo con la Fórmula (If):

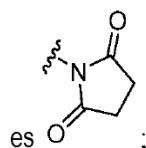


(If)

5 donde R^6 , X^1 y X^2 son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en este documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (If) es aquel en donde R^6 es arilo, heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{6a} ; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

10 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (If) es aquel en donde R^6 es arilo, heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{6a} ; cada R^{6a} es independientemente fenilo, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas

15 en el presente documento. En algunas o en cualquiera de las realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (If) donde el anillo formado por X^1 y X^2 y el -NC(O)- al que están unidos

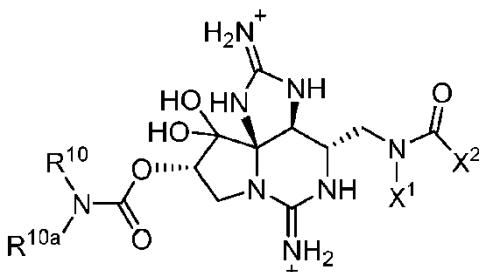


20 y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (If) donde el arilo en R^6 es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y amino; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En

25 algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (If) donde el heterocíclico en R^6 es benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahidroquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

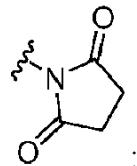
30

En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es según la Fórmula (Ij):



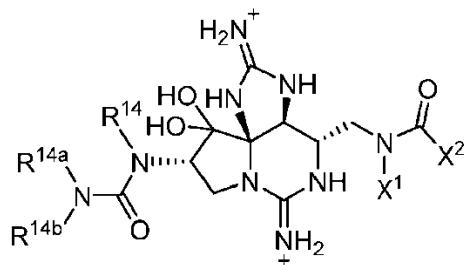
(Ij)

donde R^{10} , R^{10a} , X^1 y X^2 son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ij) es aquel en donde R^{10} es hidrógeno o metilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera 5 realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ij) es aquél en donde R^{10} es hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ij) es aquel en donde R^7 es hidrógeno; R^{10a} es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10b} o R^{10a} es cicloalquilo 10 opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ij) es aquel en donde R^7 es hidrógeno; R^{10a} es arilo o aralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10b} o R^{10a} es cicloalquilo 15 opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ; cada R^{10b} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halo-alcoxi C_{1-6} ; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ij) donde el anillo formado por X^1 y X^2 y el $-NC(O)-$ al que están unidos es



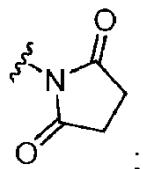
20 y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ij) donde el arilo en R^{10a} es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 25 fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} y amino; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ij) donde el heterocíclico en R^{10a} es 30 benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahidroquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} y fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

35 En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de Fórmula I es según la Fórmula (Ik):



40 donde R^{14} , R^{14a} , R^{14b} , X^1 y X^2 son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ik) es aquel en donde R^{14} y R^{14a} son independientemente hidrógeno o metilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ik) es aquél en donde R^{14} y R^{14a} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera

de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (Ik) es aquél en donde R^{14} y R^{14a} son hidrógeno; R^{14b} es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{14c} ; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el 5 Compuesto de Fórmula (Ik) es aquél en donde R^{14} y R^{14a} son hidrógeno; R^{14b} es arilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{14c} ; cada R^{14c} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halo-alcoxi C_{1-6} ; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ik) donde el anillo formado por X^1 y X^2 y el $-NC(O)-$ al que 10 están unidos es



y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ik) donde el arilo en R^{14a} es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, 15 fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} y amino; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (Ik) donde el heterocíclico en R^{14a} es 20 benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahidroquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} y fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

25 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X^1 y X^2 juntos con el $-NC(O)-$ al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X^1 , X^2 y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^8-$ y $-C(R^4)(R^{4a})-$ siempre que solo se seleccione uno de $-O-$, $-S-$ y $-NR^8-$; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno 30 que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico de 6-12 miembros saturado o insaturado ; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de anillo adicionales son independientemente $-CR^{12}=$ o $-C(R^{12})_2-$; cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente; R^8 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitrógeno y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-NR^8-$, el R^8 forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente; cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o arilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

40 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde

45 X^1 y X^2 junto con el $-NC(O)-$ al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X^1 , X^2 y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^8-$ y $-C(R^4)(R^{4a})-$ siempre que solo se seleccione uno de $-O-$, $-S-$ y $-NR^8-$; donde cuando el anillo de 5 o 6 miembros comprende dos adyacentes $-C(R^4)(R^{4a})-$ o comprende un $-C(R^4)(R^{4a})-$ que es adyacente a $-NR^8-$, entonces el anillo de 5 o 6 miembros es opcionalmente fusionado en los dos átomos adyacentes para formar un anillo bicíclico de 6-12 miembros saturado o insaturado; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de anillo adicionales son independientemente $-CR^{12}=$ o $-C(R^{12})_2-$; cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

R^8 es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -NR⁸-, el R⁸ forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo; y

5 todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X¹ es R³ y X² es R⁹; o X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸-, y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico de 6-12 miembros saturado o insaturado; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂-, donde todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en este documento. En algunas o en cualquiera de las realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X¹ es R³ y X² es R⁹; o X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸- y siempre que uno y solo uno sea -C(O)- y está unido al nitrógeno del anillo; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico de 6-12 miembros saturado o insaturado; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂-, donde todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en este documento. En algunas o en cualquiera de las realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X¹ es R³ y X² es R⁹; o X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸- y siempre que X¹ y solo X¹ sea -C(O)-; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico de 6-12 miembros saturado o insaturado; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂-, donde todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en este documento.

35 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X¹ y X² juntos con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸-, cada R⁴ y R^{4a} es independientemente H; alquilo C₁₋₆; R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde uno y solo uno de X¹, X², y el uno o dos átomos adicionales del anillo es -C(O)-; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X¹ y solo X¹ es -C(O)-; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

40 50 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸-, donde el anillo de 5 o 6 miembros comprende dos -C(R⁴)(R^{4a})- adyacentes o comprende un -C(R⁴)(R^{4a})- que es adyacente a -NR⁸-, y el anillo de 5 o 6 miembros está fusionado en los dos átomos

adyacentes para formar un anillo bicíclico de 6-12 miembros saturado o insaturado; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente $-\text{CR}^{12}=$ o $-\text{C}(\text{R}^{12})_2-$;

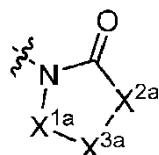
cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

5 R^8 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-\text{NR}^8-$, el R^8 forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o arilo; y

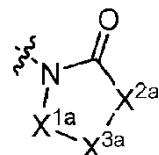
10 todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X^1 y X^2 juntos con la $-\text{NC}(\text{O})-$ a la que se unen forman

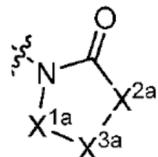


15 y X^{1a} es $-\text{O}-$, X^{2a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$ y X^{3a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; R^4 y R^{4a} son independientemente H o alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X^{1a} es $-\text{C}(\text{O})-$; X^{2a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; X^{3a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-\text{NH}-$, o $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-\text{N}(\text{CH}_3)-$; R^4 y R^{4a} son independientemente H o alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

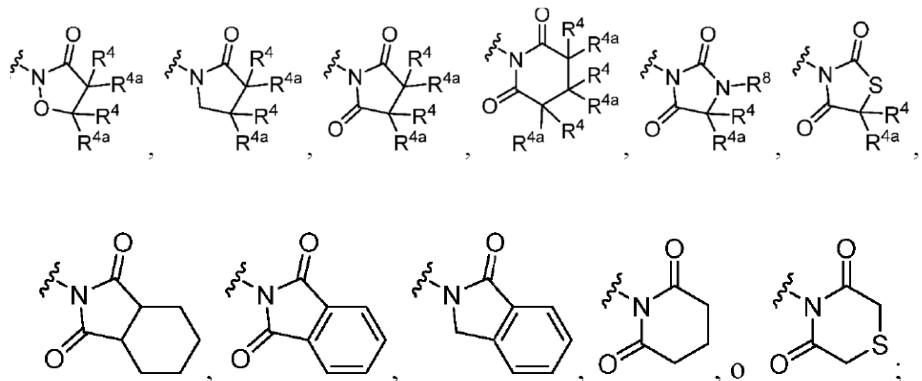
20 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X^{1a} es $-\text{C}(\text{O})-$; X^{2a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; X^{3a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; R^4 y R^{4a} son independientemente H o alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X^{1a} es $-\text{CH}^2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$; X^{2a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; X^{3a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; y donde el anillo



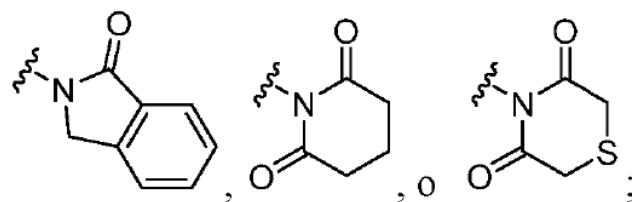
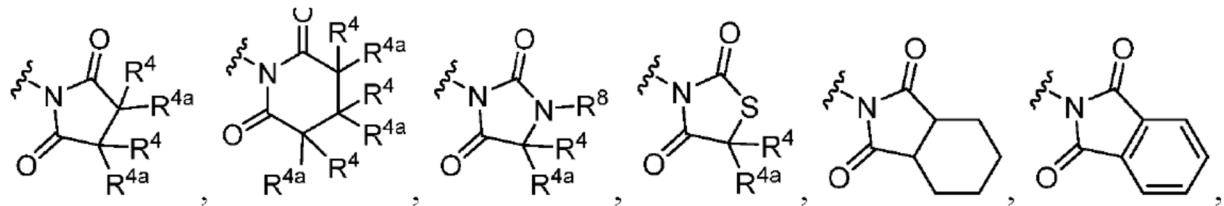
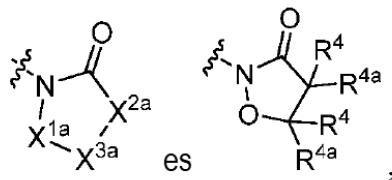
30 se fusiona opcionalmente en X^{2a} y en el átomo adyacente en X^{3a} para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros cuando 1) X^{2a} es $-\text{NR}^8-$ y X^{3a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$ o $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$ o 2) X^{2a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$ y X^{3a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$, $-\text{NR}^8-$, $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$, $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-\text{NR}^8-$, o $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; y donde los tres o cuatro átomos adicionales del anillo son independientemente $-\text{CR}^{12}=$ o $-\text{C}(\text{R}^{12})_2-$; cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o está ausente cuando el anillo bicíclico de 6-12 miembros está fusionado en un $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro y ciano; o R^8 está ausente cuando el anillo bicíclico de 6-12 miembros está fusionado en un átomo $-\text{NR}^8-$; cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o arilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto es de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) donde X^{1a} es $-\text{C}(\text{O})-$, X^{2a} es $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^8-$, y X^{3a} es $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^{4a})-$; R^4 y R^{4a} son independientemente H o alquilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik), el anillo



es

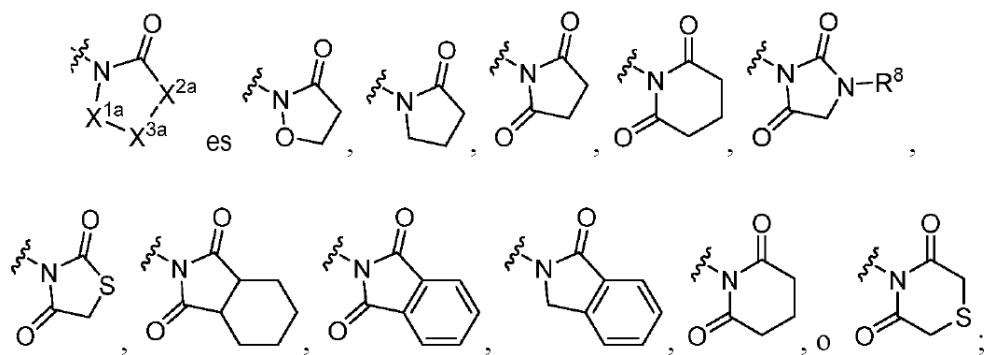


5 y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), I-P, (Ie), (If), (Ij) o (Ik), el anillo



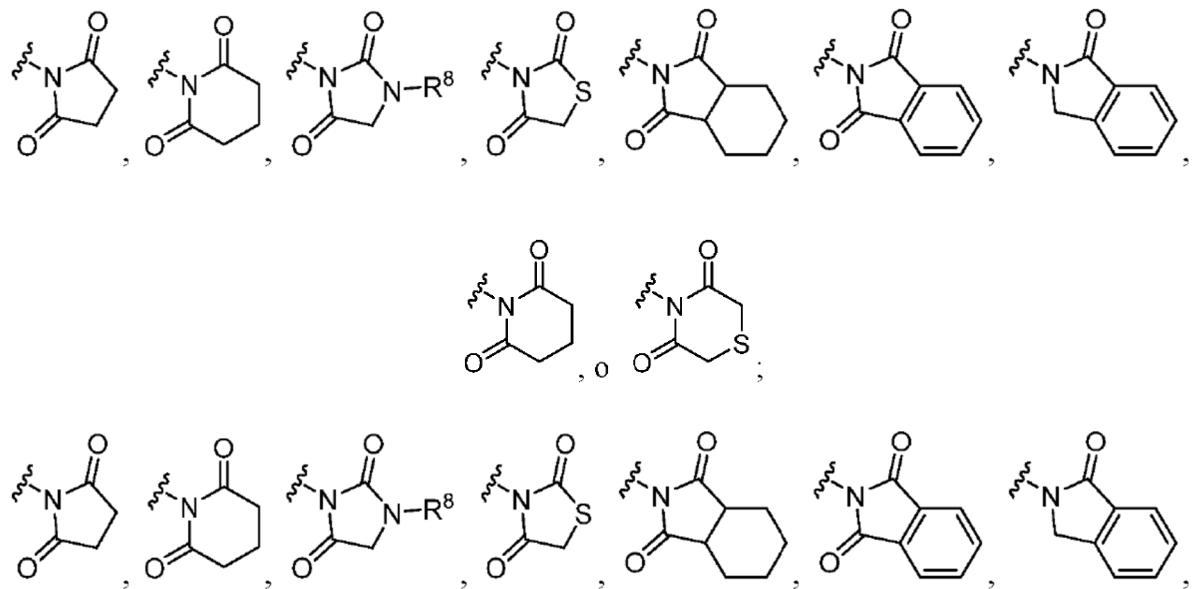
10

y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), I-P, (Ie), (If), (Ij) o (Ik), el anillo



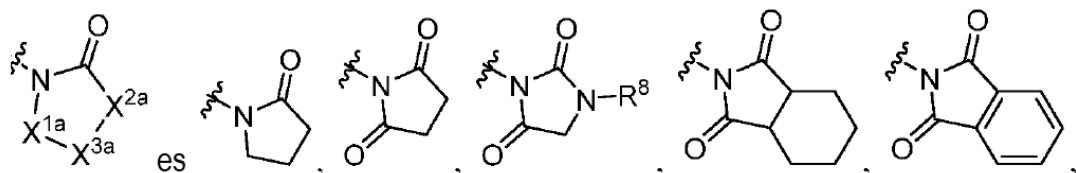
y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquieras de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquieras realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), I-P, (Ie), (If), (Ij) o (Ik), el anillo

5

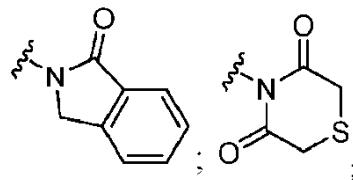


10

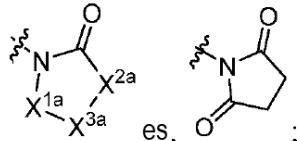
y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquieras de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquieras realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), I-P, (Ie), (If), (Ij) o (Ik), el anillo



o



y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), I-P, (Ie), (If), (Ij) o (Ik), el anillo



5

y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

10 En algunas o cualesquiera realizaciones, el Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ie), (If), (Ij) o (Ik) es aquel en donde R^3 es $-C(O)alquilo C_{1-6}$ y R^9 es alquilo C_{1-6} ; o R^3 es $-C(O)alquilo C_{1-6}$ y R^9 es fenilo; o R^3 es $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$ y R^9 es fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

15 En algunas o cualesquiera realizaciones para el Comuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii), R¹ es -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, -NR¹³S(O)₂R^{13a}, o -NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b}; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones del Comuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii), R¹ es -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, -NR¹³S(O)₂R^{13a}, o -NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b}; R⁵ es alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a}; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; R^{10a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; R^{11a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; R^{13a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; y R^{14b} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

30 En algunas o cualesquiera realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii), R¹ es -OC(O)R⁶ o -NR⁷C(O)R^{7a} y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

30 En algunas o cualesquiera realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ig), (Ih) o (Ii), R¹ es -OC(O)R⁶ o -NR⁷C(O)R^{7a}; R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}, o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}, R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}, o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

35

En algunas o cualesquiera realizaciones para el Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik), R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁴, y R^{14a} son hidrógeno; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

40 En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) donde el arilo en R¹ es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y amino; o el heterocíclico en R¹ es benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahidroquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos

45

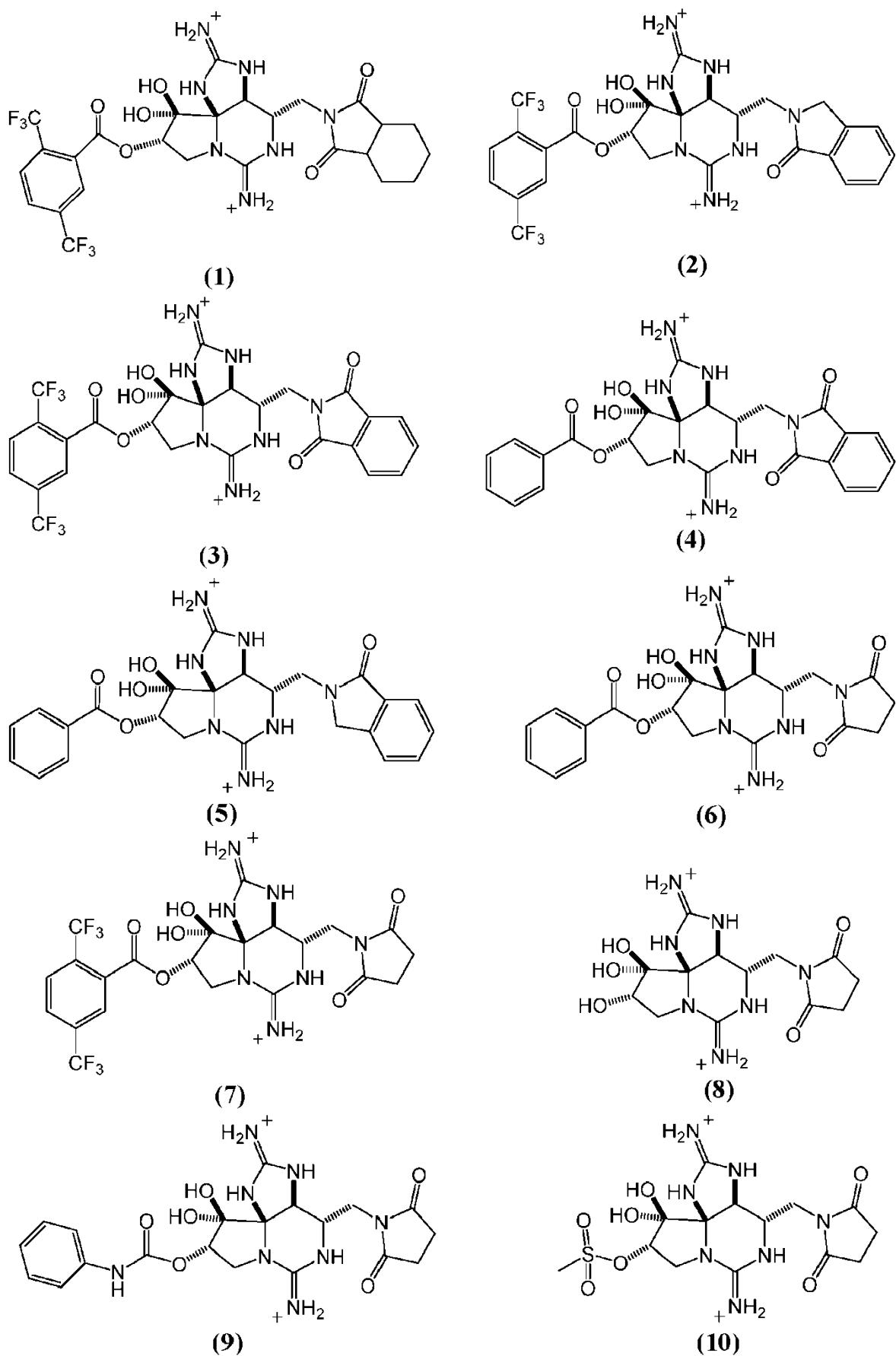
seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) donde el arilo en R¹ es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está

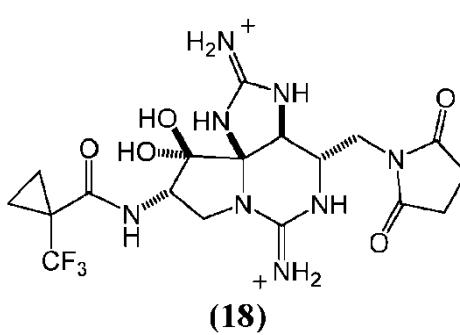
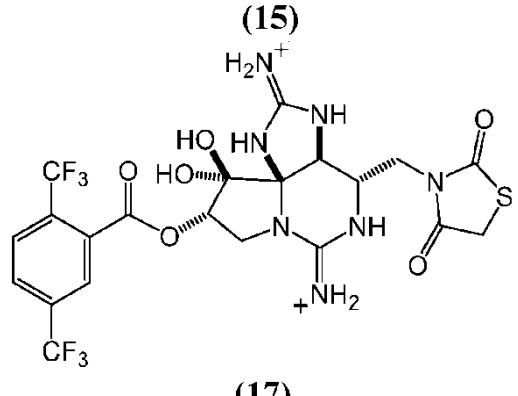
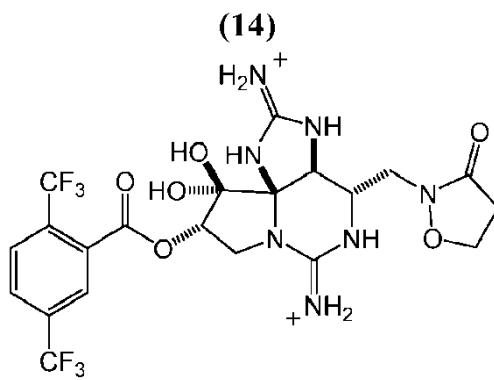
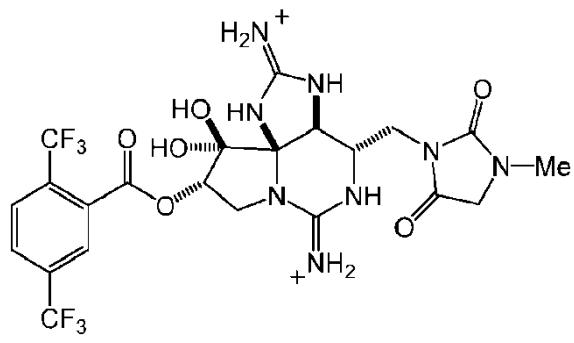
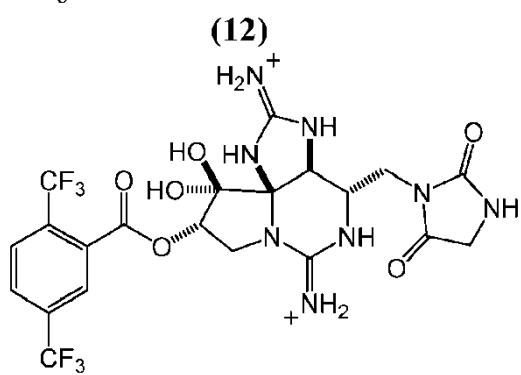
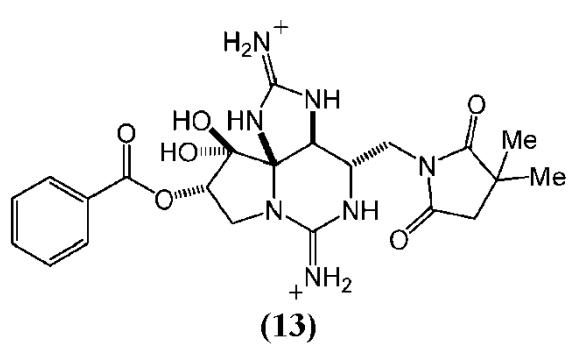
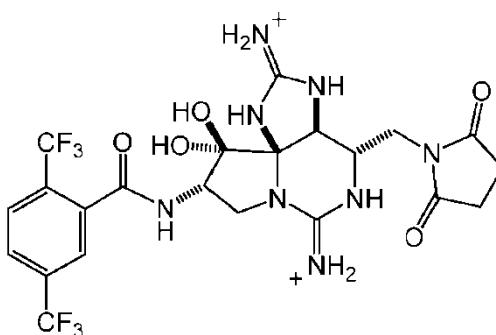
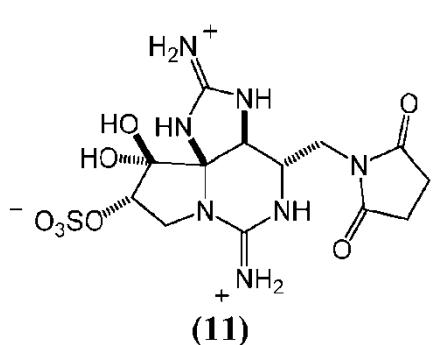
- 5 optionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y amino; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un
10 Compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) donde el heterocíclico en R¹ es benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahidroquinolinilo; cada uno de los cuales está optionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y fenilo; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.
- 15

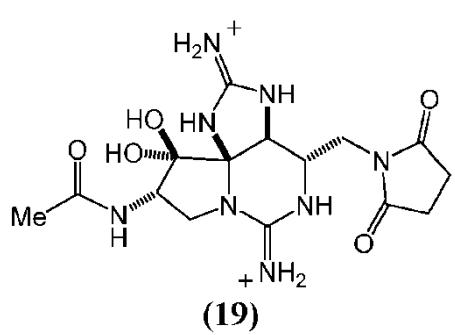
En algunas o cualesquiera realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib), I-P, (Ic), (Id), (Ig), (Ih) y (Ii), R¹ no es hidrógeno. En algunas o cualesquiera realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib), I-P, (Ic), (Id), (Ig), (Ih) y (Ii), R¹ no es hidroxi. En algunas o cualesquiera realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ic), (Id), (Ig), (Ih) y (Ii), R¹ no es -OS(O)₃⁻. En algunas o cualesquiera realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib), I-P, (Ic), (Id), (Ig), (Ih) y (Ii), R¹ no es -NH₃⁺. En algunas o cualesquiera realizaciones de Fórmula (I), (Ia), (Ib), IP, (Ic), (Id), (Ig), (Ih) y (Ii), R¹ no es hidrógeno, hidroxi, -OS(O)₃⁻ o -NH₃⁺.

En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) donde los anillos R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{10a}, R^{11a}, R^{13a} y R^{14b} están optionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 grupos como se define en el presente documento; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) donde los anillos R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{10a}, R^{11a}, R^{13a} y R^{14b} están optionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos como se define en el presente documento; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) donde los anillos R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{10a}, R^{11a}, R^{13a} y R^{14b} están optionalmente sustituidos con 2 grupos como se define aquí; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas o cualesquiera realizaciones, se proporciona un Compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) o (Ik) donde los anillos R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{10a}, R^{11a}, R^{13a} y R^{14b} están optionalmente sustituidos con 1 grupo como se define aquí; y todos los demás grupos son como se definen en la Fórmula (I) en el Resumen de la Invención o como se definen en algunas o cualesquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

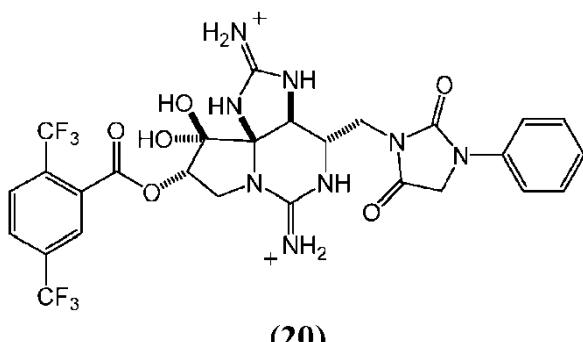
En ciertas realizaciones, se proporciona aquí un compuesto seleccionado de cualquiera de las fórmulas 1-50 y 52-122 (51 es un ejemplo de referencia); o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos:



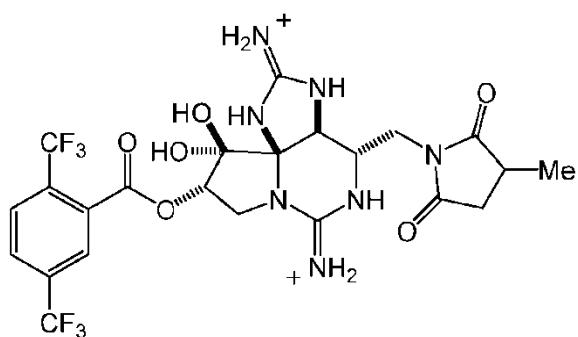




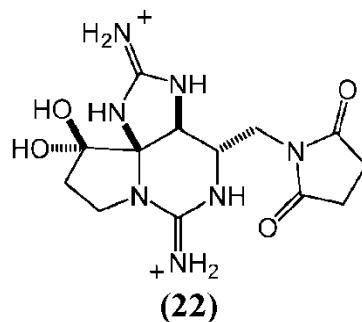
(19)



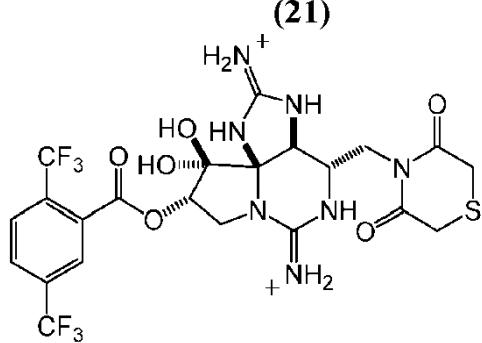
(20)



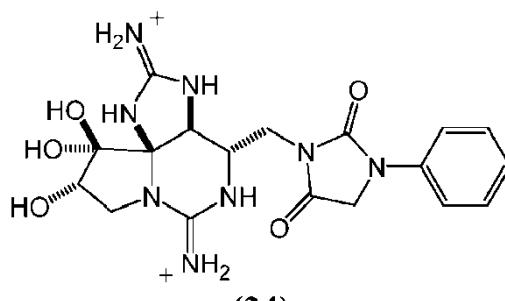
(21)



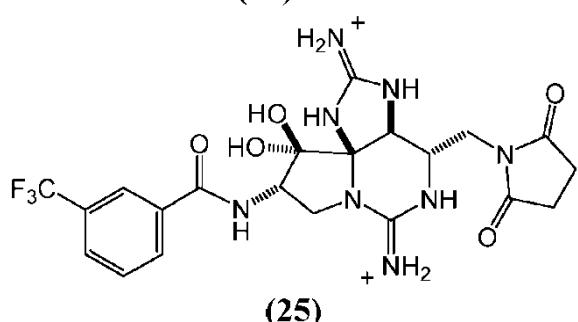
(22)



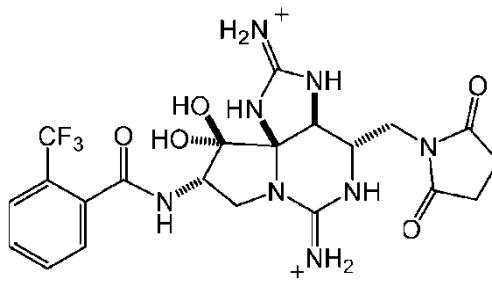
(23)



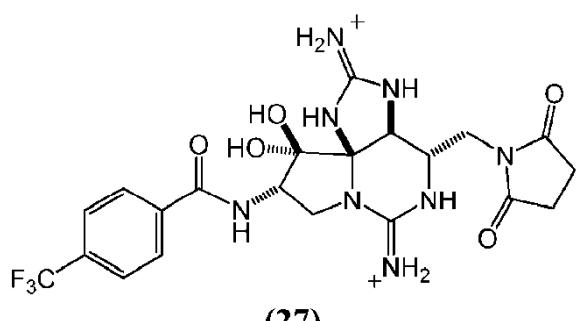
(24)



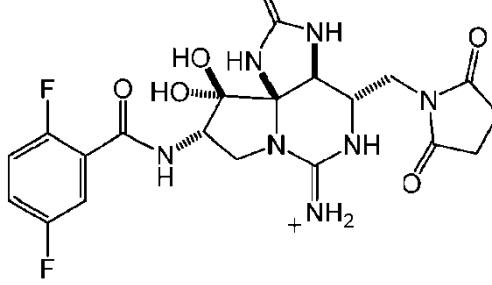
(25)



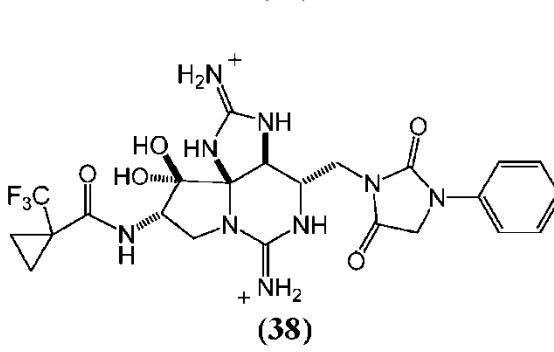
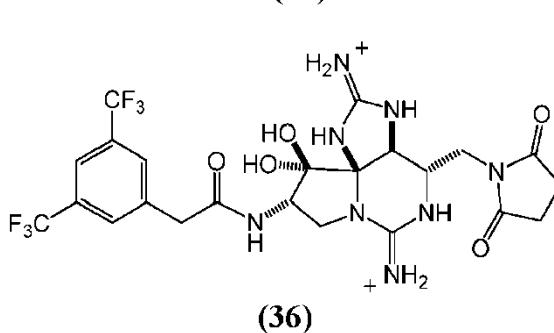
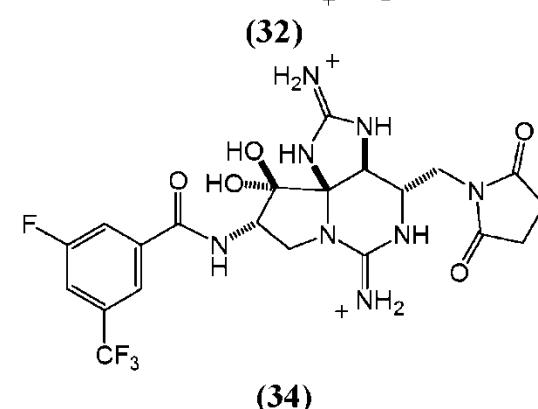
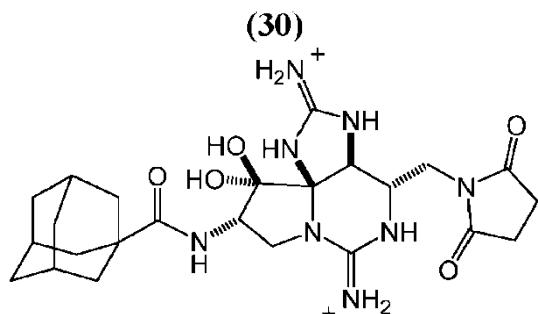
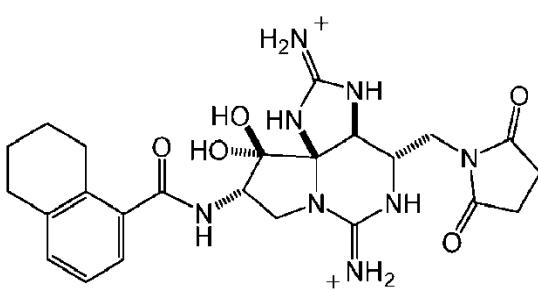
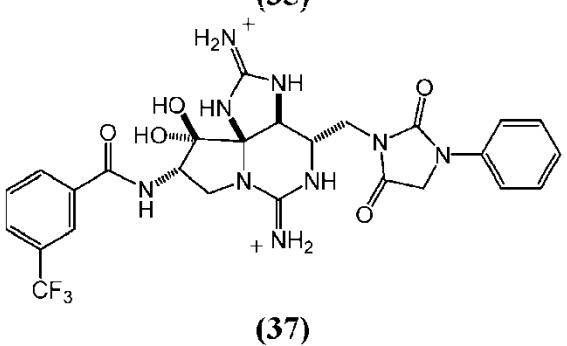
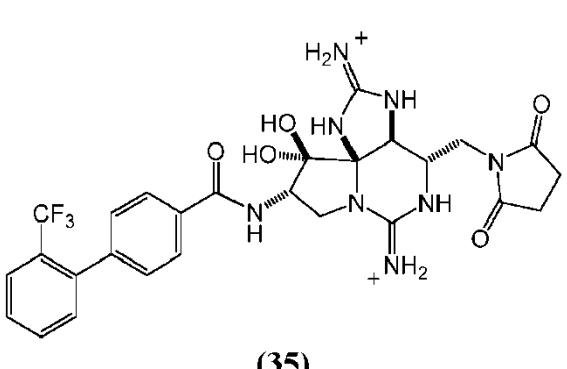
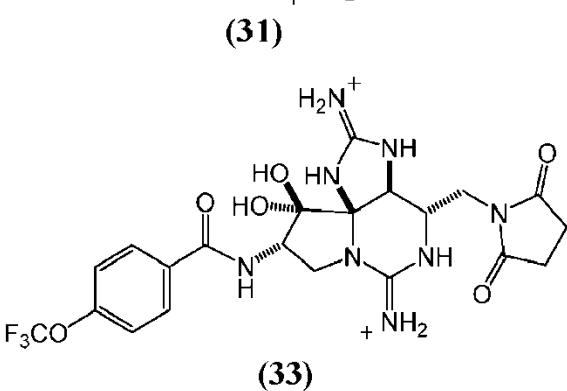
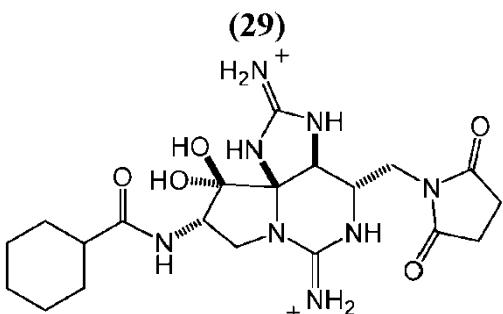
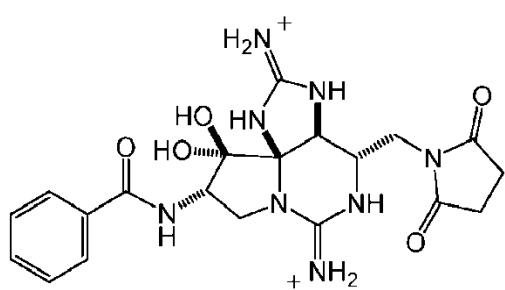
(26)

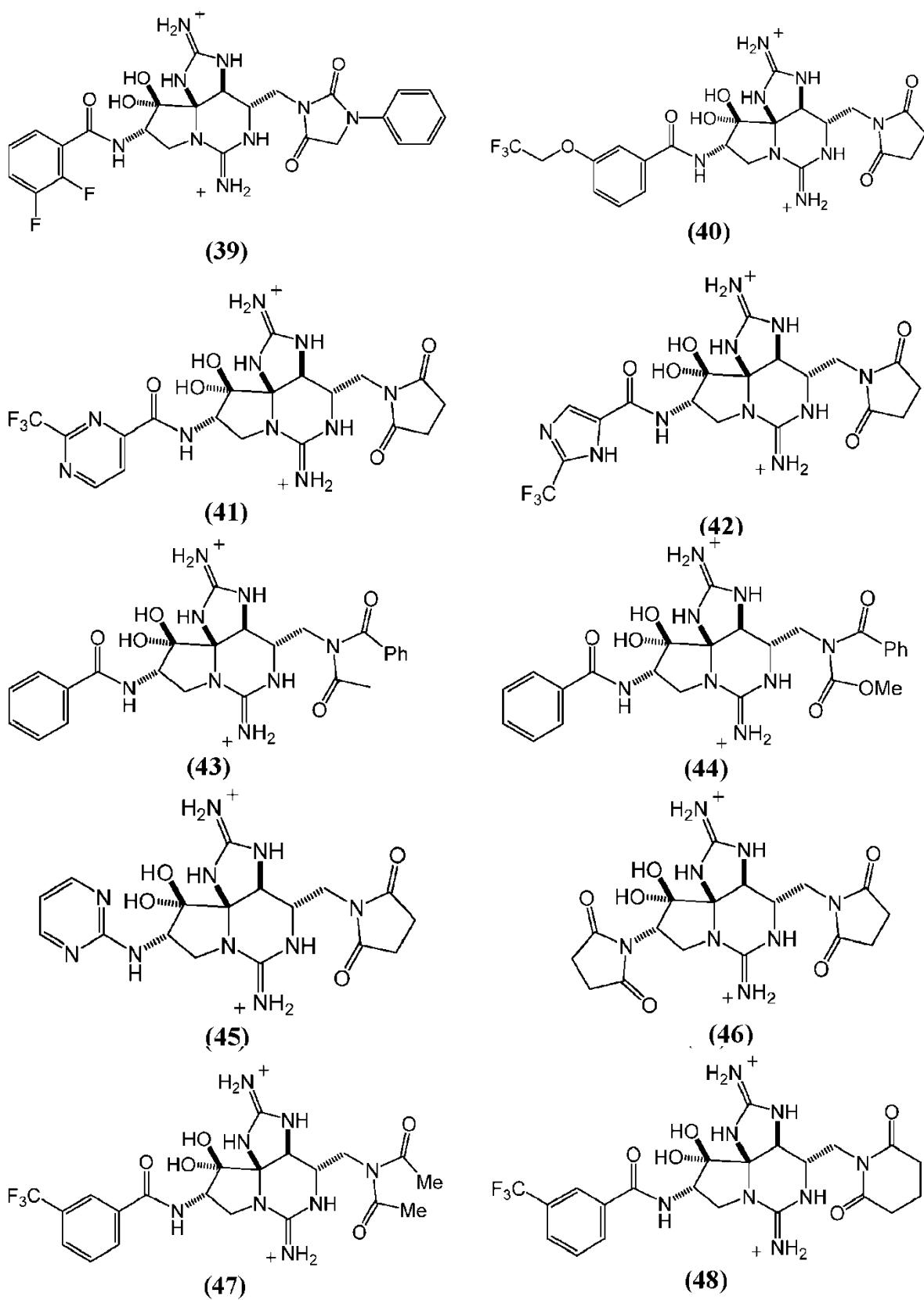


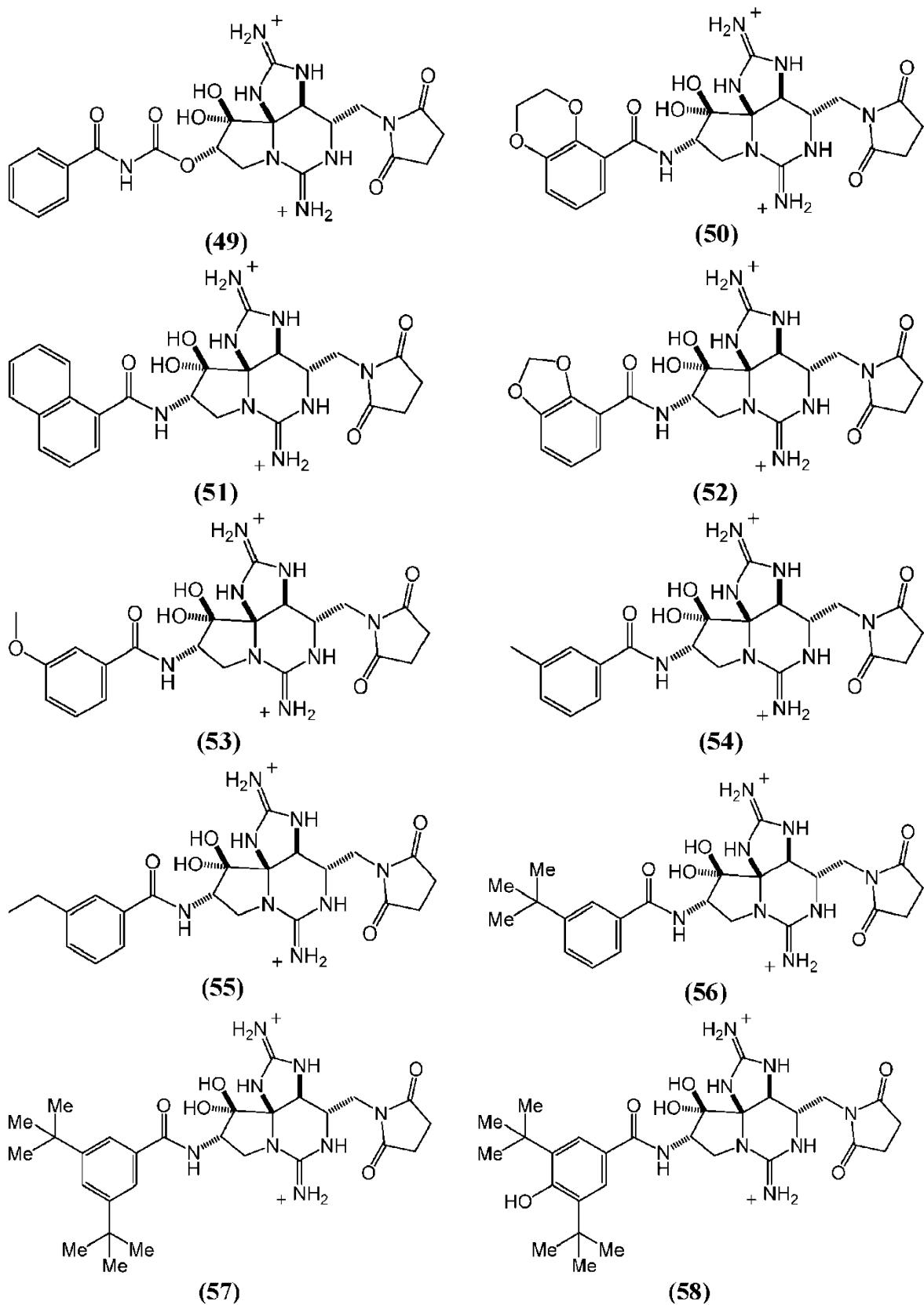
(27)

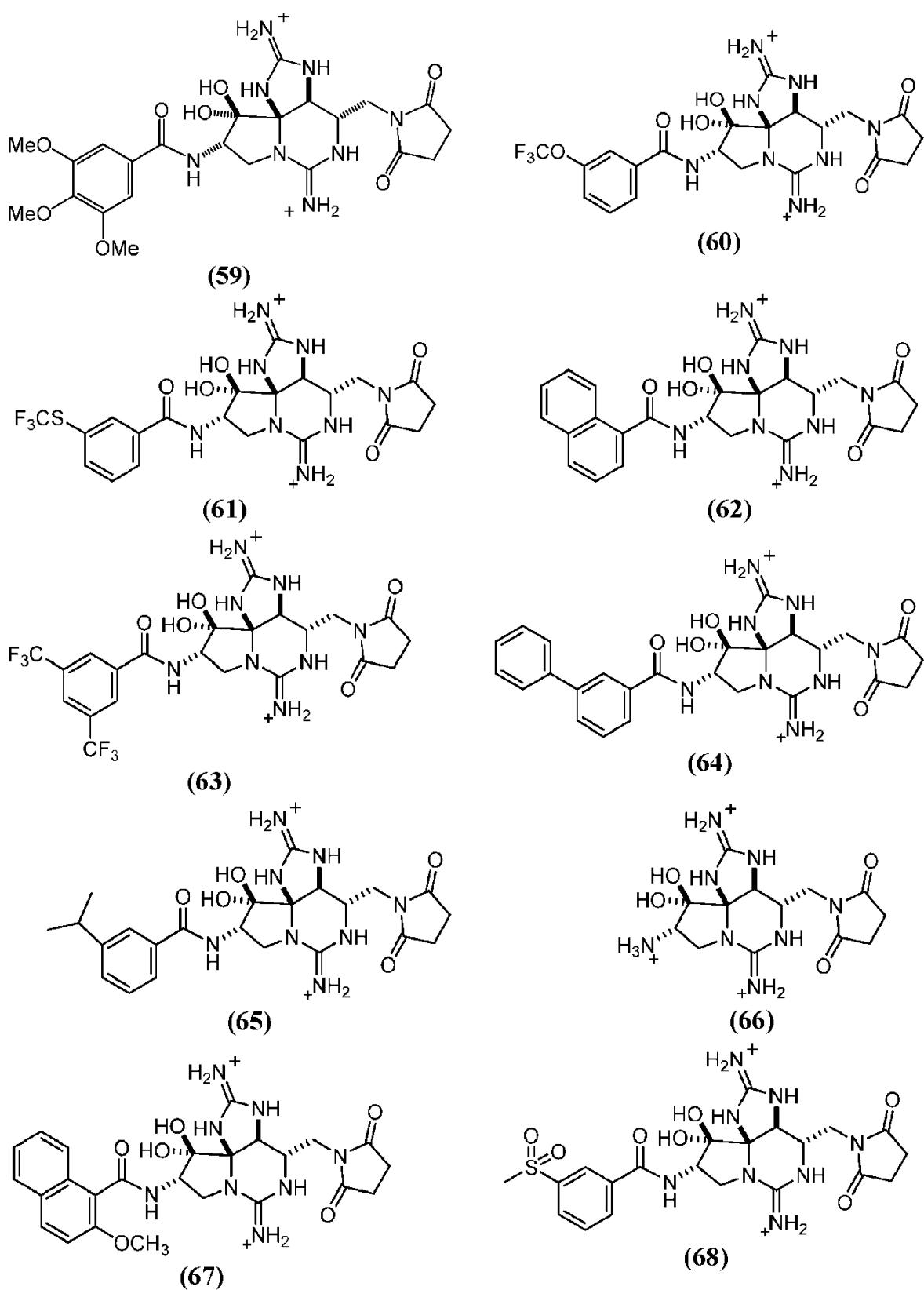


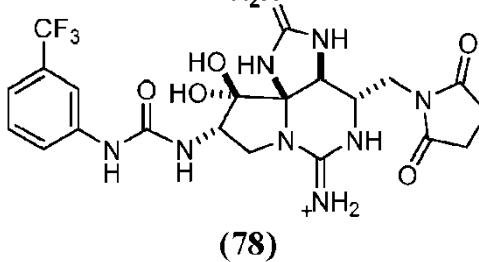
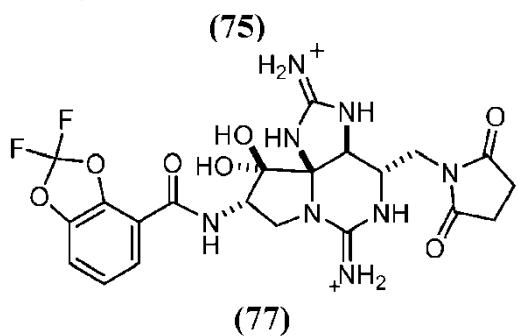
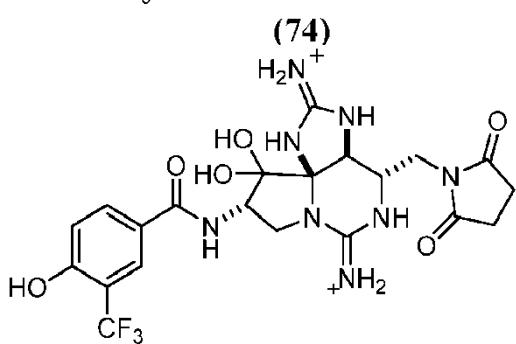
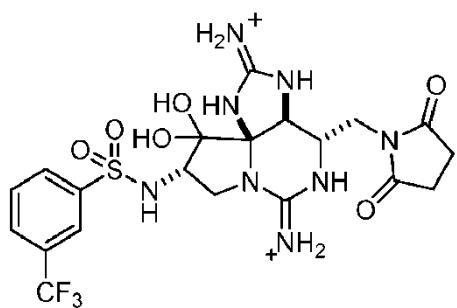
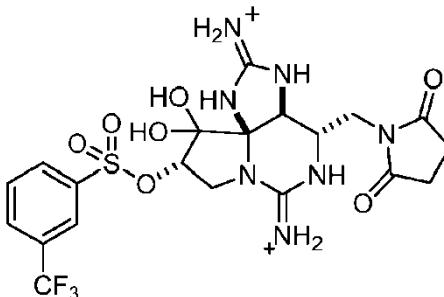
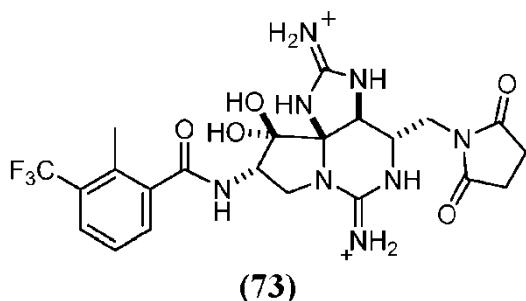
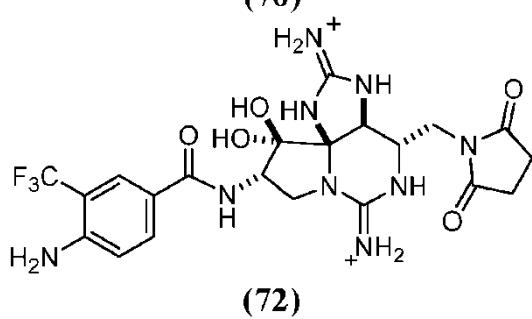
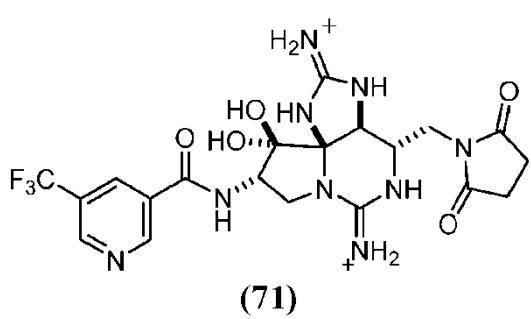
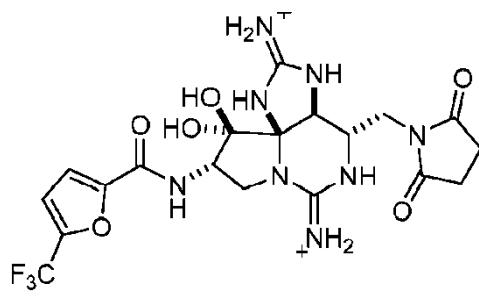
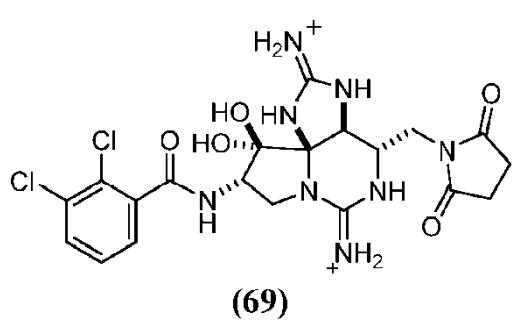
(28)

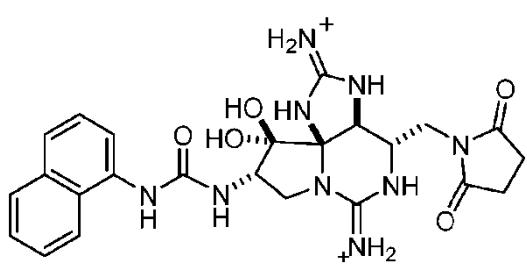




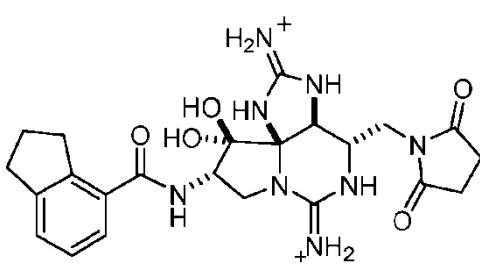




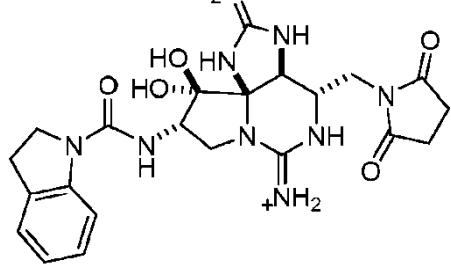




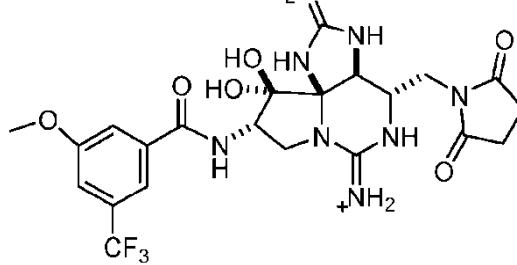
(79)



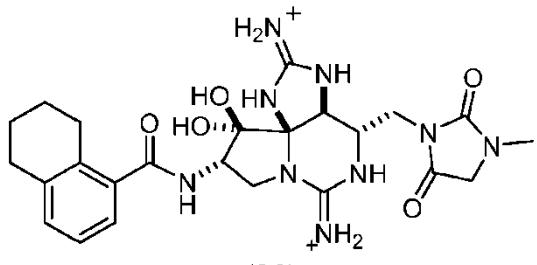
(80)



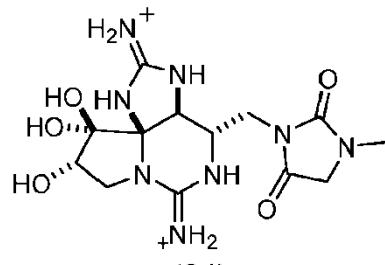
(81)



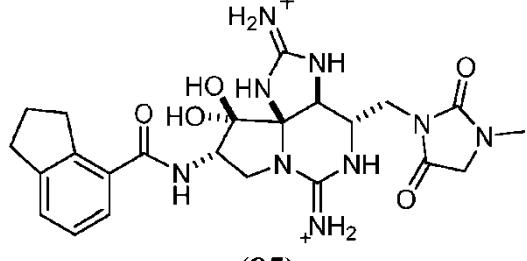
(82)



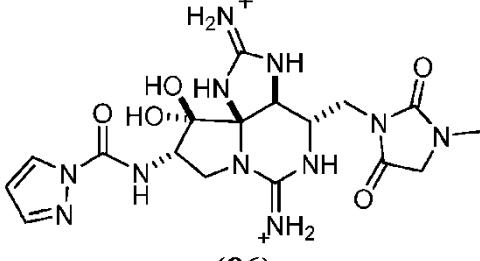
(83)



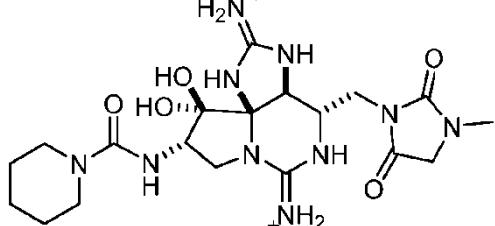
(84)



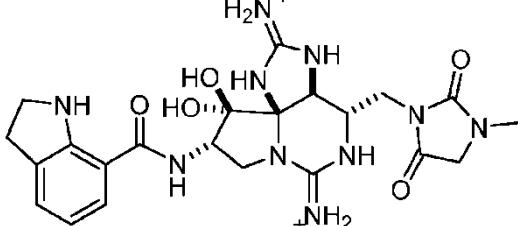
(85)



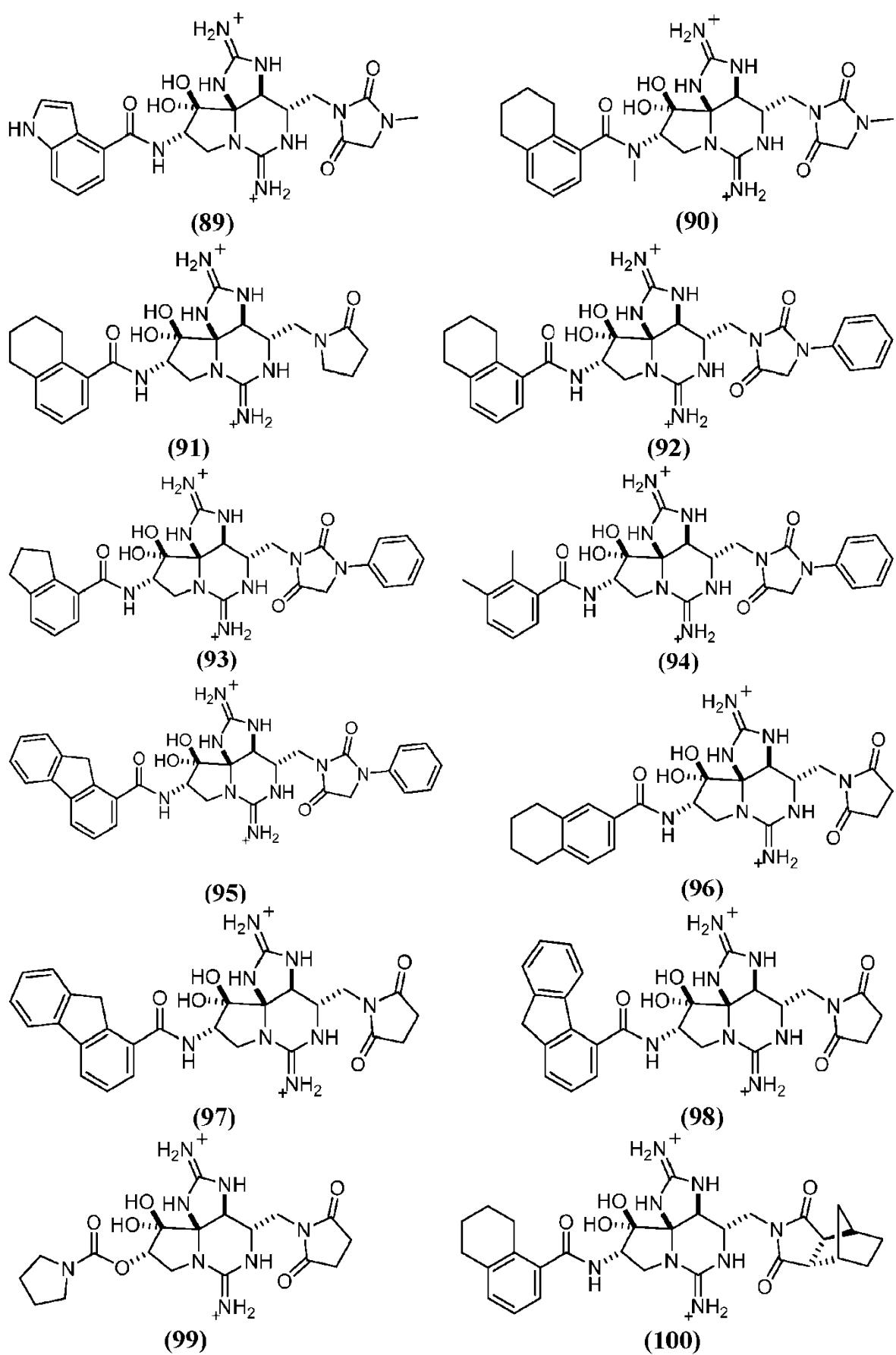
(86)

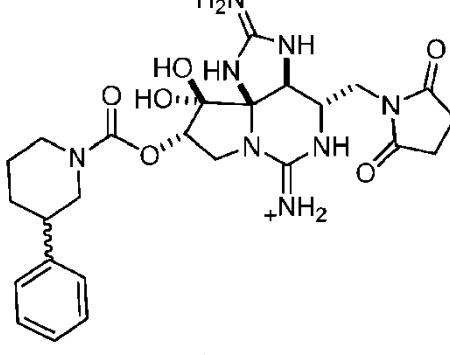
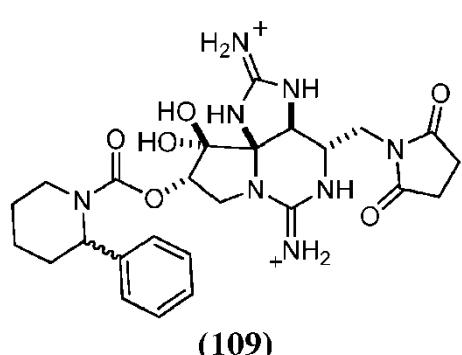
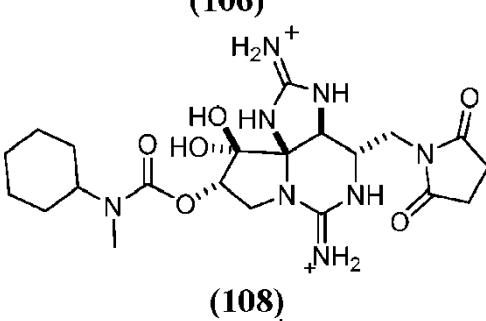
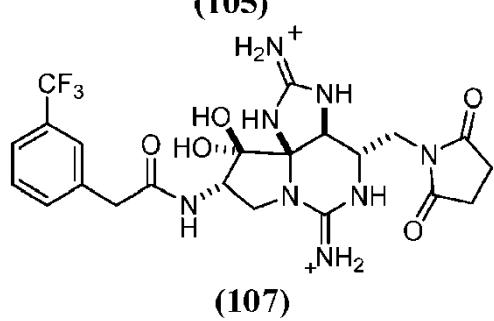
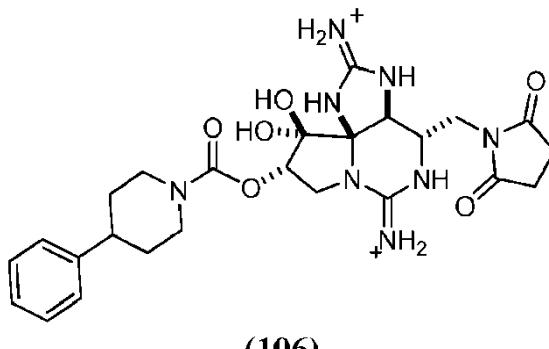
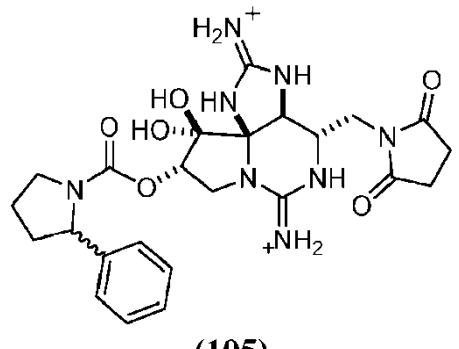
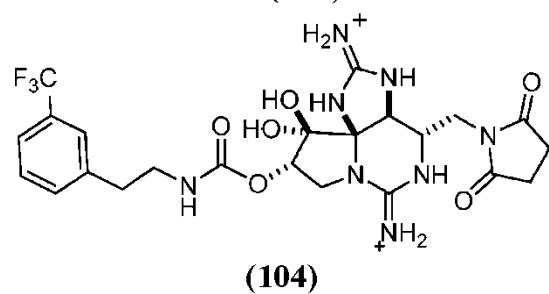
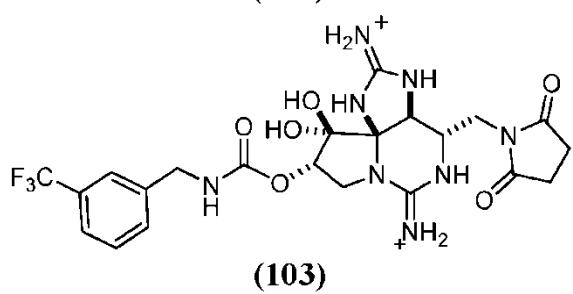
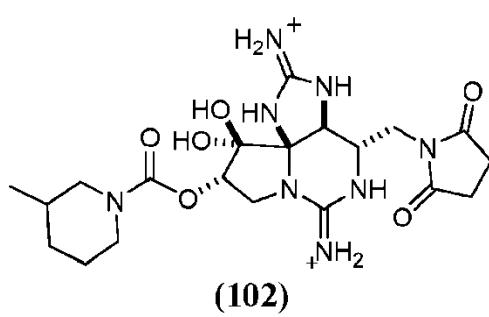
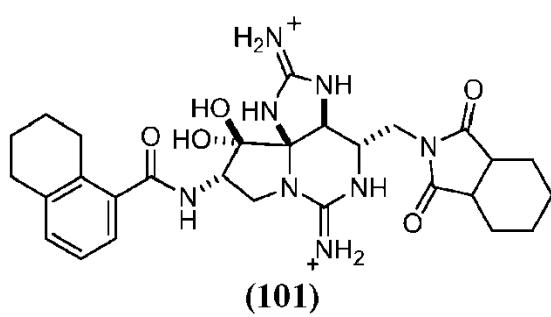


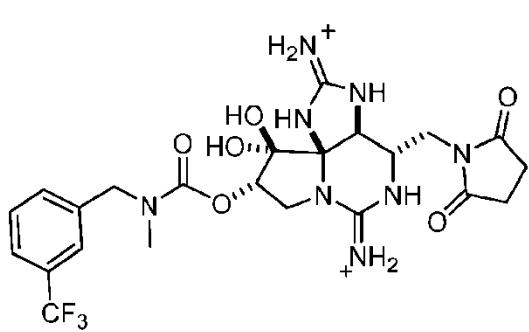
(87)



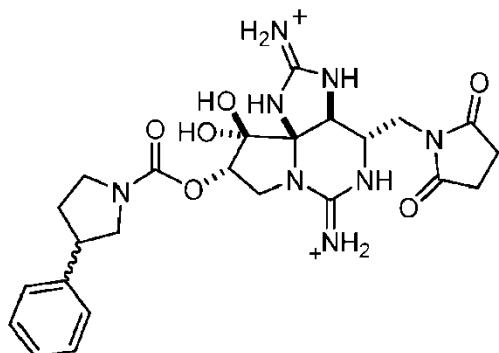
(88)



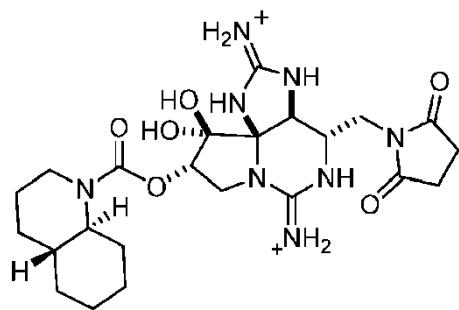




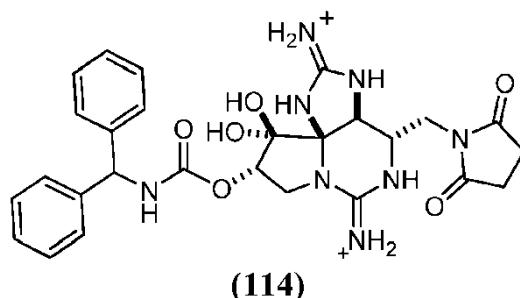
(111)



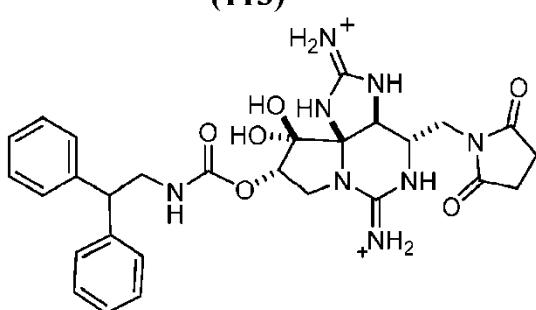
(112)



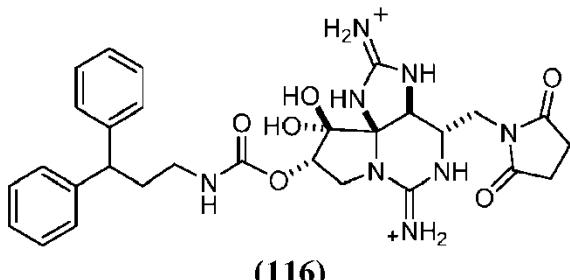
(113)



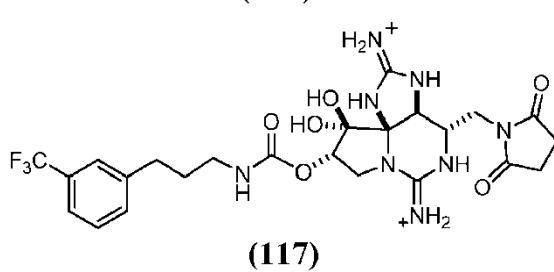
(114)



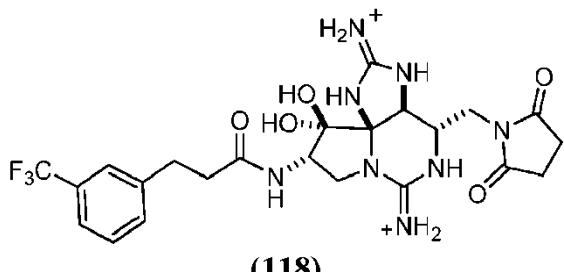
(115)



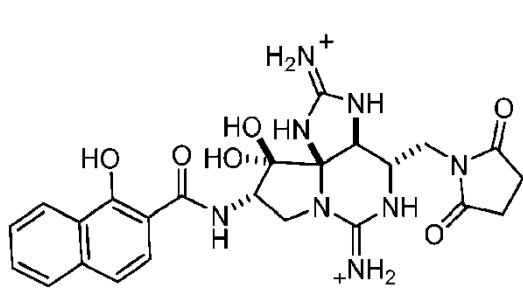
(116)



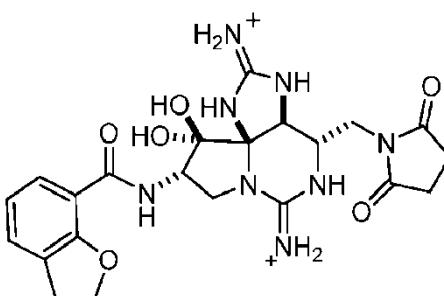
(117)



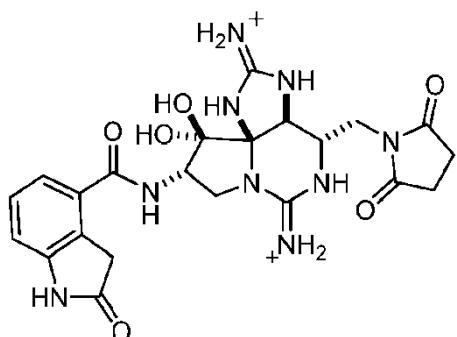
(118)



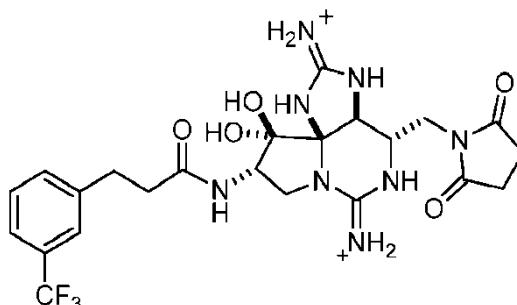
(119)



(120)



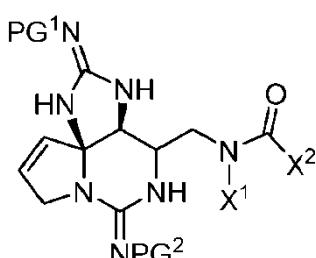
(121)



(122)

o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula Xb



Xb

o una sal del mismo, donde

PG¹ es un grupo protector de nitrógeno;

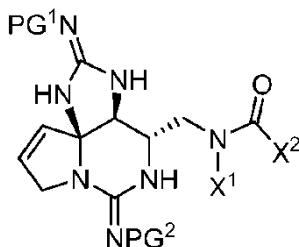
PG² es un grupo protector de nitrógeno;

X¹ es R³ y X² es R⁹; o

- 10 X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X¹, X² y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸-; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de anillo adicionales son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂;
- 15 cada R⁴ y R^{4a} es independientemente H; alquilo C₁₋₆; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -C(R⁴)(R^{4a})-, uno o ambos de R⁴ y R^{4a} en el -C(R⁴)(R^{4a})- forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;
- 20 R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -NR⁸, el R⁸ forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;
- cada R¹² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo;

R^3 es $-C(O)alquilo C_{1-6}$, $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$ o $-C(O)fenilo$ donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo; y

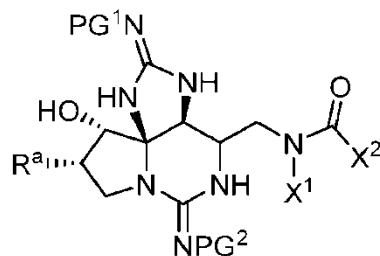
5 R^9 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula Xb1:

**Xb1**

o una sal del mismo; donde PG^1 , PG^2 , X^1 y X^2 son como se definen para un compuesto de fórmula Xb, anteriormente o en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula Xc

10

**Xc**

o una sal del mismo, donde

R^a es OH, $-NHPG^3$ o $-NH_2$;

PG^1 es un grupo protector de nitrógeno;

15 PG^2 es un grupo protector de nitrógeno;

PG^3 es un grupo protector de nitrógeno;

X^1 es R^3 y X^2 es R^9 ; o

20 X^1 y X^2 junto con el $-NC(O)-$ al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X^1 , X^2 y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^8-$ y $-C(R^4)(R^{4a})-$ siempre que solo se seleccione uno de $-O-$, $-S-$ y $-NR^8-$; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de anillo adicionales son independientemente $-CR^{12}=$ o $-C(R^{12})_2-$;

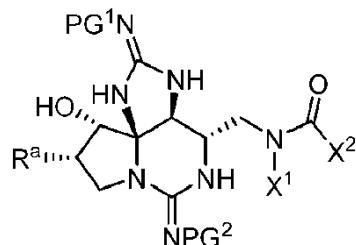
25 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

R^8 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-NR^8-$, el R^8 forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o arilo;

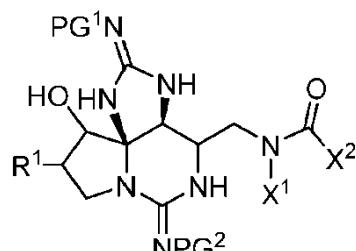
R^3 es $-C(O)alquilo C_{1-6}$, $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$ o $-C(O)fenilo$ donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo; y

5 R^9 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo. En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula Xc4:

**Xc4**

o una sal del mismo; donde R^a , PG^1 , PG^2 , X^1 y X^2 son como se definen para un compuesto de fórmula Xc, anteriormente o en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula Xd

**Xd**

10

o una sal del mismo, donde

PG^1 es un grupo protector de nitrógeno;

PG^2 es un grupo protector de nitrógeno;

R^1 es $-OS(O)_2R^5$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7C(O)R^{7a}$, $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$, $-NR^{11}R^{11a}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{13a}$, o $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$;

15 X^1 es R^3 y X^2 es R^9 ;

X^1 y X^2 junto con el $-NC(O)-$ al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X^1 , X^2 y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NR^8-$ y $-C(R^4)(R^{4a})-$ siempre que solo se seleccione uno de $-O-$, $-S-$ y $-NR^8-$; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico de 6-12 miembros saturado o insaturado; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de anillo adicionales son independientemente $-CR^{12}=$ o $-C(R^{12})_2-$;

20 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

25 R^8 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-NR^8-$, el R^8 forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o arilo;

R^3 es $-C(O)alquilo C_{1-6}$, $-C(O)Oalquilo C_{1-6}$ o $-C(O)fenilo$ donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y arilo;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a};

5 cada R^{5a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

10 R⁶ es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{6a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R^{7a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

20 cada R^{7b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R^{10a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

30 cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

35 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; bifenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

40 R^{13a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

45 cada R^{13b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

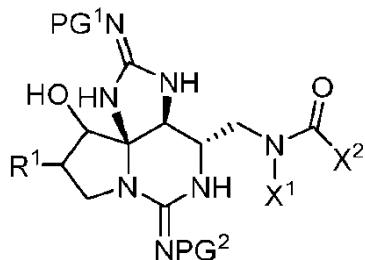
R^{14a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{14b} es alquilo C_{1-6} ; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{14c} ; o cicloalquilo

5 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-6} y halo-alquilo C_{1-6} ; y

cada R^{14c} , cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , alquilitio C_{1-6} , halo-alquilitio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , halo-alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , halo-alquilsulfonilo C_{1-6} , nitro, amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , fenilo o ciano.

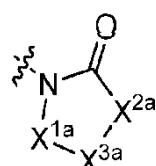
10 En algunas realizaciones, es un compuesto de Fórmula $Xd1$



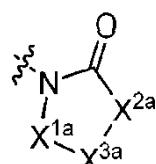
Xd1

o una sal del mismo; donde R^1 , PG^1 , PO^2 , X^1 y X^2 son como se definen para un compuesto de fórmula Xd , anteriormente o en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula Xb , $Xb1$, Xc , $Xc1$, $Xc2$, $Xc3$, $Xc4$, Xd , $Xd1$, Xe o Xel es aquel en donde PG^1 es un grupo protector de nitrógeno seleccionado de Tces, Mbs y tosilo; PG^2 es un grupo protector de nitrógeno seleccionado de $-C(O)CCl_3$ y $-C(O)OCH_2CCl_3$; y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de las realizaciones. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula Xb , $Xb1$, Xc , $Xc1$, $Xc2$, $Xc3$, $Xc4$, Xd , $Xd1$, Xe o Xel es aquél en donde PG^1 es Tces, PG^2 es $-C(O)CCl_3$ y todos los demás grupos son como se definen en cualquiera de las realizaciones. En algunas o cualesquier realizaciones, el compuesto de Fórmula Xb , $Xb1$, Xc , $Xc1$, $Xc2$, $Xc3$, $Xc4$, Xd , $Xd1$, Xe o Xel es aquel en donde X^1 y X^2 junto con el $-NC(O)-$ al que se unen forman



20 donde X^{1a} es $-O-$, $-CH_2-$ o $-C(O)-$; X^{2a} es $-S-$, $-NR^8-$ o $-C(R^4)(R^{4a})-$; y X^{3a} es uno o dos grupos seleccionados independientemente de $-O-$, $-S-$, $-NR^8-$ y $-C(R^4)(R^{4a})-$ siempre que solo un átomo de X^{1a} , X^{2a} y X^{3a} se seleccione de $-O-$, $-S-$ y $-NR^8-$; y donde el anillo



25 se fusiona opcionalmente en X^{2a} y en el átomo adyacente en X^{3a} para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 9 o 10 miembros cuando X^{2a} es $-C(R^4)(R^{4a})-$ y X^{3a} es $-C(R^4)(R^{4a})-$ o $-C(R^4)(R^{4a})-C(R^4)(R^{4a})-$; y donde los cuatro átomos adicionales del anillo son independientemente $-CH=$ o $-CH_2-$;

30 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o fenilo.

En algunas realizaciones, se proporcionan en este documento:

(a) compuestos como se describen en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, y sus sales y composiciones farmacéuticamente aceptables;

5 (b) compuestos como se describen en este documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e IP y 1-50 y 52-122, y sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de los mismos para su uso en el tratamiento del dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio activados por voltaje;

(c) procesos para la preparación de compuestos como se describe en este documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, como se describe con más detalle en otra parte de este documento;

10 (d) formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en este documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(e) un método para el tratamiento de una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto como se describe en este documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, su sal o composición farmacéuticamente aceptable;

15 (f) un método para el tratamiento del dolor en un sujeto que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto como se describe en este documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-22, su sal o composición farmacéuticamente aceptable;

20 (g) formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más de otros agentes eficaces para tratar dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio dependientes de voltaje, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

25 (h) un método para el tratamiento del dolor en un sujeto que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, su sal o composición farmacéuticamente aceptable en combinación y/o alternancia con uno o más agentes para el tratamiento del dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio dependientes de voltaje; e

30 (i) un método para el tratamiento de una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto que incluye la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, su sal o composición farmacéuticamente aceptable en combinación y/o alternancia con uno o más agentes para el tratamiento del dolor.

Compuestos ópticamente activos

Se aprecia que los compuestos proporcionados en este documento tienen varios centros quirales y pueden existir y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Debe entenderse que cualquier forma racémica, ópticamente activa, diastereomérica, tautomérica o estereoisomérica, o mezclas de los mismos, de un compuesto proporcionado en este documento, que posea las propiedades útiles descritas en este documento, está dentro del alcance de la invención. Siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (en ciertas realizaciones, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral). Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden epimerizar en la posición C11 en determinadas condiciones. Dichos epímeros están dentro de las realizaciones proporcionadas en este documento.

En ciertas realizaciones, los métodos para obtener materiales ópticamente activos son conocidos en la técnica e incluyen al menos los siguientes.

45 i) separación física de cristales: una técnica mediante la cual los cristales macroscópicos de los estereoisómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica puede usarse si existen cristales de los estereoisómeros separados, es decir, el material es un conglomerado y los cristales son visualmente distintos;

ii) cristalización simultánea: una técnica mediante la cual los estereoisómeros individuales se cristalizan por separado a partir de una solución del racemato, solo posible si este último es un conglomerado en estado sólido;

50 iii) resoluciones enzimáticas: una técnica mediante la cual la separación parcial o completa de un racemato en virtud de diferentes velocidades de reacción de los estereoisómeros con una enzima;

- iv) síntesis asimétrica enzimática: una técnica sintética mediante la cual al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enriquecido o estereoisoméricamente puro del estereoisómero deseado;
- 5 v) síntesis química asimétrica: una técnica sintética mediante la cual el estereoisómero deseado se sintetiza a partir de un precursor quirial en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que se puede lograr usando catalizadores quirales o auxiliares quirales;
- 10 vi) separaciones de diastereoisómeros: una técnica mediante la cual un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan luego por cromatografía o cristalización en virtud de sus 15 diferencias estructurales ahora más distintas y el auxiliar quiral se elimina más tarde para obtener el enantiómero deseado;
- 15 vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden: una técnica mediante la cual los diastereoisómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en solución del diastereoisómero del enantiómero deseado o donde la cristalización preferencial del diastereoisómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal 20 manera que finalmente en principio, todo el material se convierte en el diastereoisómero cristalino a partir del enantiómero deseado. A continuación, el enantiómero deseado se libera del diastereoisómero;
- 25 viii) resoluciones cinéticas: esta técnica se refiere al logro de la resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los estereoisómeros con un catalizador o reactivo quiral, no racémico en condiciones cinéticas;
- 30 ix) síntesis estereoespecífica a partir de precursores no racémicos: una técnica sintética mediante la cual el estereoisómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales y donde la integridad estereoquímica no se ve comprometida o solo mínimamente durante el transcurso de la síntesis;
- 35 x) cromatografía líquida quiral: técnica mediante la cual los estereoisómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede estar hecha de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes 40 interacciones;
- xi) cromatografía de gases quiral: una técnica mediante la cual el racemato se volatiliza y los estereoisómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral fija no racémica;
- 45 xii) extracción con disolventes quirales: una técnica mediante la cual los estereoisómeros se separan en virtud de la disolución preferencial de un estereoisómero en un disolvente quiral particular;
- 50 xiii) transporte a través de membranas quirales: una técnica mediante la cual un racemato se coloca en contacto con una barrera de membrana delgada. La barrera separa típicamente dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza impulsora como la concentración o la presión diferencial provoca un transporte preferencial a través de la barrera de la membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite que pase solo un estereoisómero del racemato.
- En algunas realizaciones, se proporciona una composición de una saxitoxina modificada en 11,13 que comprende un estereoisómero designado sustancialmente puro de la saxitoxina modificada en 11,13. En ciertas realizaciones, en los métodos y compuestos de esta invención, los compuestos están sustancialmente libres de otros estereoisómeros. En algunas realizaciones, una composición incluye un compuesto que es al menos 85%, 90%, 95%, 98%, 99% o 100% en peso, de la saxitoxina modificada en 11,13, el resto comprende otras especies químicas o estereoisómeros. Compuestos enriquecidos isotópicamente
- También se proporcionan en el presente documento compuestos enriquecidos isotópicamente, que incluyen, entre otros, saxitoxinas modificadas en 11,13 enriquecidas isotópicamente.
- 45 El enriquecimiento isotópico (en ciertas realizaciones, deuteración) de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("PK"), la farmacodinámica ("PD") y los perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Véase, por ejemplo, Lijinsky et. al., Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky et. al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et. al., Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon et. al., Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello et. al., Metabolism, 43: 487 (1994); Gately et. al., J. Nucl. Med. 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999).

El enriquecimiento isotópico de un fármaco se puede usar, en ciertas realizaciones, para (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (2) aumentar la vida media del fármaco original, (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forman, y/o (6) disminuir la producción de metabolitos deletéreos en tejidos

5 específicos y/o crear un fármaco más efectiva y/o un fármaco más seguro para la terapia de combinación, ya sea que la terapia de combinación sea intencionada o no.

La sustitución de un átomo por uno de sus isótopos a menudo dará como resultado un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como efecto isotópico cinético ("KIE"). Por ejemplo, si un enlace C-H se rompe durante un paso que determina la velocidad en una reacción química (es decir, el paso con la energía de estado de transición más alta), la sustitución de un deuterio por ese hidrógeno provocará una disminución en la velocidad de reacción y hará desacelerar el proceso. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético del deuterio ("DKIE"). Véase, por ejemplo, Foster et al., *Adv. Drug Res.*, Vol. 14, págs. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, Vol. 77, págs. 79-88 (1999).

10 La magnitud del DKIE se puede expresar como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-H y la misma reacción en la que el deuterio se sustituye por hidrógeno. El DKIE puede variar desde aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) hasta números muy grandes, como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta o más veces más lenta cuando el deuterio se sustituye por hidrógeno. Los valores altos de DKIE pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como tunelización, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. La formación de túneles se atribuye a la pequeña masa de un átomo de hidrógeno y ocurre porque a veces se pueden formar estados de transición que involucran a un protón en ausencia de la energía de activación requerida. Debido a que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de sufrir este fenómeno.

15 El tritio ("T") es un isótopo radiactivo de hidrógeno, utilizado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y un peso atómico cercano a 3. Se encuentra de forma natural en el medio ambiente en concentraciones muy bajas, más comúnmente encontrada como T_2O . El tritio se descompone lentamente (vida media = 12.3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa exterior de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, sin embargo, debe ingerirse en grandes cantidades para representar un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, se debe consumir una cantidad menor de tritio antes de que alcance un nivel peligroso. La sustitución de tritio ("T") por hidrógeno da como resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y produce efectos isotópicos numéricamente más grandes. De manera similar, la sustitución de isótopos por otros elementos, incluidos, entre otros, ^{13}C o ^{14}C para el carbono, ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S para el azufre, ^{15}N para el nitrógeno y ^{17}O o ^{18}O para el oxígeno, pueden conducir a un efecto isotópico cinético similar.

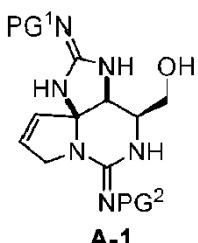
20 Por ejemplo, el DKIE se usó para disminuir la hepatotoxicidad del halotano presumiblemente limitando la producción de especies reactivas tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de medicamentos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede provocar cambios metabólicos. El concepto de cambio metabólico afirma que los xenógenos, cuando son secuestrados por las enzimas de la Fase I, pueden unirse transitoriamente y volver a unirse en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). Esta hipótesis está respaldada por el tamaño relativamente grande de las bolsas de unión en muchas enzimas de fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. El cambio metabólico puede conducir potencialmente a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como a metabolitos completamente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede impartir más o menos toxicidad.

25 El cuerpo animal expresa una variedad de enzimas con el fin de eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema circulatorio. En ciertas realizaciones, tales enzimas incluyen las enzimas del citocromo P450 ("CYP"), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoaminoxidasa, para reaccionar con estas sustancias extrañas y convertirlas en intermediarios o metabolitos más polares para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de los compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace carbono-oxígeno (C-O) o enlace pi carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes en relación con los compuestos originales. Para muchos fármacos, estas oxidaciones son rápidas. Por tanto, estos fármacos a menudo requieren la administración de dosis diarias múltiples o elevadas.

30 Por lo tanto, el enriquecimiento isotópico en ciertas posiciones de un compuesto proporcionado aquí producirá un KIE detectable que afectará los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de un compuesto proporcionado aquí en comparación con un compuesto similar que tiene una composición isotópica natural. Preparación de compuestos

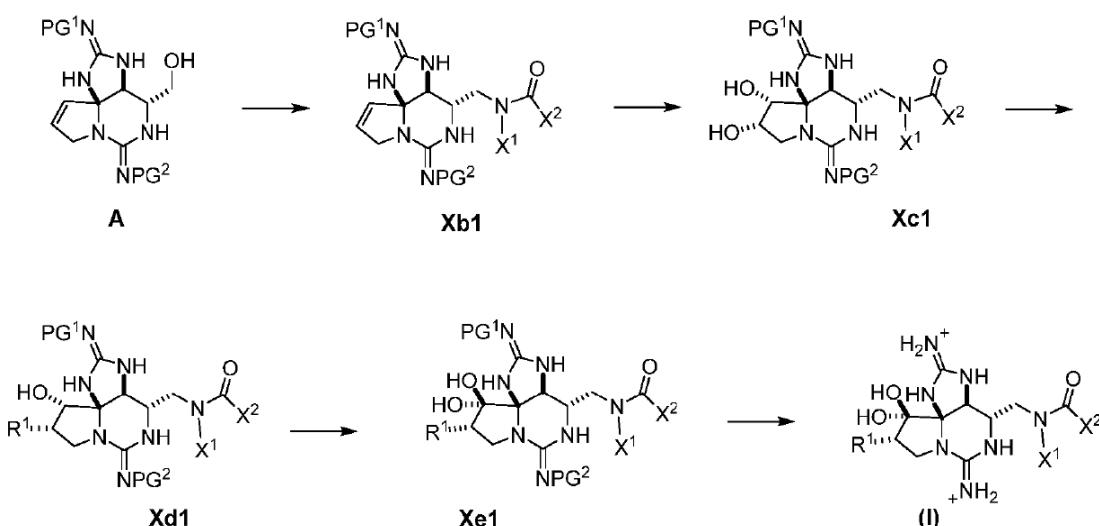
Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar, aislar u obtener mediante cualquier método evidente para los expertos en la técnica. Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de preparación de ejemplo proporcionados a continuación. Las condiciones de reacción, las etapas y los reactivos no proporcionados en los esquemas de preparación de ejemplo serán evidentes y conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Los expertos en la técnica conocerán etapas y reactivos adicionales no proporcionados en el esquema de preparación exemplar. Por ejemplo, el compuesto de fórmula A (representado a continuación) donde PG¹ es un grupo protector de nitrógeno, p. Tces y PG² es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Troc, se puede preparar usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, véase el documento US2010/0284913. Un 10 experto en la técnica apreciará que un intermedio de fórmula A-1:

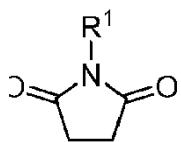


podría prepararse usando los procedimientos conocidos por un experto en la técnica o como se describe en el documento US2010/0284913 pero reemplazando la L-serina con D-serina. Los métodos de preparación de ejemplo se describen en detalle en los Ejemplos de este documento.

Esquema General A



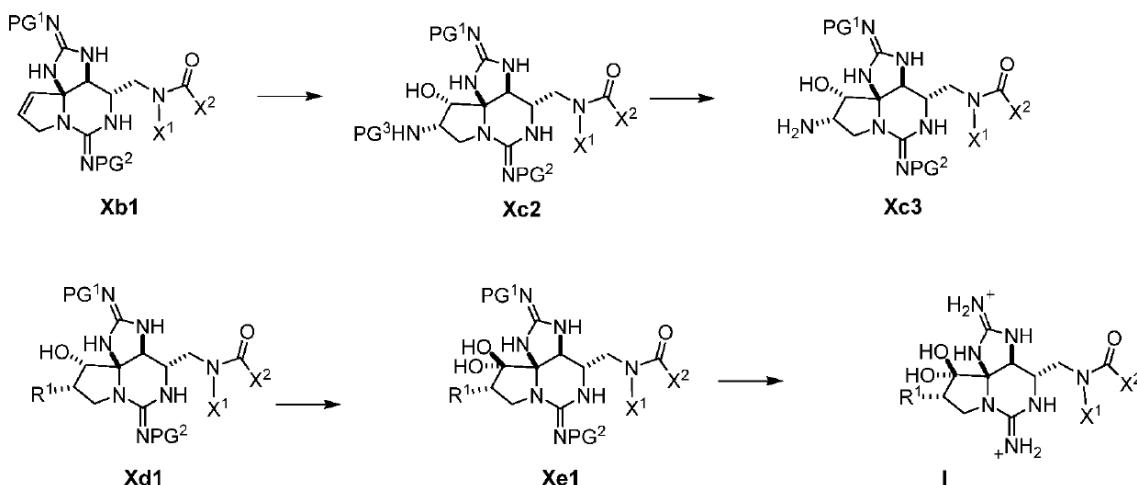
- 15 Un compuesto de fórmula I donde R¹ es -OC(O)R⁶ u -OS(O)₂R⁵; X¹, X² y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en cualquier realización se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general A. Por ejemplo, el compuesto de fórmula A donde PG¹ es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Tces y PG² es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Troc, se puede preparar usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, véase el documento US2010/0284913. El compuesto de fórmula A se puede tratar con ftalimida o succinimida y trifenilfosfina en presencia de un azodicarboxilato de diisopropilo en un disolvente tales como THF para formar el compuesto de fórmula Xb1 que se puede purificar opcionalmente (por ejemplo, mediante cromatografía) antes de pasar al siguiente paso. El compuesto Xc1 se puede preparar tratando Xb1 con un cooxidante/catalizador tal como N-metilmorfolina-N-óxido y un agente hidroxilante como OsO₄ en un disolvente como THF, donde la reacción se detiene opcionalmente, por ejemplo, con Na₂S₂O₃, y donde el producto se extrae y/o purifica opcionalmente por cromatografía. El compuesto de fórmula Xd1 puede ser preparado tratando Xc1 con una base como dimetilaminopiridina o trietilamina y un compuesto de fórmula



5 donde R¹ es -OC(O)R⁶ (donde R⁶ y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención o en algunas o cualesquier de las realizaciones de este documento) o de fórmula CIS(O)₂R⁵ (donde R⁵ y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención o en algunas o cualesquier de las realizaciones del presente documento) en un disolvente tal como CH₂Cl₂ y donde el producto se purifica opcionalmente antes de usarlo en el siguiente paso. El compuesto de fórmula Xe1 se puede preparar tratando un compuesto de fórmula Xd1 con peryodinano de Dess-Martin en un disolvente tal como CH₂Cl₂ y donde el producto se purifica opcionalmente antes de usarlo en la siguiente etapa. El compuesto de fórmula I donde R¹ es -OC(O)R⁶ se puede preparar tratando el compuesto de fórmula Xe1 con un catalizador como PdCl₂ en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético en uno más disolventes como metanol y/o agua y seguido de tratamiento con H₂, y donde el producto se elimina por filtración y opcionalmente se purifica por cromatografía.

10

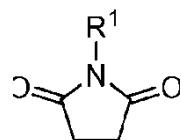
Esquema General B



15 Un compuesto de fórmula I donde R¹ es -NR⁷C(O)R^{7a}, -NR¹¹R^{11a}, -NR¹³S(O)₂R^{13a} o -NR¹⁴C(O)R^{14a}R^{14b}; X¹, X² y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en cualquier realización se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general B. En algunas realizaciones, R¹³ y R¹⁴ son hidrógeno. Por ejemplo, el compuesto de fórmula Xb1 donde PG¹ es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Tces y PG² es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Troc, se puede preparar como se describe anteriormente en el Esquema general A o en otras realizaciones en este documento. Xb1 se puede tratar con un compuesto de fórmula H₂NPG³ donde PG³ es como se define en cualquiera de las realizaciones del presente documento (por ejemplo, PG³ es Boc) en presencia de OsO₄ en un disolvente como CH₃CN, donde la reacción se detiene opcionalmente, por ejemplo, con NaHCO₃ y donde el producto se extrae y/o se purifica opcionalmente por cromatografía. A continuación, el grupo protector PG³ se elimina usando condiciones conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo, tratando con un ácido tal como TFA cuando PG³ es Boc para producir el compuesto de fórmula Xc3 o una sal del mismo. El producto se usa en el siguiente paso sin más purificación o, opcionalmente, se extrae y/o se purifica mediante cromatografía. Luego, Xc3 se trata con una base como trietilamina en un disolvente como CH₂Cl₂ con un compuesto de fórmula

20

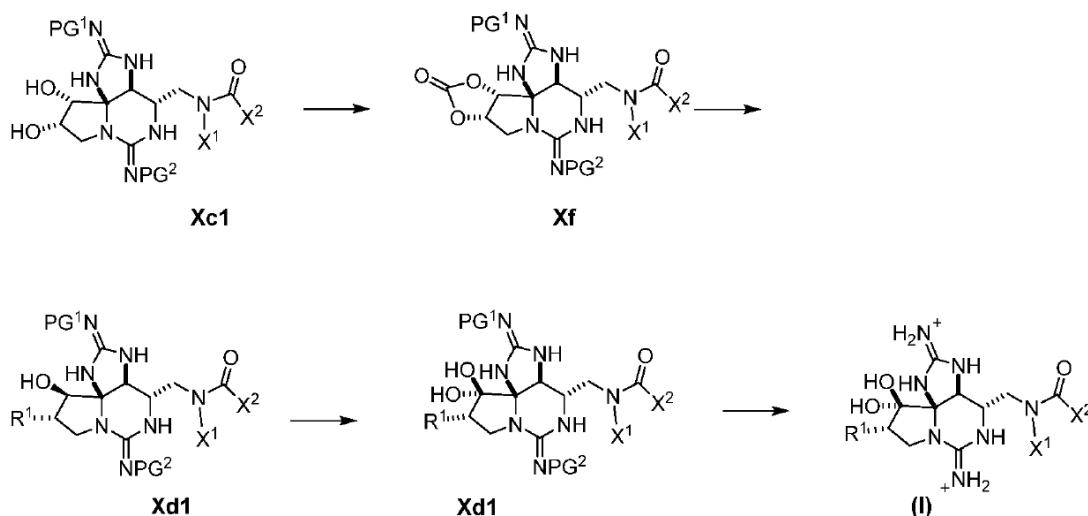
25



30 donde R¹ es -OC(O)R⁶ (donde R⁶ y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención o en algunas o cualesquier de las realizaciones del presente documento), de fórmula CIS(O)₂R⁵ (donde R⁵ y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención o en algunas o cualesquier de las realizaciones en este documento) o de fórmula O=C=N-R^{14a} (donde R^{14a} y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la Invención o en algunos o cualquier de las realizaciones del presente documento) donde el producto

se extrae y/o purifica opcionalmente mediante cromatografía. El compuesto de fórmula Xe1 se puede preparar tratando un compuesto de fórmula Xd1 con peryodinano de Dess-Martin en un disolvente tal como CH_2Cl_2 y donde el producto se purifica opcionalmente antes de usarlo en la siguiente etapa. El compuesto de fórmula I donde R^1 es $-\text{OC(O)R}^6$ se puede preparar tratando el compuesto de fórmula Xe1 con un catalizador como PdCl_2 en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético en uno más disolventes como metanol y/o agua y seguido de tratamiento con H_2 , y donde el producto se elimina por filtración y opcionalmente se purifica por cromatografía.

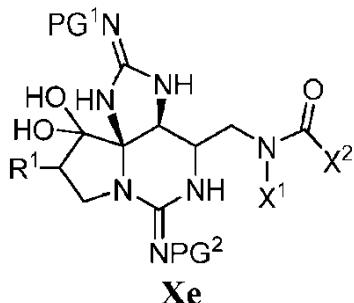
Esquema General C



Un compuesto de fórmula I donde R^1 es $-\text{OC(O)NR}^{10a}$; X^1 , X^2 y todos los demás grupos son como se definen en el Resumen de la invención o en cualquier realización se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general C. Por ejemplo, el compuesto de fórmula Xe1 donde PG^1 es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Tces y PG^2 es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, Troc, se puede preparar como se describe anteriormente en el Esquema general A o en otras realizaciones en este documento. Xe1 se puede tratar con un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente tal como THF donde el producto Xf se purifica opcionalmente. A continuación, Xf se trata con un compuesto de fórmula $\text{HNR}^{10a}\text{R}^{10a}$ para formar el compuesto de fórmula Xd1 en donde el producto se extrae y/o purifica opcionalmente por cromatografía. Xe1 se prepara a partir de Xd1 usando condiciones conocidas por un experto en la técnica o usando las condiciones descritas para el Esquema A. El compuesto de Fórmula I donde R^1 es $-\text{OC(O)NR}^{10a}$ puede prepararse tratando el compuesto de fórmula Xe1 con un catalizador tal como PdCl_2 en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético en uno más solventes tales como metanol y/o agua y seguido de tratamiento con H_2 , y donde el producto se elimina por filtración y opcionalmente se purifica por cromatografía.

En otra realización, se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I que comprende

a) desproteger un compuesto de fórmula Xe



donde PG^1 es un grupo protector de nitrógeno seleccionado de Tces, Mbs y tosilo; PG^2 es un grupo protector de nitrógeno seleccionado de $-\text{C(O)CCl}_3$ y $-\text{C(O)OCH}_2\text{CCl}_3$; y R^1 , X^1 y X^2 son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento;

b) opcionalmente aislar el compuesto de Fórmula I.

En algunas o cualesquiera realizaciones, el compuesto de fórmula Xe es de acuerdo con la fórmula Xe1. Composiciones farmacéuticas y métodos de administración.

Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden formular en composiciones farmacéuticas usando métodos disponibles en la técnica y los descritos en el presente documento. Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede proporcionarse en la composición farmacéutica apropiada y administrarse mediante una vía de administración adecuada.

5 Los métodos proporcionados en este documento abarcan la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto como se describe en este documento, incluido un compuesto de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, si es apropiado en forma de sal, usado solo o en forma de combinación con uno o más vehículos compatibles y farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o adyuvantes, o con otro agente para el tratamiento del dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio dependientes de voltaje.

10 Los métodos proporcionados en este documento abarcan la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto como se describe en este documento, incluido un compuesto de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, si es apropiado en forma de sal, usado solo o en forma de combinación con uno o más vehículos compatibles y farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o adyuvantes, o con otro agente para el tratamiento del dolor y/o afecciones moduladas por canales de sodio dependientes de voltaje.

15 En ciertas realizaciones, el segundo agente se puede formular o envasar con el compuesto proporcionado en el presente documento. Por supuesto, el segundo agente sólo se formulará con el compuesto proporcionado en este documento cuando, según el juicio de los expertos en la técnica, tal coformulación no debería interferir con la actividad del agente o del método de administración. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en este documento y el segundo agente se formulan por separado. Pueden empaquetarse juntos, o empaquetarse por separado, para conveniencia del experto en la técnica.

20 En la práctica clínica, los agentes activos proporcionados en este documento pueden administrarse por cualquier vía convencional, en particular por vía oral, parenteral, rectal o por inhalación (por ejemplo, en forma de aerosoles). En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en este documento se administra por vía oral.

25 Se pueden utilizar, como composiciones sólidas para administración oral, comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina dura, polvos o gránulos. En estas composiciones, el producto activo se mezcla con uno o más diluyentes o adyuvantes inertes, tales como sacarosa, lactosa o almidón.

30 Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo, un lubricante, como estearato de magnesio, o un recubrimiento destinado a la liberación controlada.

35 Se puede hacer uso, como composiciones líquidas para administración oral, de soluciones que son farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elíxires que contienen diluyentes inertes, tales como agua o parafina líquida. Estas composiciones también pueden comprender sustancias distintas de diluyentes, en ciertas realizaciones, productos humectantes, edulcorantes o aromatizantes.

40 Las composiciones para administración parenteral pueden ser emulsiones o soluciones estériles. Se puede hacer uso, como disolvente o vehículo, de propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables, en ciertas realizaciones, oleato de etilo. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonizantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización se puede llevar a cabo de varias formas, en ciertas realizaciones, utilizando un filtro bacteriológico, por radiación o por calentamiento. También se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento de su uso en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

45 Las composiciones para administración rectal son supositorios o cápsulas rectales que contienen, además del principio activo, excipientes como manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

50 Las composiciones también pueden ser aerosoles. Para su uso en forma de aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser soluciones estériles estables o composiciones sólidas disueltas en el momento de su uso en agua estéril apirógena, en solución salina o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para su uso en forma de aerosoles secos destinados a ser inhalados directamente, el principio activo se divide finamente y se combina con un diluyente o vehículo sólido soluble en agua, en ciertas realizaciones, dextrano, manitol o lactosa.

55 En ciertas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria única. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias individuales proporcionadas en este documento comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos (por ejemplo, un compuesto proporcionado en este documento u otro agente profiláctico o terapéutico), y típicamente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes. En una realización específica y en este contexto, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o listado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos. El término "portador" incluye un diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente o vehículo con el que se administra el terapéutico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como agua y aceites, incluidos

los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se puede usar agua como vehículo cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Se describen ejemplos de vehículos farmacéuticos

5 adecuados en Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edición (15 de septiembre de 2012).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia y, en ciertas realizaciones, los excipientes

10 adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición

15 farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a la forma en que se administrará la forma de dosificación a un sujeto y los ingredientes activos

20 específicos en la forma de dosificación. La composición o forma de dosificación unitaria única, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH.

Las composiciones sin lactosa proporcionadas en el presente documento pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, en ciertas realizaciones, en la Farmacopea de Estados Unidos (USP 36-NF 31 S2). En general, las composiciones sin lactosa comprenden un ingrediente activo, un aglutinante/relleno y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación

25 sin lactosa de ejemplo comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

En el presente documento también se incluyen composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo,

25 la adición de agua (por ejemplo, 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio de simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad

30 de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, Nueva York, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia, ya que la humedad y/o la humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación,

35 empacado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras proporcionadas en este documento se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de poca humedad o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un

35 ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria pueden ser anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad y/o humedad durante la fabricación, empacado y/o almacenamiento.

Se debe preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de manera que se mantenga su naturaleza

anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se pueden envasar usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de modo que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. En ciertas realizaciones, los

40 envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas, plásticos, envases de dosis unitaria (por ejemplo, viales) herméticamente sellados, envases tipo blíster y envases de tiras.

Se proporcionan además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de sal.

45 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La formulación oral puede incluir vehículos estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Tales composiciones y formas de

50 dosificación contendrán una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de un agente profiláctico o terapéutico, en ciertas realizaciones, en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para la administración adecuada al sujeto. La formulación debe adaptarse al modo de administración. En una

determinada realización, las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitarias son estériles y están en una forma adecuada para la administración a un sujeto, en ciertas realizaciones, un sujeto animal, tal como un sujeto mamífero, en ciertas realizaciones, un sujeto humano.

Se formula una composición farmacéutica para que sea compatible con su vía de administración pretendida. En ciertas realizaciones, las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, subcutánea, oral, bucal, sublingual, inhalación, intranasal, transdérmica, tópica, transmucosa, intratumoral, intrasinoval y administración rectal. En una realización específica, la composición

5 se formula de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización, se formula una composición farmacéutica de acuerdo con procedimientos de rutina para la administración subcutánea a seres humanos. Normalmente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en regulador acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un

10 anestésico local como lignocamne para aliviar el dolor en el lugar de la inyección.

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; capsuletas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; cachés; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósticos; cremas; escayolas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosa a un sujeto, incluidas suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elíxires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un sujeto; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un sujeto.

20 La composición, forma y tipo de formas de dosificación proporcionadas en este documento variarán típicamente dependiendo de su uso. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento inicial del dolor puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento de mantenimiento de la misma infección. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas incluidas en el presente documento variarán entre sí serán 25 fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edición (15 de septiembre de 2012).

30 Generalmente, los ingredientes de las composiciones se suministran por separado o mezclados en forma de dosis unitaria, en ciertas realizaciones, como un polvo liofilizado seco o concentrado libre de agua en un recipiente herméticamente cerrado como una ampolla o sobre que indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición se va a administrar mediante infusión, se puede dispensar con una botella de infusión que contenga agua o solución salina estériles de calidad farmacéutica. Cuando la composición se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes se puedan mezclar 35 antes de la administración.

40 Las formas de dosificación típicas comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, administrado como una dosis única una vez al día en el por la mañana o en dosis divididas a lo largo del día tomadas con alimentos. Las formas de dosificación particulares pueden tener aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 2.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 100, 200, 250, 500 o 1000 mg del compuesto activo. Formas de dosificación oral

45 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, entre otras, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), capsuletas, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, en general, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edición (15 de septiembre de 2012).

50 En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral son sólidas y se preparan en condiciones anhidras con ingredientes anhidros, como se describe en detalle en el presente documento. Sin embargo, el alcance de las composiciones proporcionadas en este documento se extiende más allá de las formas farmacéuticas orales sólidas anhidras. Como tales, se describen aquí formas adicionales.

55 Las formas de dosificación oral típicas se preparan combinando el ingrediente o los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. En ciertas realizaciones, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales o en aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes,

conservantes y agentes colorantes. En ciertas realizaciones, los excipientes adecuados para su uso en formas sólidas de dosificación oral (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y capsuletas) incluyen, entre otros, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes desintegrantes.

5 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Estas formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

10 En ciertas realizaciones, se puede preparar un comprimido mediante compresión o moldeo. Los comprimidos en compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

15 En ciertas realizaciones, los excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, entre otros, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmelcelulosa (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

20 En ciertas realizaciones, las cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas está típicamente presente en aproximadamente un 50 a aproximadamente un 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

25 En ciertas realizaciones, las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL PH 101, AVICEL PH 103 AVICEL RC 581, AVICEL PH 105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio vendida como AVICEL RC 581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL PH 103™ y Starch 1500 LM.

30 Los desintegrantes se utilizan en las composiciones para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que las que contienen muy poco pueden no desintegrarse a la velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Por tanto, debe usarse una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni demasiada ni demasiado poca para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos para formar formas sólidas de dosificación oral. La cantidad de desintegrante usada varía según el tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, específicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

35 Los desintegrantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, entre otros, agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

40 Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, en ciertas realizaciones, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. of Plano, TX), CAB O SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. of Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan de todas maneras, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por

ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan. Formas de dosificación de liberación retardada

Los ingredientes activos tales como los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, pero no limitándose a ellas, están las descritas en las Patentes Estadounidenses Nos: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una

5 liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, en ciertas realizaciones, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las descritas en el presente documento, pueden 10 seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos proporcionados en el presente documento. Por tanto, se engloban en el presente documento formas de dosificación unitaria única adecuadas para administración oral tales 15 como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y capsuletas que están adaptados para liberación controlada.

20 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la lograda por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de manera óptima en el tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas 25 de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un mayor cumplimiento por parte del sujeto. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y por tanto pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

30 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberan de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período 35 de tiempo prolongado. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

40 En ciertas realizaciones, el fármaco se puede administrar usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En ciertas realizaciones, se puede utilizar una bomba (véase, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88: 507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada en un sujeto en un sitio apropiado determinado por un médico experto, es decir, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, págs. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)). El ingrediente activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilcloruro plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, polisobutíleno, polibutadieno, polietileno, etileno-vinilacetato de polimetilo, polimetilacetato de silicona, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico entrecruzado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado entrecruzado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, etileno/propileno copolímeros, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con 45 acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero tereftalato de polietileno, cauchos de epichlorhidrina de caucho butílico, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. A continuación, el ingrediente activo se difunde a través de la membrana polimérica exterior en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de las 50 mismas, así como de las necesidades del sujeto. Formas de dosificación parenteral

55 En ciertas realizaciones, se proporcionan formas de dosificación parenteral. Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a sujetos por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluida

la inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración evita típicamente las defensas naturales de los sujetos contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son típicamente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un sujeto. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo para inyección farmacéuticamente aceptable, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

5 Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral son bien conocidos por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de lactato de Ringer; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

10 15 Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en este documento también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral. Formas posológicas transdérmicas, tópicas y por mucosa

20 25 También se proporcionan formas de dosificación transdérmicas, tópicas y por mucosa. Las formas de dosificación transdérmica, tópica y por mucosa incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edición (15 de septiembre de 2012); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar los tejidos de las mucosas dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmica incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y usarse durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

30 35 Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica y por mucosa incluidas en este documento son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica y dependen del tejido particular al que se aplicará una determinada composición farmacéutica o forma de dosificación. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano 1,3 diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o ungüentos, que no son tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir humidificantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22 edición (15 de septiembre de 2012).

40 45 Dependiendo del tejido específico por tratar, se pueden usar componentes adicionales antes, junto con o después del tratamiento con los ingredientes activos proporcionados. En ciertas realizaciones, se pueden usar potenciadores de la penetración para ayudar a administrar los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquil sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (povidona, polividona); urea; y varios ésteres de azúcares solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

50 55 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar la liberación de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un vehículo solvente, su fuerza iónica o tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliticidad o lipofiliticidad de uno o más ingredientes activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo y como agente potenciador de la liberación o potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante. Formas de dosificación y unidad de dosificación

55 En terapéutica humana, el médico determinará la posología que considere más adecuada según un tratamiento preventivo o curativo y según la edad, peso, estadio de la infección y otros factores específicos del sujeto por tratar. En ciertas realizaciones, las dosis son de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg por día para un adulto, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg por día o de aproximadamente 10 a 50 mg por día para un adulto. En ciertas realizaciones, las dosis son de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg por día o de 25 a 200 mg

por día por adulto. En ciertas realizaciones, también se contemplan tasas de dosis de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg por día.

En aspectos adicionales, se proporcionan métodos para tratar una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje y/o el dolor en un sujeto mediante la administración, a un sujeto que lo necesite, de una cantidad

5 terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La cantidad del compuesto o composición que será terapéutica o profilácticamente efectiva en el tratamiento de un trastorno o uno o más síntomas del mismo variará con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o condición y la vía por la que se administra el ingrediente activo. La frecuencia y la dosis también variarán de acuerdo con factores específicos para cada sujeto dependiendo de la terapia específica (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad o afección, la vía de administración, así como la edad, el cuerpo, el peso, la respuesta y antecedentes médicos del sujeto. Las dosis efectivas pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a las dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos animales o *in vitro*.

10 En ciertas realizaciones, las dosis de ejemplo de una composición incluyen cantidades de miligramos o microgramos

15 del compuesto activo por kilogramo de peso del sujeto o de la muestra (por ejemplo, aproximadamente 10 microgramos por kilogramo a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 25 miligramos por kilogramo, o alrededor de 100 microgramos por kilogramo a alrededor de 10 miligramos por kilogramo). Para las composiciones proporcionadas en el presente documento, en ciertas realizaciones, la dosis administrada a un sujeto es de 0.140 mg/kg a 3 mg/kg del peso corporal del sujeto, con base en el peso del compuesto activo. En ciertas realizaciones, la dosis administrada a un sujeto está entre 0.20 mg/kg y 2.00 mg/kg, o entre 0.30 mg/kg y 1.50 mg/kg del peso corporal del sujeto.

20 En ciertas realizaciones, el rango de dosis diaria recomendada de una composición proporcionada en este documento para las condiciones descritas en este documento se encuentra dentro del rango de aproximadamente 0.1 mg a

25 aproximadamente 1000 mg por día, administrada como una sola dosis una vez al día o como dosis divididas a lo largo de un día. En ciertas realizaciones, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. En ciertas realizaciones, un rango de dosis diaria debe ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día, en otras realizaciones, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 150 mg por día, en realizaciones adicionales, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 100 mg por día. Puede ser necesario en algunos casos utilizar dosis del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en el presente documento, como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el clínico o el médico tratante sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del sujeto.

30 Pueden ser aplicables diferentes cantidades terapéuticamente eficaces para diferentes enfermedades y afecciones, como sabrán fácilmente los expertos en la técnica. De manera similar, las cantidades suficientes para prevenir,

35 manejar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con la composición proporcionada en este documento también están abarcadas por las cantidades de dosificación descritas en este documento y los programas de frecuencia de dosis. Además, cuando a un sujeto se le administran múltiples dosis de una composición proporcionada en el presente documento, no es necesario que todas las dosis sean iguales. En ciertas realizaciones, la dosis administrada al sujeto puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de la composición o puede disminuirse para reducir uno o más efectos secundarios que está experimentando un sujeto particular.

40 En cierta realización, la dosis de la composición proporcionada en este documento, basada en el peso del compuesto activo, administrada para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto, es de 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg o 15 mg/kg o más del peso corporal de un sujeto. En otra realización, la dosificación de la composición proporcionada en el presente documento

45 administrada para prevenir, tratar, controlar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto, es una dosis unitaria de 0.1 mg a 200 mg, 0.1 mg a 100 mg, 0.1 mg a 50 mg, 0.1 mg a 25 mg, 0.1 mg a 20 mg, 0.1 mg a 15 mg, 0.1 mg a 10 mg, 0.1 mg a 7.5 mg, 0.1 mg a 5 mg, 0.1 a 2.5 mg, 0.25 mg a 20 mg, 0.25 a 15 mg, 0.25 a 12 mg, 0.25 a 10 mg, 0.25 mg a 7.5 mg, 0.25 mg a 5 mg, 0.5 mg a 2.5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 7.5 mg, 1 mg a 5 mg o 1 mg a 2.5 mg.

50 En ciertas realizaciones, el tratamiento o la prevención pueden iniciarse con una o más dosis de carga de un compuesto o composición proporcionados en el presente documento seguido de una o más dosis de mantenimiento. En tales realizaciones, la dosis de carga puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg por día, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg por día durante un día a cinco semanas. La dosis de carga puede ir seguida de una o más dosis de mantenimiento. En ciertas realizaciones, cada mantenimiento es,

55 independientemente, aproximadamente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg por día, o entre aproximadamente 25 y aproximadamente 80

mg por día. Las dosis de mantenimiento se pueden administrar diariamente y se pueden administrar como dosis únicas o como dosis divididas.

En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosis de un compuesto o composición proporcionados en este documento para lograr una concentración en estado estacionario del ingrediente activo en la sangre o el suero del sujeto. La concentración en estado estacionario se puede determinar midiendo de acuerdo con las técnicas disponibles para los expertos o se puede basar en las características físicas del sujeto, como la altura, el peso y la edad. En ciertas realizaciones, se administra una cantidad suficiente de un compuesto o composición proporcionados en este documento para lograr una concentración en estado estacionario en sangre o suero del sujeto de aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 ng/ml, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 ng/ml, o de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 ng/ml. En algunas realizaciones, se pueden administrar dosis de carga para lograr concentraciones en sangre o suero en estado estacionario de aproximadamente 1200 a aproximadamente 8000 ng/ml, o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng/ml durante uno a cinco días. En ciertas realizaciones, se pueden administrar dosis de mantenimiento para lograr una concentración en estado estacionario en sangre o suero del sujeto de aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 ng/ml, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 ng/ml o de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 ng/ml.

En ciertas realizaciones, la administración de la misma composición puede repetirse y las administraciones pueden estar separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. En otras realizaciones, la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico puede repetirse y la administración puede estar separada por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

En ciertos aspectos, en el presente documento se proporcionan dosis unitarias que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma adecuada para la administración. Tales formas se describen en detalle en este documento. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria comprende de 1 a 1000 mg, de 5 a 250 mg o de 10 a 50 mg de ingrediente activo. En realizaciones particulares, las dosis unitarias comprenden aproximadamente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 o 1000 mg de ingrediente activo. Estas dosis unitarias se pueden preparar de acuerdo con técnicas familiares para los expertos en la técnica.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en este documento las dosis de los segundos agentes que se utilizarán en una terapia de combinación. En ciertas realizaciones, en las terapias de combinación proporcionadas en este documento se utilizan dosis inferiores a las que se han utilizado o se están utilizando actualmente para tratar el dolor. Las dosis recomendadas de segundos agentes pueden obtenerse del conocimiento de los expertos en la técnica. Para los segundos agentes que están aprobados para uso clínico, las dosis recomendadas se describen en, por ejemplo, Hardman et al., Eds., 1996, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9th Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57^a edición, 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, New Jersey.

En diversas realizaciones, las terapias (por ejemplo, un compuesto proporcionado en este documento y el segundo agente) se administran con menos de 5 minutos de diferencia, con menos de 30 minutos de diferencia, con 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 hora de diferencia, con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de diferencia, con una diferencia de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas, con una diferencia de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, con una diferencia de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, con una diferencia de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, con aproximadamente de 6 horas a aproximadamente una diferencia de 7 horas, con una diferencia de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 horas, con una diferencia de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas, con una diferencia de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas, con una diferencia de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, con aproximadamente de 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, con una diferencia de aproximadamente 12 a 18 horas, con una diferencia de 18 a 24 horas, con una diferencia de 24 a 36 horas, con una diferencia de 36 a 48 horas, con una diferencia de 48 a 52 horas, con una diferencia de 52 a 60 horas, de 60 horas a 72 horas de diferencia, de 72 a 84 horas de diferencia, de 84 a 96 horas de diferencia, o de 96 a 120 horas de diferencia. En diversas realizaciones, las terapias se administran con no más de 24 horas de diferencia o con no más de 48 horas de diferencia. En ciertas realizaciones, se administran dos o más terapias dentro de la misma visita del paciente. En otras realizaciones, el compuesto proporcionado en este documento y el segundo agente se administran al mismo tiempo.

En otras realizaciones, el compuesto proporcionado en este documento y el segundo agente se administran con aproximadamente 2 a 4 días de diferencia, aproximadamente 4 a 6 días de diferencia, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 1 a 2 semanas de diferencia, o más de 2 semanas de diferencia.

En ciertas realizaciones, la administración del mismo agente puede repetirse y las administraciones pueden estar separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. En otras realizaciones, la administración del mismo agente puede repetirse y la administración puede estar

separada por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento y un segundo agente se administran a un paciente, en ciertas realizaciones, un mamífero, como un ser humano, en una secuencia y dentro de un intervalo

5 de tiempo tal que el compuesto proporcionado en el presente documento pueda actuar en conjunto con el otro agente para proporcionar un mayor beneficio que si se administraran de otra manera. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deben administrarse lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en este documento y el segundo agente activo ejercen su efecto en tiempos que se solapan. Cada segundo agente activo

10 se puede administrar por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. En otras realizaciones, el compuesto proporcionado en este documento se administra antes, al mismo tiempo o después de la administración del segundo agente activo.

En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en este documento y el segundo agente se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un primer agente (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguido de la administración de un segundo agente y/o tercer agente (por ejemplo, un segundo y/o tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo y repitiendo esta administración secuencial. La terapia de ciclismo puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en este documento y el segundo agente activo se administran en un ciclo de menos de aproximadamente 3 semanas, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada 10 días o aproximadamente una vez a la semana. Un ciclo puede comprender la administración de un compuesto proporcionado en este documento y el segundo agente por infusión durante aproximadamente 90 minutos en cada ciclo, aproximadamente 1 hora en cada ciclo, aproximadamente 45 minutos en cada ciclo. Cada ciclo puede comprender al menos 1 semana de descanso, al menos 2 semanas de descanso, al menos 3 semanas de descanso. El número de ciclos administrados es de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 ciclos, más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 ciclos, y más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 ciclos.

30 En otras realizaciones, los cursos de tratamiento se administran simultáneamente a un paciente, es decir, las dosis individuales del segundo agente se administran por separado, pero dentro de un intervalo de tiempo tal que el compuesto proporcionado en este documento pueda trabajar junto con el segundo agente activo. En ciertas realizaciones, un componente puede administrarse una vez por semana en combinación con los otros componentes que pueden administrarse una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas. En otras palabras, los regímenes de dosificación se llevan a cabo al mismo tiempo incluso si la terapéutica no se administra simultáneamente o durante el mismo día.

35 El segundo agente puede actuar de forma aditiva o sinérgica con el compuesto proporcionado en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra al mismo tiempo que uno o más segundos agentes en la misma composición farmacéutica. En otra realización, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra al mismo tiempo que uno o más segundos agentes en composiciones farmacéuticas separadas. En otra realización más, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra antes o después de la administración de un segundo agente. También se contempla la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento y un segundo agente por la misma o diferentes vías de administración, por ejemplo, oral y parenteral. En ciertas realizaciones, cuando el compuesto proporcionado en este documento se administra al mismo tiempo que un segundo agente que potencialmente produce efectos secundarios adversos que incluyen, pero no se limitan a, toxicidad, el segundo agente activo se puede administrar ventajosamente en una dosis que cae por debajo del umbral cuyo adverso provoca un efecto secundario.

Kits

50 También se proporcionan kits para su uso en métodos de tratamiento del dolor y/o una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje o un trastorno relacionado con el dolor. Los kits pueden incluir un compuesto o composición proporcionados en este documento, un segundo agente o composición e instrucciones que proporcionan información a un proveedor de atención médica con respecto al uso para tratar el dolor o un trastorno relacionado con el dolor. Las instrucciones se pueden proporcionar en forma impresa o en forma de un medio electrónico como un disquete, CD o DVD, o en forma de una dirección de sitio web donde se pueden obtener dichas instrucciones. Una dosis unitaria de un compuesto o composición proporcionados en este documento, o un segundo agente o composición, puede incluir una dosis tal que cuando se administra a un sujeto, se puede mantener en el

sujeto un nivel en plasma terapéutica o profilácticamente efectiva del compuesto o composición durante al menos al menos 1 día. En algunas realizaciones, se puede incluir un compuesto o composición como una composición farmacéutica acuosa estéril o una composición en polvo seco (por ejemplo, liofilizado).

En algunas realizaciones, se proporciona un empaquetamiento adecuado. Como se usa en el presente documento, "empacado" incluye una matriz sólida o material usado habitualmente en un sistema y capaz de contener dentro de límites fijos un compuesto proporcionado en el presente documento y/o un segundo agente adecuado para la administración a un sujeto. Dichos materiales incluyen botellas de vidrio y plástico (por ejemplo, polietileno, polipropileno y policarbonato), viales, papel, plástico y sobres laminados con papel de aluminio y similares. Si se emplean técnicas de esterilización por haz de electrones, el empaquetamiento debe tener una densidad suficientemente baja para permitir la esterilización del contenido.

Métodos de uso

Se proporciona en este documento un método para tratar una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje y/o el dolor en un sujeto, que comprende poner en contacto al sujeto con una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una saxitoxina modificada en 11,13 descrita en este documento, por ejemplo, una saxitoxina modificada en 11,13 de Fórmula (I)-(Ik) e I-P y 1-50 y 52-122, que incluye un solo enantiómero, una mezcla de un par enantiomérico, un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, un estereoisómero individual, una mezcla de estereoisómeros o una forma tautomérica de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar el dolor y/o una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto. En ciertas realizaciones, los métodos abarcan el paso de administrar al sujeto que lo necesita una cantidad de un compuesto efectiva para el tratamiento del dolor y/o una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje en combinación con un segundo agente efectivo para el tratamiento o prevención del dolor y/o una condición asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje. El compuesto puede ser cualquier compuesto como se describe en el presente documento, y el segundo agente puede ser cualquier segundo agente descrito en la técnica o en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto está en forma de composición farmacéutica o forma de dosificación, como se describe en otra parte del presente documento.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto. En ciertas realizaciones, los métodos abarcan la etapa de administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto efectiva para el tratamiento de una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje en combinación con un segundo agente efectivo para el tratamiento de una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje. El compuesto puede ser cualquier compuesto como se describe en el presente documento, y el segundo agente puede ser cualquier segundo agente descrito en la técnica o en el presente documento.

En ciertas realizaciones, el compuesto está en forma de composición farmacéutica o forma de dosificación, como se describe en otra parte del presente documento. En ciertas realizaciones, el dolor que se va a reducir, mejorar, tratar o prevenir está asociado con una afección seleccionada entre eritromelalgia, neuropatía periférica diabética, trastorno de dolor extremo paroxístico, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia del trigémino, esclerosis múltiple, osteoartritis, neuralgia posherpética, dolor por cáncer, cefalea en racimos, migraña, ciática, endometriosis, fibromialgia y dolor posquirúrgico.

En ciertas realizaciones, la afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje se selecciona de epilepsia, enfermedad de Parkinson, un trastorno del estado de ánimo, psicosis, esclerosis lateral amiotrópica, glaucoma, isquemia, un trastorno de espasticidad y un trastorno obsesivo compulsivo.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se utilizan para la reducción de la gravedad o duración del dolor. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan para la reducción de la gravedad o la duración del dolor asociado con la función del canal de sodio dependiente de voltaje.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan para la prevención del dolor o de una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se usan para el tratamiento del dolor o de una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje.

Métodos de ensayo

Se puede ensayar la eficacia de los compuestos en el tratamiento del dolor y/o una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje de acuerdo con cualquier ensayo conocido por los expertos en la técnica. En otra parte de este documento se proporcionan métodos de ensayo de ejemplo.

Segundos agentes terapéuticos

- 5 En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones proporcionados en este documento son útiles en métodos de tratamiento del dolor y/o una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje, que comprenden la administración adicional de un segundo agente efectivo para el tratamiento del dolor y/o un trastorno relacionado con el dolor y/o una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje. El segundo agente puede ser cualquier agente conocido por los expertos en la técnica como efectivo para el tratamiento del dolor y/o un trastorno relacionado con el dolor y/o una afección asociados con la función del canal de sodio dependiente de voltaje, incluidos los aprobados actualmente por la United States Food and Drug Administration, u otro organismo similar de un país extranjero a los Estados Unidos. En algunas realizaciones, el segundo agente es un anestésico local (en algunas realizaciones, un esteroide), un vasoconstrictor, un glucocorticoide, fármacos adrenérgicos (en algunas realizaciones, agonistas alfa o agonistas alfa-2 mixtos centrales-periféricos), vainilloides o un potenciador de la permeación química. En algunas realizaciones, los potenciadores de la permeación química incluyen tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos. En algunas realizaciones, el segundo agente es bupivacaína, levobupivacaína, tetracaína, ropivacaína, epinefrina, fenilefrina, clonidina, laurilsulfato de sodio, octilsulfato de sodio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de octiltrimetilamonio, monolaurato de polioxietilen (20) sorbitan y/o monooleato de polioxietilen (20) sorbitán.
- 10 20 En ciertas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra en combinación con un segundo agente. En realizaciones adicionales, un compuesto proporcionado en este documento se administra en combinación con dos segundos agentes. En otras realizaciones más, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra en combinación con dos o más segundos agentes.
- 15 25 Como se usa en este documento, el término "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso del término "en combinación" no restringe el orden en donde se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un sujeto con un trastorno. Se puede administrar una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto proporcionado en este documento) antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) a un sujeto con un trastorno.
- 30 35 40 45 Como se usa en este documento, el término "sinérgico" incluye una combinación de un compuesto proporcionado en este documento y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) que se ha utilizado o se está utilizando actualmente para prevenir, gestionar o tratar un trastorno, que es más efectiva que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) permite el uso de dosis más bajas de una o más de las terapias y/o la administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto con un trastorno. La capacidad de utilizar dosis más bajas de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o administrar dicha terapia con menos frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención o el tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias por sí sola.

50 55 Los compuestos activos proporcionados en este documento se pueden administrar en combinación o alternancia con otro agente terapéutico, en particular un agente efectivo en el tratamiento del dolor y/o un trastorno relacionado con el dolor y/o una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje. En la terapia de combinación, las dosis eficaces de dos o más agentes se administran juntas, mientras que en la terapia de alternancia o de etapas secuenciales, se administra una dosis efectiva de cada agente en serie o secuencialmente. Las dosis administradas dependerán de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Cabe señalar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad del dolor o un trastorno relacionado con el dolor que se deba aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de

acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

Ejemplos

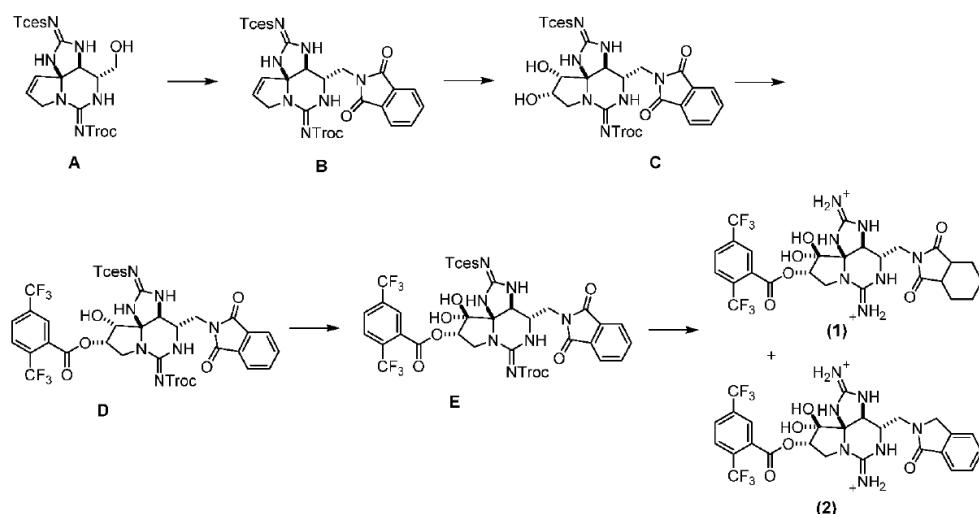
Como se usa en este documento, los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos, independientemente de si una abreviatura particular se define específicamente, son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry. Específicamente, pero sin limitación, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la especificación: g (gramos); mg (miligramos); mL (mililitros); μ L (microlitros); mM (milimolar); μ M (micromolar); Hz (hertzios); MHz (megahertzios); mmol (milimoles); h (horas); min (minutos); MS (espectrometría de masas); ESI (ionización por electroaspersión); TLC (cromatografía en capa fina); HPLC (cromatografía líquida de alta presión); THF (tetrahidrofurano); CDCl₃ (cloroformo deuterado); AcOH (ácido acético); DCM (dclorometano); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado); EtOAc (acetato de etilo); MeOH (metanol); Tces (2,2,2-tricloroetoxisulfonilo); -Si(tert-Bu)(Ph)₂ y -Si^tBuPh₂ (tert-butil-difenilsililo); y BOC (t-butiloxicarbonilo).

Para todos los siguientes ejemplos, se pueden utilizar métodos estándar de tratamiento y purificación conocidos por los expertos en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Celsius). Todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Las metodologías sintéticas ilustradas en este documento están destinadas a ejemplificar la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no son indicativas del alcance de la divulgación.

Ejemplo 1

20 Preparación de compuestos de saxitoxina modificada en 11,13

Esquema 1



Preparación de compuestos (1) y (2)

Una solución de alcohol A (74.0 mg, 121.5 μ mol, 1.0 equiv.) que se puede preparar usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, véase US2010/0284913), trifenilfosfina (63.8 mg, 243.3 μ mol, 2.0 equiv.) y ftalimida (35.6 mg, 242.0 μ mol, 2.0 equiv.) en THF (1.4 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (49 μ L, 249.7 μ mol, 2.1 equiv.) Durante 5 minutos y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 5 horas, se añadieron secuencialmente porciones adicionales de trifenilfosfina (63.0 mg), ftalimida (36.0 mg) y azodicarboxilato de diisopropilo (49 μ L). La reacción se agitó durante 14 horas y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: hexanos → EtOAc/hexanos 2:1) proporcionó la ftalimida B como un sólido blanco (80.0 mg, 108.4 μ mol, 89%).

A una solución de olefina B (80.0 mg, 108.4 μ mol, 1.0 equiv.) en 2.0 ml de THF se añadieron secuencialmente N-metilmorfolina-N-óxido (26.0 mg, 230 μ mol, 2.1 equiv) y OsO₄ (26 μ L de una solución acuosa al 4%, 4.1 μ mol, 0.04 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h y luego se inactivó mediante la adición de 2.5 ml de Na₂S₂O₃ acuoso saturado. El contenido se diluyó con 8.0 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. Se recogió la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con 3 x 8.0 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron

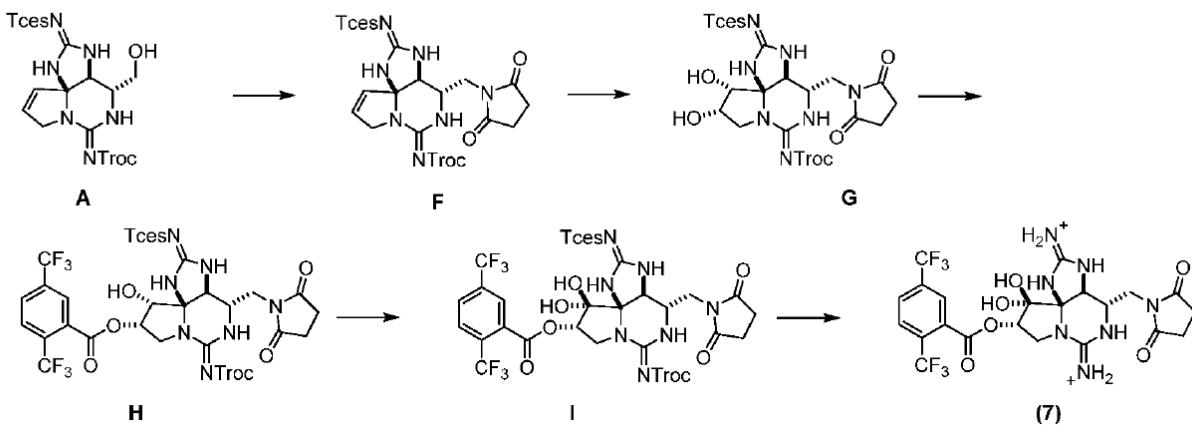
sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo aceitoso mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: hexanos→EtOAc/hexanos 3:1) proporcionó el diol C como un sólido blanco (42.0 mg, 54.3 μmol, 50%).

Se añadieron dimetilaminopiridina (12.7 mg, 103.6 μ mol, 4.0 equiv.) y 2,5-bis(trifluorometil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (10.2 mg, 28.4 μ mol, 1.1 equiv.) a una solución de diol C (20.0 mg, 25.9 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.0 ml de CH_2Cl_2 a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: hexanos → hexanos/EtOAc 2:1) proporcionó el benzoato D en forma de un sólido blanco (14.0 mg, 13.8 μ mol, 54%).

10 A una solución de benzoato D (14.0 mg, 13.8 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió peryodinano de Dess-Martin (23 mg, 55.3 μ mol, 4.0 equiv.). La reacción se agitó durante 15 min y luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow EtOAc/hexanos 3:1) proporcionó el intermedio E en forma de un sólido blanco.

15 Se añadieron ácido trifluoroacético (50 μ l) y PdCl₂ (5.0 mg) a una solución del intermedio E en MeOH/H₂O 3:1 (4.0 ml). Se burbujeó gas H₂ a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró secuencialmente a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 μ m. El matraz y los filtros se lavaron con 10 ml de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de película fina se disolvió en 4.0 ml de MeCN/HCl 1:1 acuoso 1.0 M. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 1.5 ml de una solución acuosa de ácido heptafluorobutírico 10 mM y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con flujo gradiente durante 40 min de 0:100 \rightarrow 760:40 MeCN/C₃F₇CO₂H acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (2) tuvo un tiempo de retención de 31.1-31.8 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (2.7 μ mol, 20% en 2 etapas). El compuesto (1) tuvo un tiempo de retención de 32.1-32.7 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (1.3 μ mol, 9.4% en 2 etapas). (1): MS (ES+) m/z calculada para C₂₆H₂₇F₆N₇O₆ 647.19 encontrada 648.12 (MH⁺). (2): MS (ES+) m/z calculada para C₂₆H₂₃F₆N₇O₅ 627.17 encontrada 628.09 (MH⁺).

Esquema 2



Preparación del compuesto (7)

30 A una solución de trifenilfosfina (376 mg, 1.43 mmol, 2.5 equiv.) en THF (9.2 ml) enfriada a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (283 μ l, 1.44 mmol, 2.5 equiv.) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min más, tiempo durante el cual se formó un precipitado blanco. En un matraz separado, se disolvió alcohol A (350 mg, 0.575 mmol, 1.0 equiv.) En 21.5 ml de THF y se enfrió a 0°C. A la solución de A se añadió gota a gota la suspensión blanca de PPh_3 /DIAD durante aproximadamente 5 minutos. Después de 15 minutos más, se añadió succinimida (197 mg, 2.0 mmol, 3.5 equiv.) en una sola porción y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: hexanos → EtOAc/hexanos 3:1) proporcionó la succinimida F en forma de un sólido blanco (205 mg, 0.297 mmol, 52%).

A una solución de olefina F (85.7 mg, 124 μ mol, 1.0 equiv.) en 2.0 ml de THF se añadieron secuencialmente N-metilmorfolina-N-óxido (30.0 mg, 256 μ mol, 2.1 equiv.) y OsO₄ (30 μ l de una solución acuosa al 4%, 4.7 μ mol, 0.04 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h y luego se inactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ acuoso saturado. El contenido se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. Se recogió la capa orgánica.

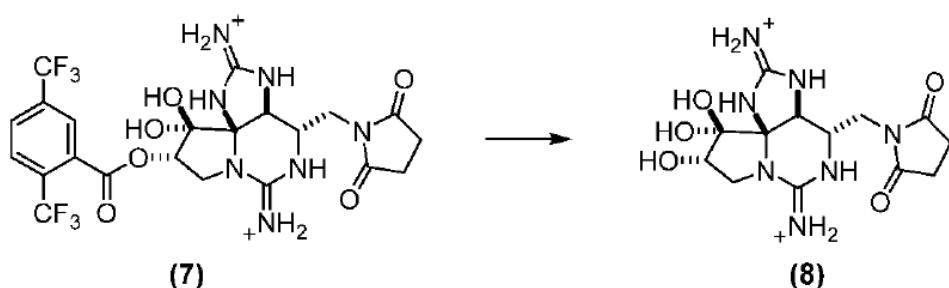
5 saturado. El contenido se diluyó con EtOAc y se transfirió a un sistema de descantación. Se recogió la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo aceitoso mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: hexanos → EtOAc/hexanos 4:1) proporcionó el diol G como un sólido blanco (44.0 mg, 61 μmol, 49%).

Se añadieron dimetilaminopiridina (16 mg, 132.6 μ mol, 4.0 equiv.) y 2,5-bis(trifluorometil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (13 mg, 36.4 μ mol, 1.1 equiv.) a una solución de diol G (24 mg, 33.14 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.5 mL de CH_2Cl_2 a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente. Después de 20 h, la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos → EtOAc/hexanos 2:1) proporcionó el benzoato H en forma de un sólido blanco (14 mg, 14.5 μ mol, 44%).

15 A una solución de benzoato H (14.0 mg, 14.5 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió peryodinano de Dess-Martin (24.6 mg, 58.0 μ mol, 4.0 equiv.). La reacción se agitó durante 15 min y luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow EtOAc/hexanos 2:1) proporcionó el intermedio I en forma de un sólido blanco.

20 Se añadieron ácido trifluoroacético (100 μ l) y PdCl₂ (7.0 mg) a una solución del intermedio E en MeOH/H₂O 3:1 (4.0 ml). Se burbujeó gas H₂ a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró secuencialmente a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 μ m. El matraz y los filtros se lavaron con 10 ml de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de película fina se disolvió en 4 ml de MeCN/HCl 1:1 acuoso 1.0 M. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 1.5 ml de una solución acuosa de ácido heptafluorobutírico 10 mM y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con flujo gradiente durante 40 min de 0:100→760:40 MeCN/C₃F₇CO₂H acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (7) tuvo un tiempo de retención de 29.1-29.9 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (6.7 μ mol, 46% en 2 pasos). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 2H), 5.82 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 13.8, 12.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.9, 3.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.0, 3.3 Hz, 1H), 2.95 (s, 4H) ppm.

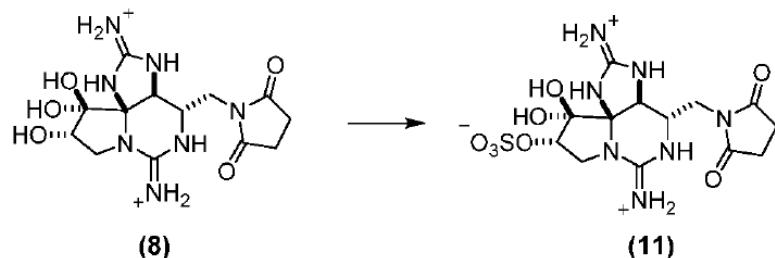
Esquema 3



Preparación del compuesto (8)

35 El compuesto (7) (2 μ mol) se disolvió en 1.0 ml de NH₃ 2.0 M en MeOH. La reacción se agitó durante 15 minutos, se concentró al vacío y se redisolvió inmediatamente en 1.0 ml de HCl 1.0 M. Después de 17 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 1.5 ml de una solución acuosa de ácido heptafluorobutírico 10 mM y se purificó por HPLC de fase reversa (Columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con flujo gradiente durante 40 min de 10:90→40:60 MeCN/C₃F₇CO₂H acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (8) tenía un tiempo de retención de 15.4-16.4 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (0.75 μ mol, 38%). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 4.96 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.91 (s, 4H) ppm.

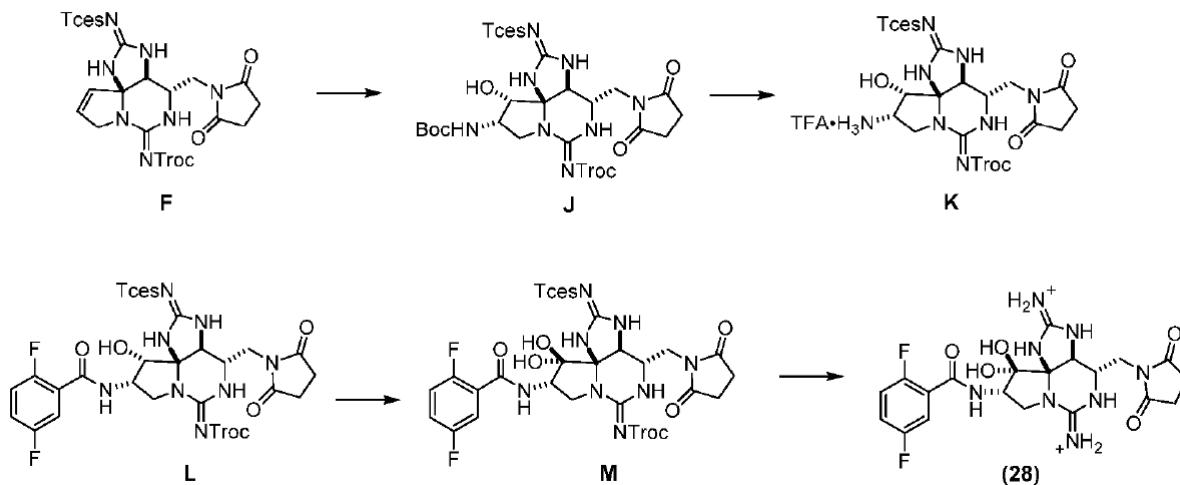
Esquema 4



Preparación del compuesto (11)

A una solución de (8) (10 mg, 12.8 μ mol) y 2,6-di-tert-butil-4-metilpiridina (72 mg, 352 μ mol, 27.5 equiv.) se añadió gota a gota DMF \bullet SO₃ (1.16 ml de una solución 0.1 M en dimetilformamida, 116.5 μ mol, 9.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de 400 μ l de H₂O. La solución se concentró al vacío y el residuo de película fina se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, de 21.2 x 250 mm, eluyendo con un flujo de gradiente durante 40 min de 0:100 \rightarrow 40:60 MeCN/C₃F₇CO₂H acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (11) tuvo un tiempo de retención de 13.0-13.8 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (6.7 μ mol, 52%). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 5.07-5.03 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.28 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.3, 11.9 Hz, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 10.5, 6.8 Hz, 1H), 3.64 (dd J = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 4H) ppm.

Esquema 5



Preparación del compuesto (28)

15 A una solución de 4-clorobenzoiloxicarbamato de tert-butilo (353 mg, 1.30 mmol, 3.4 equiv.) en CH₃CN (7.8 ml) se añadió OsO₄ (123 μ l de una solución acuosa al 4%, 19 μ mol, 0.05 equiv). Después de 25 minutos, se añadió una solución de F (262 mg, 379 μ mol, 1.0 equiv.) en 3.0 ml de CH₃CN seguido inmediatamente por la adición de 1.08 ml de H₂O. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se inactivó mediante la adición de 1.8 ml de Na₂S₂O₃ acuoso saturado/NaHCO₃ 1:1acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 5 minutos más, luego se diluyó con H₂O (35 ml) y se extrajo con 3 x 70 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 28 ml de NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: hexanos→hexanos/EtOAc 1:3) proporcionó el carbamato J en forma de un sólido blanco (141 mg, 171 μ mol, 45%).

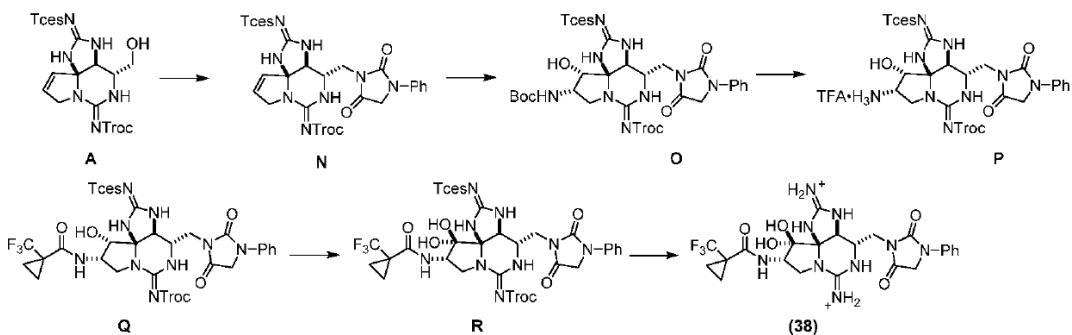
25 A una solución de J (141 mg, 171 μ mol) en 6.2 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (1.3 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró al vacío para producir la sal de trifluoroacetato K que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución de K (21 mg, 25.1 μ mol, 1.0 equiv.) en 1 ml de CH_2Cl_2 se añadió Et_3N (14 μ l, 100 μ mol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido de la adición de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 2,5-difluorobenzoato (8.0 mg, 27.6 μ mol, 1.1 equiv). La solución resultante se agitó durante 20 horas y la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow hexanos/EtOAc 1:2) proporcionó el intermedio L en forma de un sólido blanco (14 mg, 16.2 μ mol, 65%).

A una solución de amida L (14 mg, 16.2 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió peryodinano de Dess-Martin (28 mg, 66 μ mol, 4.1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow hexanos/EtOAc 1:2) proporcionó el intermedio M en forma de un sólido blanco.

Se añadieron ácido trifluoroacético (140 μ l) y PdCl₂ (12 mg) a una solución de intermedio M en MeOH/H₂O 3:1 (4 ml). Se burbujeó gas H₂ a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró secuencialmente a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 μ m. El matraz y los filtros se lavaron con 10 ml de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de película fina se disolvió en 4 ml de MeCN/HCl 1:1 acuoso 1.0 M. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 1.5 ml de una solución acuosa de ácido heptafluorobutírico 10 mM y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con flujo gradiente durante 40 min de 0:100 \rightarrow 760:40 MeCN/C₃F₇CO₂H acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (28) tuvo un tiempo de retención de 23.9-24.7 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (2.4 μ mol, 15% en 2 etapas). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 7.77-7.70 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 5.17-5.12 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.40 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 14.0, 3.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.0, 8.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 4H) ppm.

Esquema 6



Preparación del compuesto (38)

A una solución de trifenilfosfina (118 mg, 0.45 mmol, 2.5 equiv.) en 3.0 ml de THF enfriada a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (89 μ l, 0.45 mmol, 2.5 equiv.) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min más, tiempo durante el cual se formó un precipitado blanco. En un matraz separado, se disolvió alcohol A (110 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) en 7.0 ml de THF y se enfrió a 0°C. A la solución de A se añadió gota a gota la suspensión de PPh₃/DIAD durante aproximadamente 5 minutos. Después de 15 minutos más, se añadió 1-fenilhidantoína (111 mg, 0.63 mmol, 3.5 equiv.) en una sola porción y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la reacción se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gríndiente de elución: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/acetona 4:1) proporcionó la hidantoína N como un sólido blanco (130 mg, 0.17 mmol, 94%).

A una solución de 4-clorobenzoiloxicarbamato de tert-butilo (156 mg, 575 μ mol, 3.4 equiv.) en 2.8 ml de CH₃CN se añadió OsO₄ (53.1 μ l de una solución acuosa al 4%, 7.8 μ mol, 0.05 equiv). Después de 25 minutos se añadió una solución de N (130 mg, 169 μ mol, 1.0 equiv.) en 2.0 ml de CH₃CN seguido inmediatamente por la adición de 0.48 ml de H₂O. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y se inactivó mediante la adición de 0.7 ml de Na₂S₂O₃ acuoso saturado /NaHCO₃ 1:1 acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 5 minutos más, luego se diluyó con H₂O (18 ml) y se extrajo con 3 x 40 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 14 ml de NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: CH₂Cl₂→CH₂Cl₂/acetona 5:1) proporcionó el carbamato O en forma de un sólido blanco (83 mg, 89 μ mol, 53%).

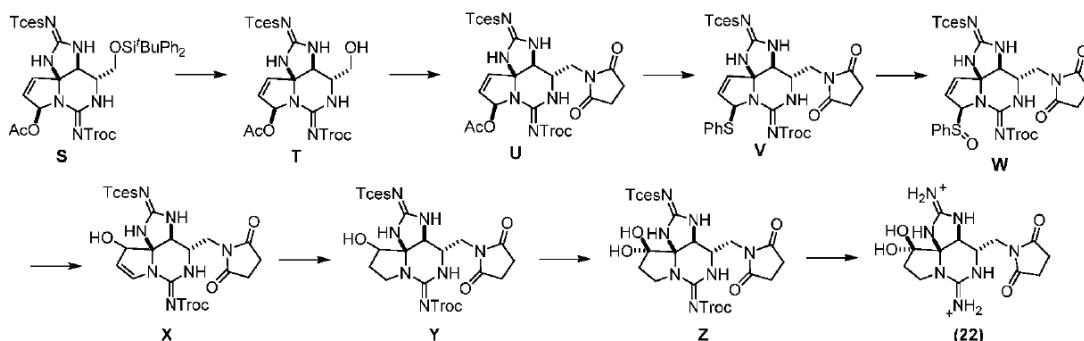
A una solución de O (83 mg, 89 μ mol) en 3.5 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (0.7 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró al vacío para producir la sal de trifluoroacetato P que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución de P (25 mg, 27 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió Et_3N (15 μ l, 108 μ mol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido de la adición de 1-(trifluorometil)ciclopropano-1-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il) (7.5 mg, 30 μ mol, 1.1 equiv). La solución resultante se agitó durante 20 horas y la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow hexanos/ EtOAc 1:2) proporcionó el intermedio Q en forma de un sólido blanco (6 mg, 6.4 μ mol, 24%).

10 A una solución de amida Q (6 mg, 6.4 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió peryodinano de Dess-Martin (11 mg, 26 μ mol, 4.1 equiv.). La reacción se agitó durante 20 min y luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow hexanos/EtOAc 1:2) proporcionó el intermedio R en forma de un sólido blanco.

15 Se añadieron ácido trifluoroacético (60 μ l) y PdCl₂ (5 mg) a una solución del intermedio R en MeOH/H₂O 3:1 (4.0 ml). Se burbujeó gas H₂ a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró secuencialmente a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 μ m. El matraz y los filtros se lavaron con 10 ml de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de película fina se disolvió en 4 ml de MeCN/HCl 1:1 acuoso 1.0 M. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 1.5 ml de una solución acuosa de ácido heptafluorobutírico 10 mM y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con flujo gradiente durante 40 min de 0:100→760:40 MeCN/C₃F₇CO₂H acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (38) tuvo un tiempo de retención de 28.2-29.3 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (0.47 μ mol, 7.3% en dos etapas). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz) δ 7.84-7.82(m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), ~4.80 (s, 2H, bajo el pico del disolvente), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 14.3, 11.6 Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 14.3, 3.5 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.2, 8.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 4H) ppm.

Esquema 7



Preparación del compuesto (22)

30 A una solución a -78°C de acetato S (400 mg, 0.442 mmol, 1.0 equiv.) en 10 ml de THF se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (530 μ l de una solución 1.0 M en THF, 0.53 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla se calentó a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se detuvo mediante la adición de 10 ml de NH₄Cl saturado. El contenido se diluyó con 20 ml de EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. Se recogió la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con 2 x 20 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente: hexanos → EtOAc/hexanos 2:1) proporcionó el alcohol T en forma de un sólido blanco (176 mg, 0.264 mmol, 60%).

A una solución de trifenilfosfina (344 mg) en THF (8.0 ml) enfriada a 0°C se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (256 μ l) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min más, tiempo durante el cual se formó un precipitado blanco. En un matraz separado, se disolvió alcohol T (176 mg, 264 μ mol, 1.0 equiv.) en 8.0 ml de THF y se enfrió a 0°C. A la solución de T se añadieron 3.2 ml (2.0 equiv.) de la suspensión blanca de PPh_3 /DIAD gota a gota durante aproximadamente 5 minutos. Despues de 10 minutos más, se añadió succinimida (78

mg, 792 μ mol, 3.0 equiv.) en una sola porción y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ 3:1) proporcionó la succinimida U como un sólido blanco (142 mg, 190 μ mol, 72%).

- 5 A una solución de N,O-acetal U (142 mg, 190 μ mol, 1.0 equiv.) en 3.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió tiofenol (62 μ l, 608 mmol, 3.2 equiv.) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (54 μ l, 438 μ mol, 2.3 equiv.). La solución de color marrón rojizo se calentó a 40°C y se agitó a esta temperatura durante 1.5 h. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de NaHCO_3 acuoso saturado, la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y se transfirió a un embudo de decantación que contenía 10 ml de EtOAc. Se recogió la capa orgánica y se extrajo la porción acuosa con 3 x 10 mL de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta un material sólido de color marrón oscuro. La purificación por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow EtOAc/hexanos 2:1) proporcionó N,S-acetal V (87 mg, 109 μ mol, 57%) como una espuma de color amarillo pálido.
- 10 15 A una solución de N,S-acetal V (87 mg, 109 μ mol, 1.0 equiv.) en 2.1 ml de hexafluoroisopropanol se añadió peróxido de hidrógeno de urea (20.5 mg, 218 μ mol, 2.0 equiv.). La reacción se agitó durante 30 min y luego se inactivó mediante la adición de 2 ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado. La solución se agitó vigorosamente durante 5 min y se transfirió a un embudo de decantación que contenía 10 ml de EtOAc. Se recogió la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con 10 ml adicionales de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta un sólido amarillo. La purificación de este material mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow EtOAc al 100%) produjo sulfóxido W como una espuma de color amarillo pálido (50 mg, 61 μ mol, 56%).
- 20 25 A una solución de sulfóxido W (50.0 mg, 61 μ mol, 1.0 equiv.) en 2.5 ml de 2,2,2-tricloroetanol se añadió tiofenolato de sodio (9.0 mg, 67.5 μ mol, 1.1 equiv.). La solución se agitó a 80°C durante 5 h, luego se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow EtOAc/hexanos 4:1) produjo alcohol alílico X como un sólido blanco (31.7 mg, 45 μ mol, 74%).
- 30 A una solución de X (31.7 mg, 45 μ mol, 1.0 equiv.) se añadió catalizador de Crabtree (7.2 mg, 9 μ mol, 0.2 equiv.). Se burbujeó gas H_2 a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y la reacción se agitó en una atmósfera de H_2 durante 5.5 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: hexanos \rightarrow EtOAc/hexanos 4:1) proporcionó el intermedio Y en forma de un sólido blanco (31 mg, 44 μ mol, 98%).
- 35 A una solución de alcohol Y (31 mg, 44 μ mol, 1.0 equiv.) en 2.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió peryodinano de Dess-Martin (28 mg, 65.6 μ mol, 1.5 equiv.). La reacción se agitó durante 20 min y luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente: hexanos \rightarrow EtOAc al 100%) proporcionó el intermedio Z en forma de un sólido blanco (22 mg, 30 μ mol, 71%).
- 40 45 Se añadieron ácido trifluoroacético (200 μ l) y PdCl_2 (24 mg) a una solución de intermedio Z (22 mg, 30 μ mol) en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 (8 ml). Se burbujeó gas H_2 a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y se agitó la reacción en una atmósfera de H_2 durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 μ m. El matraz y los filtros se lavaron con 10 ml de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de película fina se disolvió en 4 ml de MeCN/HCl 1:1 acuoso 1.0 M. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 1.5 ml de una solución acuosa de ácido heptafluorobutírico 10 mM y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ m, 21.2 x 250 mm, eluyendo con flujo gradiente durante 40 min de 0:100 \rightarrow 740:60 MeCN/ $\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}_2\text{H}$ acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (22) tuvo un tiempo de retención de 22.4-23.6 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (1.15 μ mol, 4%). ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 4.95 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 14.1, 11.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (td, J = 9.8, 8.3 Hz, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.64-2.46 (m, 2H) ppm.

Datos de caracterización de compuestos adicionales

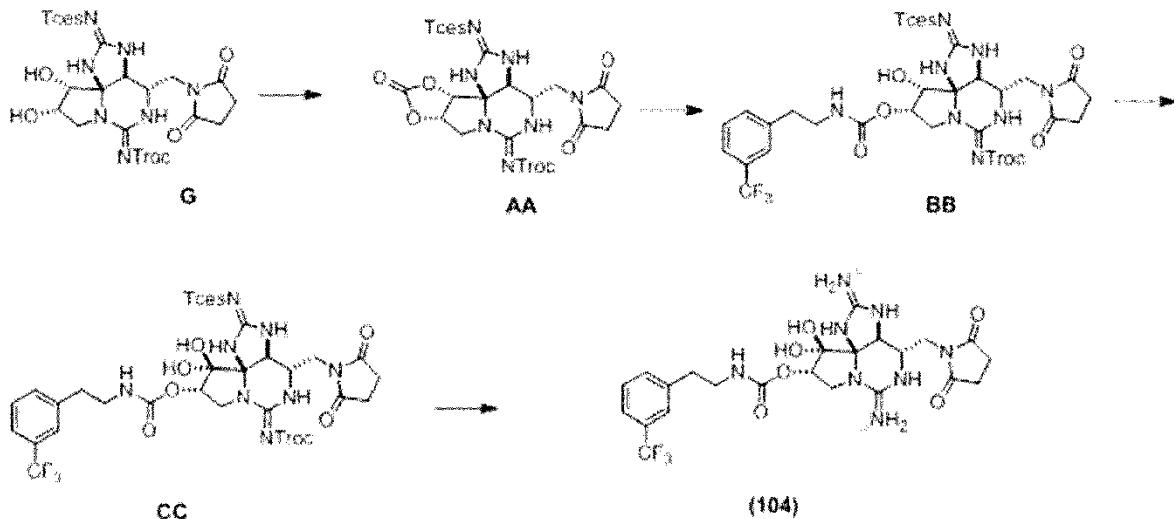
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica o como se describe en el presente documento.

- 50 (4): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.22-8.16 (m, 2H), 8.01-7.94 (m, 4H) 7.79 (t, J = 7.4, 1H), 7.64 (t, J = 7.8, 2H), 5.67 (dd, J = 7.3, 6.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.44 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.4, 12.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H) ppm.

- (5): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.27-8.20 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 5.71 dd, J = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 4.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.5, 4.1 Hz, 1H) ppm.
- 5 (6): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.27-8.21 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 5.69 (dd, J = 7.6, 6.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 11.2, 7.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 13.7, 12.5, 1H), 3.95 (dd, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.4, 3.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 4H) ppm.
- 10 (10): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 5.36 (dd, J = 7.5, 6.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 10.9, 7.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 14.4, 11.7 Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.89 (s, 4H) ppm.
- 15 (12): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.31 (s, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 9.8, 9.1 Hz, 1H), 3.04 (s, 4H) ppm.
- 20 (13): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.22-8.20 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 5.64 (dd, J = 7.2, 5.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 11.4, 7.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 14.1, 12.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.9, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.2, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 14.1, 3.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) ppm.
- 25 (14): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 6.8, 5.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 13.6, 2.7 Hz, 1H) ppm.
- 20 (15): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.42-8.37 (m, 2H), 5.87 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 11.3, 7.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 14.0, 11.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H) ppm.
- 25 (16): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.53 (td, J = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 14.6, 3.4 Hz, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H) ppm.
- 30 (17): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 14.2, 11.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 14.3, 3.6 Hz, 1H) ppm.
- 35 (18): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 5.06 (s, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.05 (s, 4H), 1.72-1.64 (m, 4H) ppm.
- 30 (19): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 4.90 (s, 1H), ~4.8 (m, 1H, bajo pico de solvente), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 14.2, 3.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 10.0, 9.4 Hz, 1H), 2.88 (s, 4H), 2.16 (s, 3H) ppm.
- 40 (20): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 5.96 (dd, J = 7.2, 5.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), ~4.8 (s, 1H, bajo pico de solvente), 4.65 (dd, J = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 14.2, 3.3 Hz, 1H) ppm.
- 45 (21): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_6$ 607.16 encontrada 608.12 (MH^+). (23): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.40 (m, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 6.4, 4.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.49 (dd, J = 13.9, 12.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.73-3.69 (m, 1H) ppm.
- 40 (24): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.71-7.68 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 5.04 (d, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.61 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 14.6, 3.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 104, 7.0 Hz, 1H) ppm.
- 45 (25): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.39 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.23-4.05 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 2H), 2.98 (s, 4H) ppm.
- 45 (26): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.12-8.10 (m, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.94-7.91 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 13.9, 3.2 Hz, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.04 (s, 4H) ppm.
- 45 (27): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.26-8.19 (m, 2H), 8.11-8.07 (m, 2H), 5.21-5.16 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 14.0, 11.9 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.00 (s, 4H) ppm.

- (29): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.08-8.05 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 5.17 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.38 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.00 (s, 4H) ppm.
- (30): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.42-7.30 (m, 3H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.34 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.94 (m, 8H), 1.93-1.88 (m, 4H) ppm.
- 5 (31): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 5.00 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 13.9, 12.2 Hz, 1H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 3.49 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 5H), 1.61-1.33 (m, 5H) ppm.
- (32): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 5.00 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.05 (s, 7H), 1.96-1.86 (m, 8H) ppm.
- 10 (33): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.14-8.12 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 5.15 (t, J = 9.19 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 2.97 (s, 4H) ppm.
- (35): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.20-8.18 (m, 2H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 5.25 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.02 (s, 4H) ppm.
- 15 (36): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_5$ 606.118 encontrada 607.08 (MH^+).
- (37): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), ~4.8 (s, 2H, bajo pico de solvente), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.1, 8.9 Hz, 1H) ppm.
- 20 (39): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.77-7.67 (m, 5H), 7.55-7.48 (m, 3H), 5.20-5.16 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), ~4.80 (s, 2H, bajo pico de solvente), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 14.4, 11.9 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 14.4, 3.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.0, 9.1 Hz, 1H) ppm.

Preparación del compuesto (104)

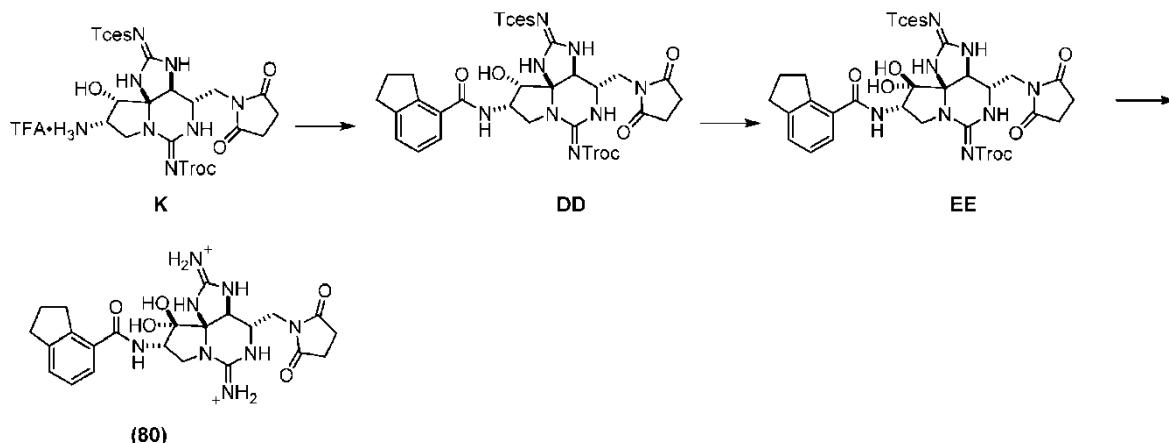


- 25 A una solución de diol G (306 mg, 422 μmol , 1.0 equiv.) en 4.5 ml de THF seco se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (104 mg, 633 μmol , 1.5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ 4:1) proporcionó carbonato cíclico AA (200 mg, 266 μmol , 63%) como un sólido blanco.
- 30 A una suspensión de carbonato cíclico AA (70 mg, 93.3 μmol , 1.0 equiv.) en 1.5 ml de CH_2Cl_2 seco se añadió 3-[3-(trifluorometil)fenil]etan-1-amina (88 mg, 466.5 μmol , 5 equiv). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 48 h. La solución resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml) y se lavó sucesivamente con HCl 0.01 N hasta que el lavado se volvió neutro. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta un aceite amarillo. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$ 4:1) proporcionó el carbamato BB deseado (63 mg, 67 μmol , 72%) como un sólido blanco.
- 35 A una solución de carbamato BB (63 mg, 67 μmol , 1.0 equiv.) en 2.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió peryodinano de Dess-Martin (71 mg, 167 μmol , 2.5 equiv.). La reacción se agitó durante 20 min y luego se concentró. El residuo se disolvió

en 0.2 ml de DMSO, 1.5 ml de MeCN y 0.5 ml de una solución acuosa de ácido trifluoroacético 10 mM y se purificó por HPLC de fase reversa (columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con gradiente de flujo durante 30 min de 30 a 70% de MeCN/CF₃CO₂H acuoso 10 mM, detección de UV a 214 nm). A una velocidad de flujo de 13 ml/min, el intermedio CC tuvo un tiempo de retención de 25.4-27.0 min y proporcionó 30 mg del intermedio CC oxidado como un sólido blanco.

Se añadieron ácido trifluoroacético (300 μ l) y PdCl₂ (15 mg) a una solución de intermedio CC en MeOH/H₂O 3:1 (4.0 ml). Se burbujeó gas H₂ a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró secuencialmente a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 μ m. El matraz y los filtros se lavaron con 10 ml de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de película fina se disolvió en 4 ml de MeCN/HCl 1:1 acuoso 1.0 M. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 0.5 ml de MeCN y 1.5 ml de una solución acuosa de ácido trifluoroacético 10 mM y se purificó por HPLC de fase reversa (columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con flujo en gradiente durante 40 min de 0 a 50% de MeCN/CF₃CO₂H acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (104) tuvo un tiempo de retención de 30.5-33.1 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (19.3 μ mol, 29% en dos etapas).

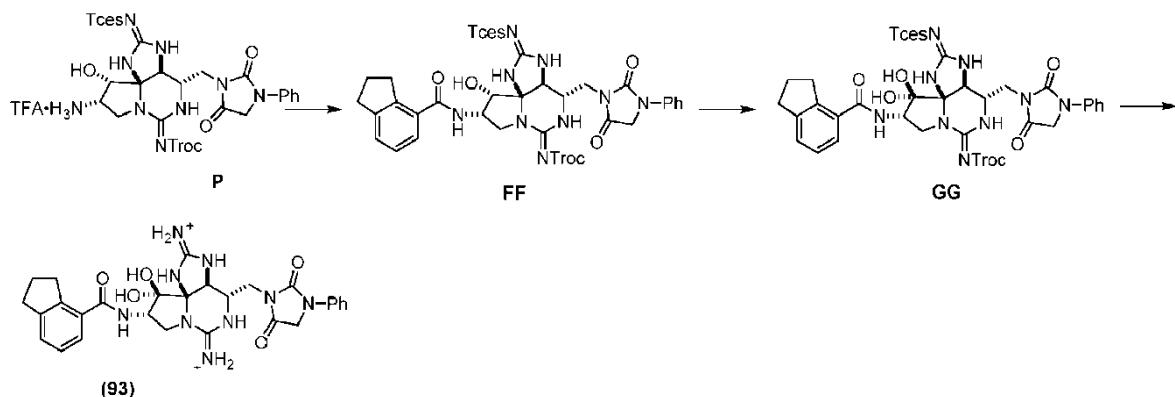
Preparación del compuesto (80)



A una solución de K (318 mg, 380 μ mol, 1.0 equiv.) en 2.5 ml de CH₂Cl₂ se añadió Et₃N (215 μ l, 100 μ mol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido de la adición de 2,3-dihidro-1H-indeno-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (118 mg, 455.8 μ mol, 1.2 equiv). La solución resultante se agitó durante 20 horas y la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de elución: hexanos→hexanos/EtOAc 1:2) proporcionó el intermedio DD en forma de un sólido blanco (167 mg, 192 μ mol, 51%).

A una solución de amida DD (41.5 mg, 47.8 μ mol, 1.0 equiv.) en 2.0 ml de CH₂Cl₂ se añadió peryodinano de Dess-Martin (35.5 mg, 83.7 μ mol, 1.75 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se concentró. El residuo se disolvió en 0.2 ml de DMSO, 1.5 ml de MeCN y 0.5 ml de una solución acuosa de ácido trifluoroacético 10 mM y se purificó por HPLC de fase reversa (columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con gradiente de flujo durante 30 min de 30 a 70% de MeCN/CF₃CO₂H 10 mM acuoso, detección de UV a 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el intermedio EE tuvo un tiempo de retención de 23.7-25.2 min y proporcionó 23 mg del intermedio EE oxidado como un sólido blanco.

Se añadieron ácido trifluoroacético (230 μ l) y PdCl₂ (12 mg) a una solución de intermedio EE en MeOH/H₂O 3:1 (4 ml). Se burbujeó gas H₂ a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró secuencialmente a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 μ m. El matraz y los filtros se lavaron con 10 ml de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de película fina se disolvió en 4 ml de MeCN 2:1/HCl acuoso 1.0 M. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 1.5 ml de una solución acuosa de ácido trifluoroacético 10 mM y se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, de 50 x 250 mm, eluyendo con flujo gradiente durante 60 min de 0:100→718-23% MeCN/CF₃CO₂H acuoso 10 mM, detección UV 214 nm). A una tasa de flujo de 25 ml/min, el compuesto (80) tuvo un tiempo de retención de 47-54.8 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (10 μ mol, 20% en 2 etapas). Preparación del compuesto (93)



A una solución de P (50 mg, 54.7 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.5 ml de CH_2Cl_2 se añadió Et_3N (31 μ l, 219 μ mol, 4.0 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguida de la adición de 2,3-dihidro-1H-indeno-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (18.5 mg, 71.2 μ mol, 1.3 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 20 horas y la mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente de elución: hexanos→hexanos/ EtOAc 1:1.5) proporcionó el intermedio FF en forma de un sólido blanco (20 mg, 21 μ mol, 39%).

A una solución de amida FF (20 mg, 21.2 μ mol, 1.0 equiv.) en 1.0 ml de CH_2Cl_2 se añadió peryodinano de Dess-Martin (18 mg, 42.3 μ mol, 2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se concentró. El 10 residuo se disolvió en 0.2 mL de DMSO, 1.5 ml de MeCN y 0.5 ml de una solución acuosa de ácido trifluoroacético 10 mM y se purificó por HPLC de fase reversa (columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con gradiente de flujo durante 30 min de 30 a 70% de MeCN/10 mM de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ acuoso, detección de UV a 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el GG intermedio tuvo un tiempo de retención de 28.5-30.2 min y proporcionó 12 mg del GG intermedio oxidado como un sólido blanco.

15 Se añadieron ácido trifluoroacético (120 μ l) y PdCl_2 (6 mg) a una solución de intermedio GG en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 (4 ml). Se burbujeó gas H_2 a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos, después de lo cual cesó el burbujeo y la reacción se agitó en una atmósfera de H_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró secuencialmente a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0.2 μ m. El matraz y los filtros se lavaron con 10 ml de MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de película fina se disolvió en 4 ml de MeCN/HCl acuoso 1.0 M 3:1. Después de 3 h, la 20 mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en 1.5 ml de una solución acuosa de ácido trifluoroacético 10 mM y se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna Bonna-Agela Durashell C18, 10 μ M, 21.2 x 250 mm, eluyendo con flujo gradiente durante 40 min de 0:100→70-50% de MeCN/ $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ acuoso 10 mM, detección UV de 214 nm). A una tasa de flujo de 13 ml/min, el compuesto (93) tuvo un tiempo de retención de 29.5-30.5 min y se aisló como un sólido higroscópico blanco (4.5 μ mol, 21% en 2 etapas). Datos de caracterización de 25 compuestos adicionales

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica o como se describe en el presente documento.

(50): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.71 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H) 7.24 t aparente, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (t aparente, J = 8.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.68-4.66 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.43 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 4H) ppm.

(52): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.53 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (t aparente, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 6.9, 0.9 Hz, 2H), 5.09 (t aparente, J = 8.9 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.1, 9.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 14.1, 11.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 14.0, 3.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 2.95 (s, 4H) ppm.

(60): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.12-7.97 (m, 2H), 7.90-7.78 (m, 2H), 5.18 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.38 (t aparente, J = 9.8 Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.01 (s, 4H) ppm.

(62): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.40-8.38 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 3H), 5.25 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 9.7, 9.2 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 2.98 (s, 4H) ppm.

- (64): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.53-8.52 (m, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 5.39-5.35 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.14 (s, 4H) ppm.
- 5 (54): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.96-7.91 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 5.19 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.42 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 14.2, 11.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 14.2, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.9, 9.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.66 (s, 3H) ppm.
- 10 (65): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.05 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 5.22 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.44 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 6H) ppm.
- 15 (53): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.70-7.65 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 5.15 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.35 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 14.3, 11.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 2.98 (s, 4H) ppm.
- 20 (40): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.78-7.66 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 5.16 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.86 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.37 (t aparente, J = 9.8 Hz, 1H), 4.22-4.06 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 2.99 (s, 4H) ppm.
- 25 (66): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 4.96 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 10.5, 9.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.3, 7.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.1, 12.0 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 14.1, 3.5 Hz, 1H), 2.91 (s, 4H) ppm.
- 30 (59): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_8$ 546.22 encontrada 546.17 (MH^+).
- 35 (67): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 5.26 (t aparente, J = 9.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.53 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 15.6, 11.9 Hz, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.04 (s, 4H) ppm.
- 40 (56): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.12-8.10 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.16 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.38 (t aparente, J = 9.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 14.0, 11.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.00 (s, 4H), 1.54 (s, 9H) ppm.
- 45 (68): ^1H RMN (D_2O , MHz) δ 8.61-8.59 (m, 1H), 8.42-8.36 (m, 2H), 8.04-8.00 (m, 1H), 5.19 (t aparente, J = 9.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.38 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.3, 11.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.99 (s, 4H) ppm.
- (69): ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7.91 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 12.5, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t aparente, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.42 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.72 (dt, J = 14.1, 3.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 9.9, 9.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 4H) ppm.
- (70): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.61-7.57 (m, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.01 (s, 4H) ppm.
- (72): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.244-8.240 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.13 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.35 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 11.9, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 14.0, 3.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 9.7, 9.3 Hz, 1H), 3.00 (s, 4H) ppm.
- (58): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.04 (s, 2H), 5.25-5.18 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.46 (q aparente, J = 10.0 Hz, 1H), 4.28-4.17 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 1.74 (s, 18H) ppm.
- (73): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.05-8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.67 (t aparente, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (t aparente, J = 9.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.41 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.1, 2.9 Hz, 1H), 3.62 (t aparente, J = 9.4 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.69 (s, 3H) ppm.
- (74): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 4H) ppm. (75): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$ 560.14 encontrada 561.09 (MH^+).
- (77): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 5.14 (t aparente, J = 9.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.38 (t aparente, J = 9.8 Hz, 1H), 4.14 (t aparente, J = 12.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.4, 2.9 Hz, 1H), 3.65 (t aparente, J = 9.5 Hz, 1H), 2.97 (s, 4H) ppm.

- (78): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.85 (t aparente, J = 9.2 Hz,), 4.31 (t aparente, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12 (t aparente, J = 12.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 13.8, 2.8 Hz, 1H), 3.52 (t aparente, J = 9.4 Hz, 1H), 2.99 (s, 4H) ppm.
- 5 (79): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 8.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00-7.85 (m, 4H), 5.11 (s, 1H), 4.96 (t aparente, J = 8.6 Hz, 1H), 4.44 (t aparente, J = 9.8 Hz, 1H), 4.21 (t aparente, J = 12.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.64 (t aparente, J = 9.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 4H) ppm.
- 10 (80): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t aparente, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.37 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 14.1, 12.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 14.1, 3.4 Hz, 1H), 3.62 (t aparente, J = 9.5 Hz, 1H), 3.26 (td, J = 7.3, 4.0 Hz, 2H), 3.12 (t aparente, J = 7.5 Hz, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.28-2.20 (m, 2H) ppm.
- (81): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.82 (t aparente, J = 8.9 Hz, 1H), 4.21 (t aparente, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 17.5, 8.1 Hz, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.52 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 3.30 (t aparente, J = 8.2 Hz, 2H), 2.88 (s, 4H) ppm.
- 15 (83): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.42-7.33 (m, 3H), 5.04 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.33 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 14.1, 11.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 14.1, 3.1 Hz, 1H), 3.55 (t aparente, J = 9.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.94-2.90 (m, 4H), 1.91-1.89 (m, 4H) ppm.
- (84): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 4.98 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.16 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.6, 11.7 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 11.8, 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 10.3, 7.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H) ppm.
- 20 (85): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t aparente, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 4.37 (t aparente, J = 9.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 14.2, 11.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.2, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.0, 9.0 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 5H), 2.29-2.23 (m, 2H) ppm.
- 25 (86): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.33 (t aparente, J = 9.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 14.4, 11.9 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.11 (s, 3H) ppm.
- (88): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t aparente, J = 7.7 Hz, 1H), 5.11 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.32 (t aparente, J = 9.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 14.3, 11.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 1H), 3.91 (t aparente, J = 8.2 Hz, 2H), 3.72 (dd, J = 14.5, 3.6 Hz, 1H), 3.64 (t aparente, J = 9.5 Hz, 1H), 3.37 (t aparente, J = 8.0 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H) ppm.
- (90): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_9\text{O}_5$ 539.26 encontrada 540.14 (MH^+).
- (91): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.41-7.32 (m, 3H), 5.03 (t aparente, J = 9.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.30 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.07-4.00, (m, 1H), 3.94 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.68 (dt, J = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 2.93-2.89 (m, 4H), 2.53 (t aparente, J = 7.5 Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 6H) ppm.
- 30 (92): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (t aparente, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 5.05 (t aparente, J = 9.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.34 (t aparente, J = 9.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 14.2, 11.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 14.5, 3.5 Hz, 1H), 3.57 (t aparente, J = 9.5 Hz, 1H), 2.93-2.89 (m, 4H), 1.90-1.88 (m, 4H) ppm.
- 40 (93): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t aparente, J = 6.9 Hz, 4H), 7.41 (t aparente, J = 7.5 Hz, 2H), 5.07 (t aparente, J = 9.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.73-4.64 (m, 2H), 4.33 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 14.3, 11.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 14.4, 3.4 Hz, 1H), 3.59 (t aparente, J = 9.5 Hz, 1H), 3.24-3.20 (m, 2H), 3.06 (t aparente, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22-2.16 (m, 2H) ppm.
- 45 (94): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.67 (d aparente, J = 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t aparente, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d aparente, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (t aparente, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t aparente, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (t aparente, J = 9.1 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.36 (t aparente, J = 9.7 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 14.3, 11.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 14.4, 3.4 Hz, 1H), 3.59 (t aparente, J = 9.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm.
- (95): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.42 (t aparente, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17 (t aparente, J = 8.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.70 (s, 2H),

- 4.39 (t aparente, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 4.19 (dd, $J = 14.4, 11.7$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 14.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.66 (t aparente, $J = 9.5$ Hz, 1H) ppm.
- 5 (96): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.75-7.71 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.09 (t aparente, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.31 (t aparente, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 14.1, 11.9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 14.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.9, 9.2$ Hz, 1H), 2.97-2.92 (m, 8H), 1.94-1.92 (m, 4H) ppm.
- (98): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 8.26 (d aparente, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.11 (d aparente, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.86 (d aparente, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 2H), 7.74 (t aparente, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.17 (t aparente, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.42-4.33 (m, 3H), 4.13 (dd, $J = 14.1, 11.8$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.95 (s, 4H) ppm.
- 10 (99): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 5.34 (t aparente, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.30 (dd, $J = 10.7, 8.3$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 14.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.69-3.46 (m, 6H), 2.92 (s, 4H), 2.03-1.97 (m, 4H) ppm.
- (101): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_5$ 564.28 encontrada 565.34 (MH^+).
- 15 (102): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 5.35-5.29 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.32 (t aparente, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.18-3.90 (m, 4H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.76 (t aparente, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.84-1.58 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 3H) ppm.
- (103): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.81 (s, 2H), 7.74-7.70 (m, 2H), 5.36 (t aparente, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.32 (dd, $J = 10.7, 8.4$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 13.4, 12.8$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 2.94 (s, 4H) ppm.
- 20 (104): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.62 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 13.6, 12.1$ Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 14.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.38 (dd, $J = 10.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.83 (s, 4H) ppm.
- (105): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_6$ 526.23 encontrada 527.25 (MH^+).
- 25 (106): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 3H), 5.26 (t aparente, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 11.0, 7.8$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 13.9, 12.2$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 6H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 2H) ppm.
- (107): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_6$ 538.19 encontrada 539.13 (MH^+).
- (108): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 5.26-5.22 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 14.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.84 (s, 4H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 2H), 1.16-1.05 (m, 2H) ppm.
- 30 (110): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_6$ 540.24 encontrada 541.18 (MH^+).
- (111): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_6$ 568.20 encontrada 569.14 (MH^+).
- (115): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.45-7.31 (m, 10H), 5.11 (t aparente, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.28 (t aparente, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.0, 7.1$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 13.1, 5.7$ Hz, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.42 (dt, $J = 11.1, 5.6$ Hz, 2H), 2.82 (s, 4H) ppm.
- 35 (116): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.42-7.36 (m, 8H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.12 (t aparente, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.15 (dd, $J = 10.8, 7.7$ Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 13.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 14.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.37-2.32 (m, 2H) ppm.
- 40 (117): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.62 (aparente s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 6.3, 3.2$ Hz, 2H), 5.17 (t aparente, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.17 (dd, $J = 10.8, 8.0$ Hz, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 14.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H) ppm.
- 45 (118): ^1H RMN (D_2O , 400 MHz) δ 7.64-7.54 (m, 4H), 3.97 (t aparente, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 13.2, 12.1$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 13.6, 2.5$ Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.97 (t aparente, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.84 (s, 4H), 2.74 (t aparente, $J = 7.0$ Hz, 2H) ppm. MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5$ 552.21 encontrada 553.14 (MH^+).
- (120): MS (ES+) m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_6$ 498.19 encontrada 499.14 (MH^+).

Ejemplo 2

Ensayo de inhibición Na_v

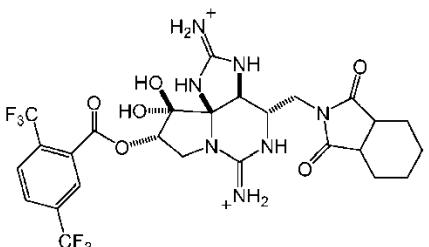
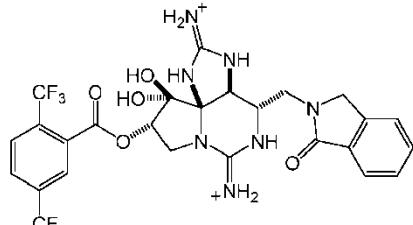
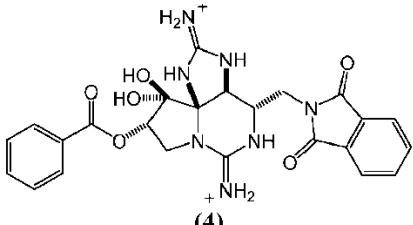
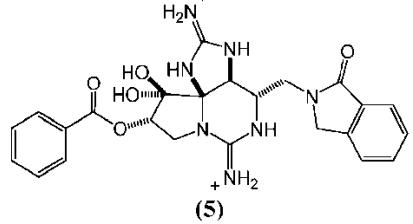
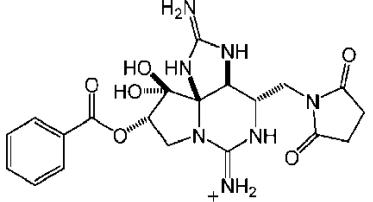
Se realizaron experimentos de electrofisiología en células 293 de riñón embrionario humano (HEK) o células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas con el ADNc de longitud completa que codifica la subunidad α del canal de sodio Na_v humano apropiado.

- 5 Las corrientes de sodio se midieron utilizando la técnica de pinza-parche en la configuración de celda completa con un amplificador HEKA EPC 9 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH, Alemania) o con un sistema de pinza-parche automatizado IonFlux 16 (Fluxion Biosciences, South San Francisco, Estados Unidos) como lo describió anteriormente Moran. Véase, Moran O, Picollo A, Conti F (2003) Tonic and phasic guanidinium toxin-block of skeletal muscle Na_v channels expressed in Mammalian cells, *Biophys J* 84(5): 2999-3006. Para los experimentos de pinza-parche
- 10 manuales, se estiraron micropipetas de vidrio de borosilicato (Sutter Instruments, Novato, CA) hasta un diámetro de la punta que producía una resistencia de 1.0-2.0 $\text{M}\Omega$ en las soluciones de trabajo. La composición de la solución intracelular fue (en mM): CsF 110, EDTA 20, HEPES 10, NaCl 10, y el pH se ajustó a 7.2 con CsOH. La composición de la solución extracelular fue (en mM): NaCl 135, KCl 4.5, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, y el pH se ajustó a 7.4 con NaOH. Las corrientes máximas estaban generalmente entre 0.5-20 nA.
- 15 La reserva liofilizada de cada uno de los derivados de la toxina se almacenó a -20°C y se disolvió en la solución externa antes del registro. (+)-saxitoxina y (+)-gonyautoxina-III se sintetizaron de acuerdo con rutas previamente publicadas. (Fleming JJ, McReynolds MD, Du Bois J. (+)-saxitoxine: a first and second generation stereoselective synthesis. *J Am Chem Soc.* 2007; 129(32): 9964-9975; Mulcahy JV, Du Bois J. A stereoselective synthesis of (+)-gonyautoxin 3. *J Am Chem Soc.* 2008; 130: 12630-12631). Las mediciones de corriente se registraron en perfusión continua, controladas
- 20 manualmente mediante la adición con jeringa.

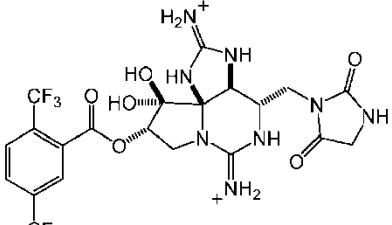
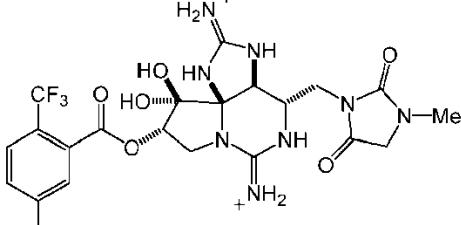
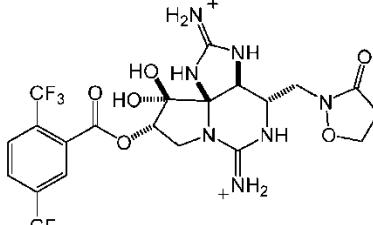
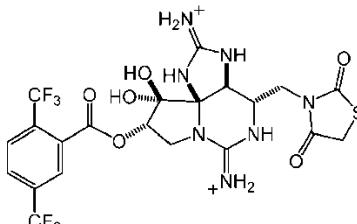
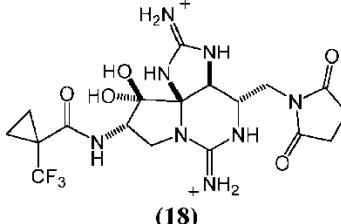
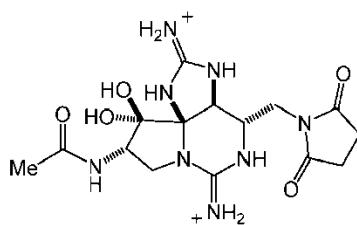
La salida del amplificador de pinza-parche EPC 9 se filtró con un filtro Bessel de cuatro polos de paso bajo incorporado que tenía una frecuencia de corte de 10 kHz y se muestreó a 20 kHz. Tanto para los registros manuales como para los automatizados, la membrana se mantuvo a un potencial de retención de entre -120 y -90 mV. La estimulación del pulso y la adquisición de datos se controlaron con el software Pulse (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH, Alemania) o el software IonFlux (Fluxion Biosciences, South San Francisco, Estados Unidos). Todas las mediciones se realizaron a temperatura ambiente (aproximadamente 20-22°C). Los registros se realizaron al menos 5 minutos después de establecer la configuración de celda completa y pinza de voltaje para permitir la estabilización de las propiedades dependientes del voltaje de los canales. Las corrientes fueron provocadas por despolarizaciones escalonadas de 10 ms desde un potencial de retención a un valor entre -40 y 0 mV. Los datos se normalizaron para controlar las corrientes, se representaron gráficamente frente a la concentración de toxinas y se analizaron en el software Microsoft Excel. Los datos se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar los valores de IC_{50} y se expresaron como media.

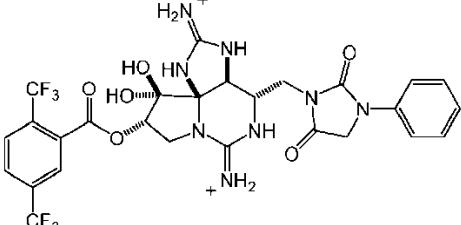
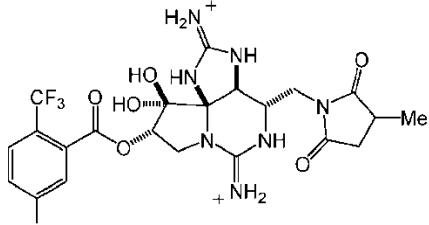
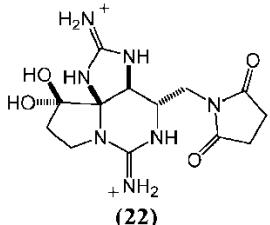
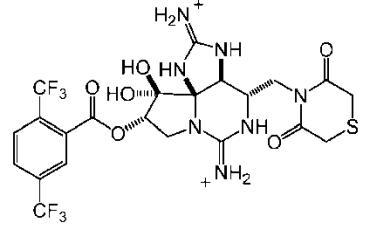
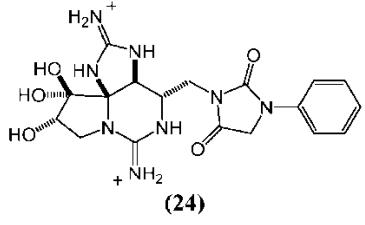
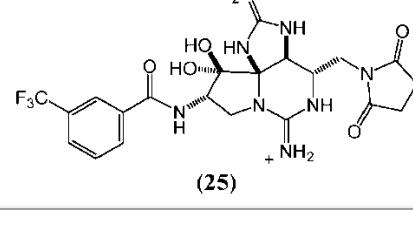
Tabla 1 - Potencia y selectividad de la isoforma de Na_v

Todos los datos se midieron en células HEK. La columna 1 proporciona datos de IC_{50} para Na_v 1.7 medidos con un sistema de pinza-parche automatizado IonFlux 16. La columna 2 proporciona datos de IC_{50} para Na_v 1.4 medidos con un sistema de pinza-parche automatizado IonFlux 16. La columna 3 proporciona datos de selectividad para la columna 1 sobre la columna 2. La columna 4 proporciona datos de IC_{50} para Na_v 1.7 medidos mediante la técnica de pinza-parche en la configuración de celda completa con un amplificador HEKA EPC 9. La columna 5 proporciona datos de IC_{50} para Na_v 1.4 medidos utilizando la técnica de pinza-parche en la configuración de celda completa con un amplificador HEKA EPC 9. La columna 6 proporciona datos de selectividad para la columna 4 sobre la columna 5. Los resultados de IC_{50} se proporcionan en la Tabla 1. ND significa no detectable. NT significa no probado. La potencia se proporciona como sigue: $++++ \leq 10 \mu\text{M} < +++ \leq 100 \mu\text{M} < ++ \leq 250 \mu\text{M} < +$. La selectividad se proporciona de la siguiente manera: $+ \leq 1 \text{ vez} < ++ \leq 10 \text{ veces} < + + + \leq 50 \text{ veces} < + + + +$.

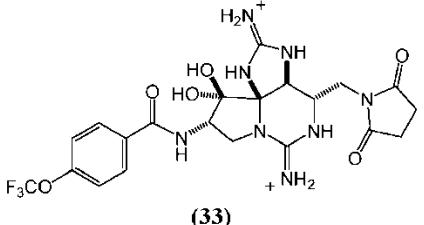
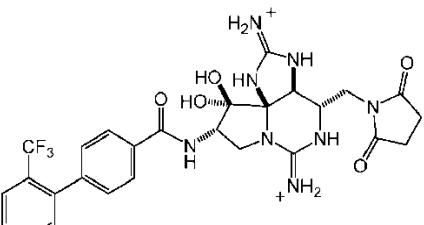
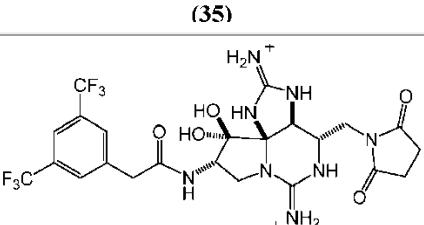
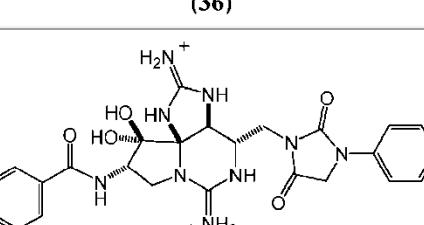
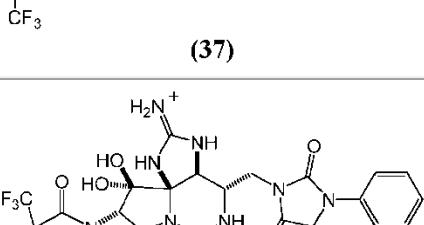
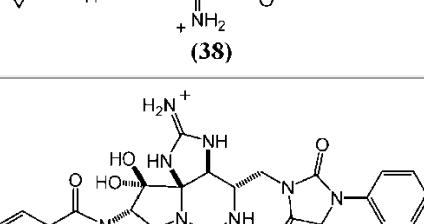
Compuesto	1	2	3	4	5	6
 (1)	+++	++	++	NT	NT	NT
 (2)	+++	+++	++	NT	NT	NT
 (4)	NT	NT	NT	++++	+++	++
 (5)	++++	++++	+	++++	++++	+
 (6)	++++	+++	+++	+++	NT	NT

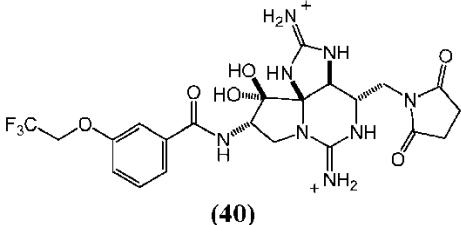
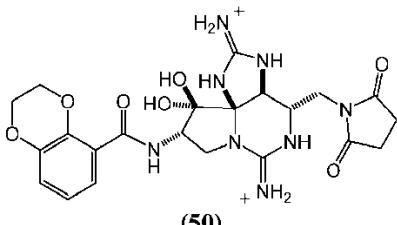
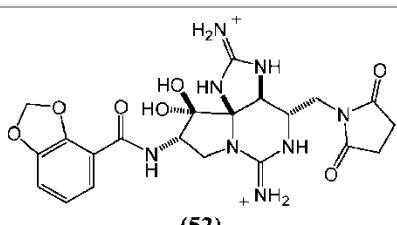
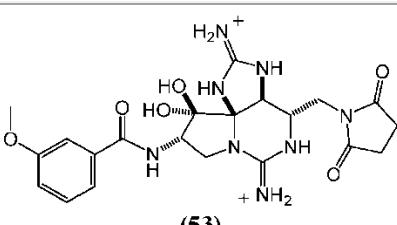
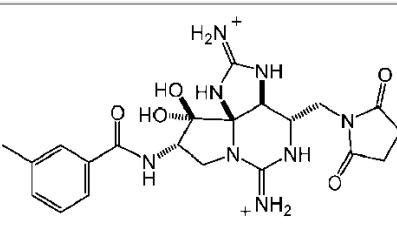
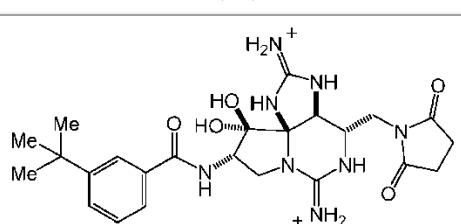
	+++	+++	++	++++	++	+++
	+++	++	+++	++++	+++	+++
	++++	+++	++	++++	+++	++
	NT	NT	NT	++++	++	+++
	++++	ND	+++	++++	+++	++++
	++	++	+	NT	NT	NT

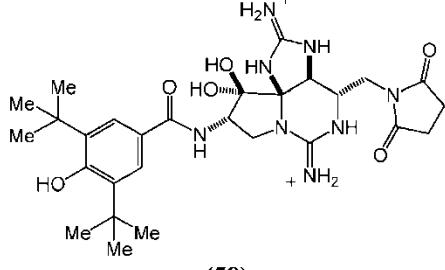
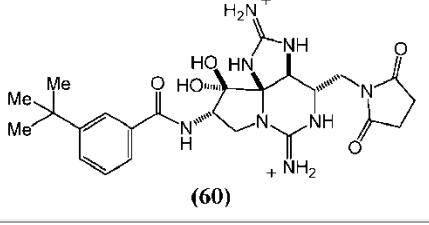
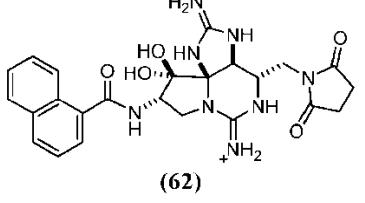
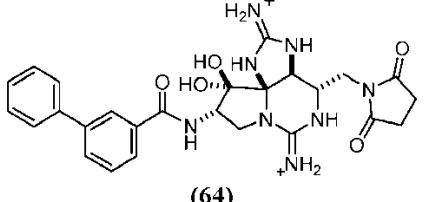
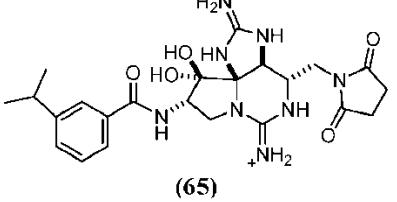
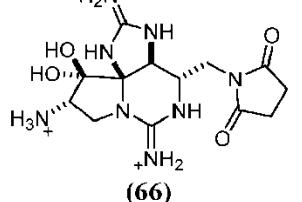
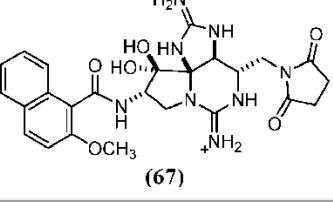
 <p>(14)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(15)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	++
 <p>(16)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	++
 <p>(17)</p>	++++	ND	++	NT	NT	NT
 <p>(18)</p>	NT	NT	NT	+++	ND	+ o mayor
 <p>(19)</p>	NT	NT	NT	+++	ND	+ o mayor

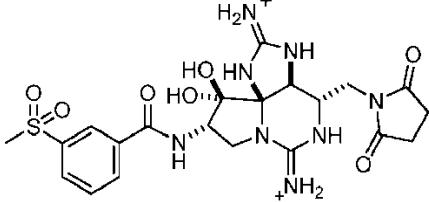
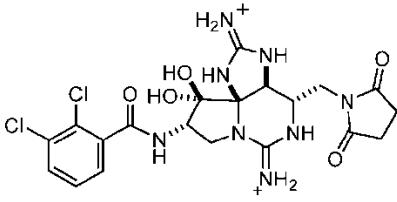
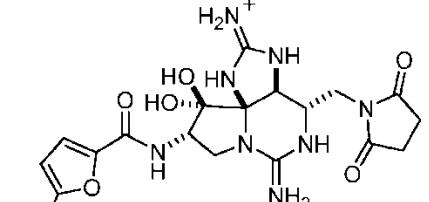
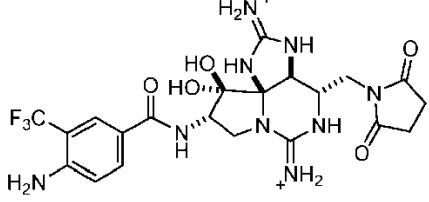
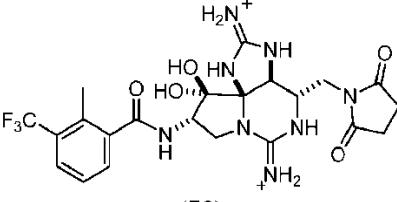
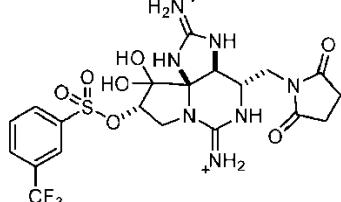
 <p>(20)</p>	++++	++	+++	NT	NT	NT
 <p>(21)</p>	+++	+++	+	NT	NT	NT
 <p>(22)</p>	++++	+++	++	NT	NT	NT
 <p>(23)</p>	++++	++++	++	NT	NT	NT
 <p>(24)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(25)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++

	NT	NT	NT	++++	+++	+++
	NT	NT	NT	++++	+++	+++
	NT	NT	NT	++++	++	+++
	NT	NT	NT	++++	+++	++
	NT	NT	NT	++++	+++	++++
	+++	+++	+	NT	NT	NT
	NT	NT	NT	+++	+++	+

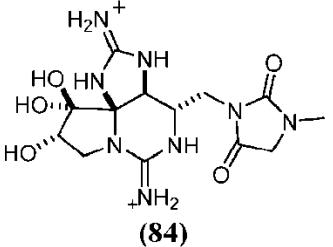
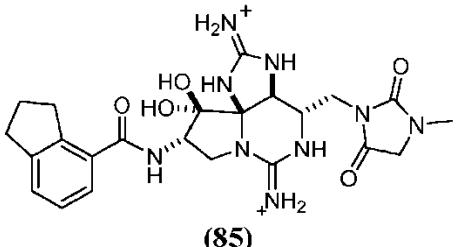
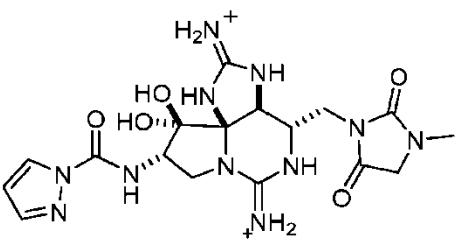
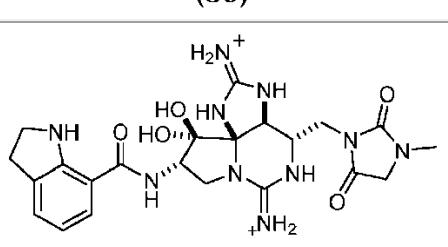
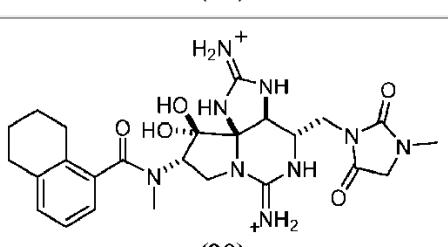
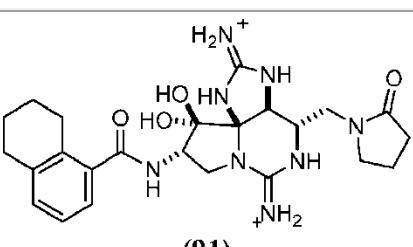
 <p>(33)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(35)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(36)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	+
 <p>(37)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(38)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(39)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++

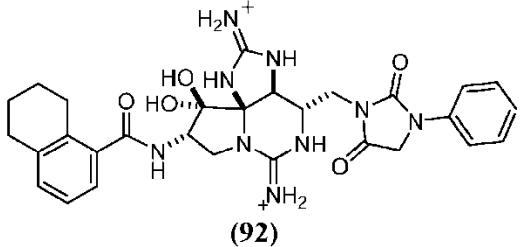
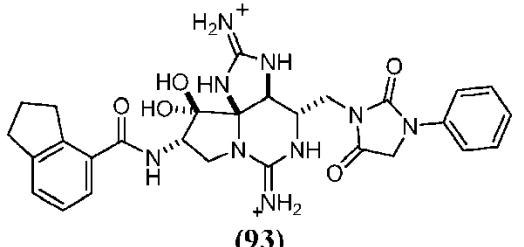
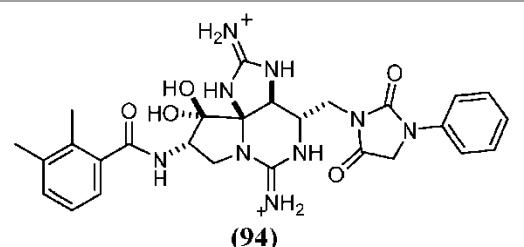
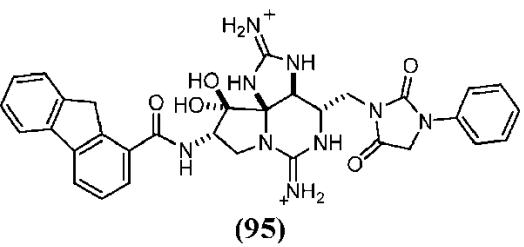
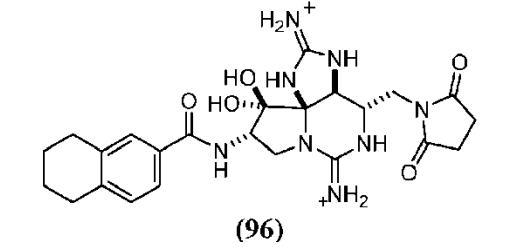
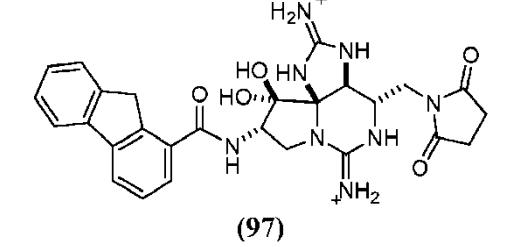
 <p>(40)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(50)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	++++
 <p>(52)</p>	NT	NT	NT	++++	++	++++
 <p>(53)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(54)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(56)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++

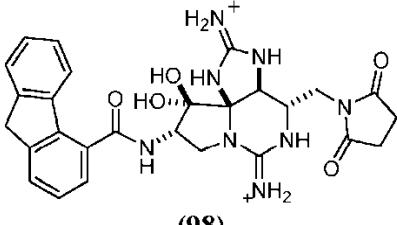
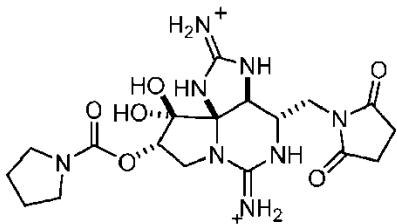
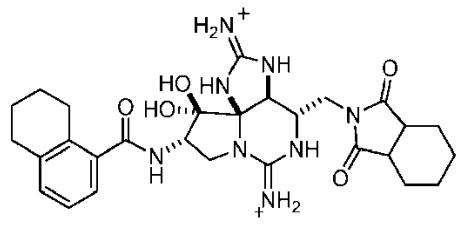
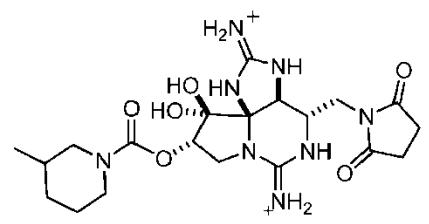
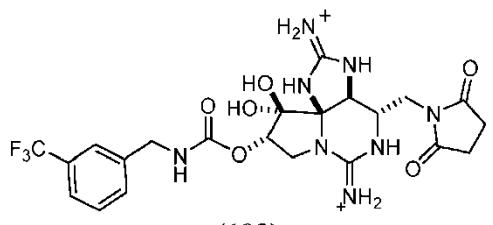
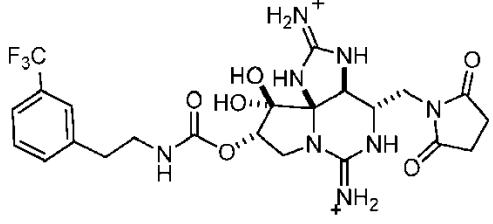
	NT	NT	NT	ND	+++	+
	NT	NT	NT	++++	+++	+++
	NT	NT	NT	++++	+++	+++
	NT	NT	NT	++++	+++	++++
	NT	NT	NT	++++	++++	++
	NT	NT	NT	++++	++++	+
	NT	NT	NT	++++	+++	++

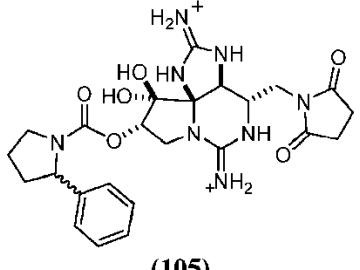
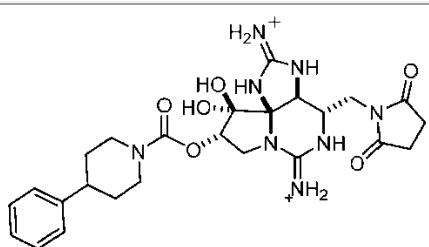
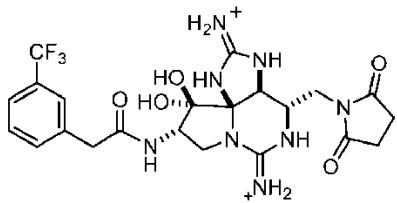
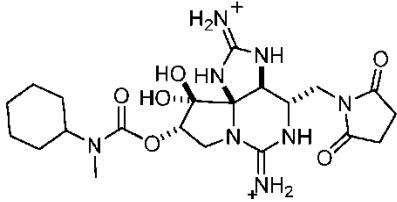
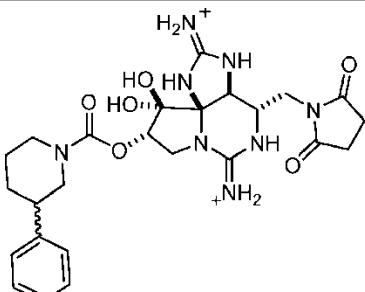
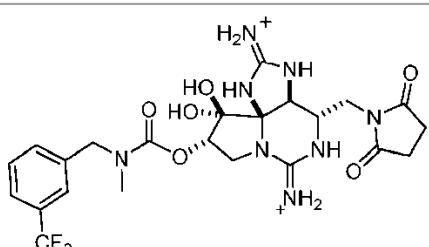
 <p>(68)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(69)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(70)</p>	NT	NT	NT	+++	+	+++
 <p>(72)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(73)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(74)</p>	NT	NT	NT	ND	ND	ND

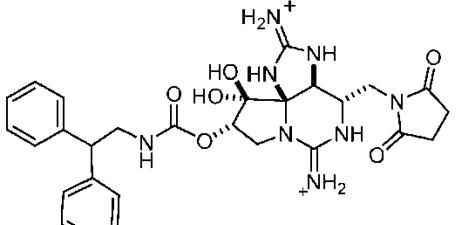
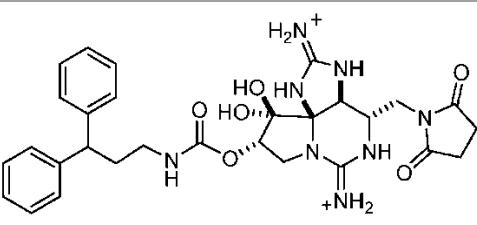
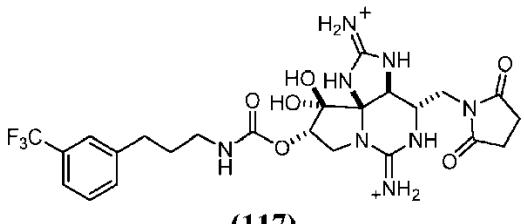
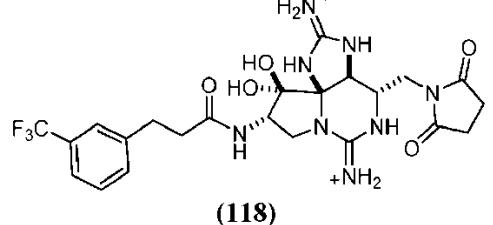
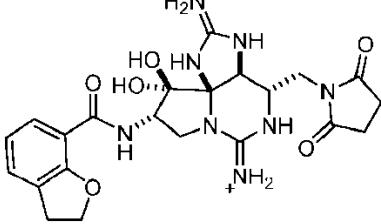
	NT	NT	NT	ND	ND	ND
	NT	NT	NT	++++	ND	++++
	NT	NT	NT	ND	ND	ND
	NT	NT	NT	+++	ND	+ o mayor
	NT	NT	NT	++++	ND	++++
	NT	NT	NT	++++	ND	+ o mayor
	NT	NT	NT	++++	++++	++++

 (84)	NT	NT	NT	++++	ND	++ o mayor
 (85)	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 (86)	NT	NT	NT	+++	+++	++
 (88)	NT	NT	NT	+++	ND	++ o mayor
 (90)	NT	NT	NT	+++	+++	++
 (91)	NT	NT	NT	+++	+++	+++

 <p>(92)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(93)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	++++
 <p>(94)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(95)</p>	NT	NT	NT	++++	++++	+++
 <p>(96)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(97)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++

 <p>(98)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++++
 <p>(99)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	+++ o mayor
 <p>(101)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(102)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	+++ o mayor
 <p>(103)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(104)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++

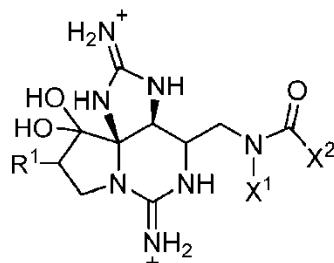
 <p>(105)</p>	NT	NT	NT	+++	ND	++ o mayor
 <p>(106)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(107)</p>	NT	NT	NT	+++	++	++
 <p>(108)</p>	NT	NT	NT	++++	ND	+++ o mayor
 <p>(110)</p>	NT	NT	NT	+++	+++	++
 <p>(111)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++

 <p>(115)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(116)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	++
 <p>(117)</p>	NT	NT	NT	++++	+++	+++
 <p>(118)</p>	NT	NT	NT	+++	++	++
 <p>(120)</p>	NT	NT	NT	++++	+	++++

5 Aunque la materia objeto reivindicada se ha descrito en términos de diversas realizaciones, el experto en la técnica apreciará que se pueden realizar diversas modificaciones, sustituciones, omisiones y cambios sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Por consiguiente, se pretende que el alcance de la materia objeto reivindicada esté limitada únicamente por el alcance de las siguientes reivindicaciones, incluyendo sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(1)

donde

- 5 R^1 is H, OH, $-OS(O)^3-$, $-OS(O)^2R^5$, $-OC(O)R^6$, $-NR^7C(O)R^{7a}$, $-OC(O)NR^{10}R^{10a}$, $-NR^{11}R^{11a}$, $-NH_3^+$, $-NR^{13}S(O)^2R^{13a}$, or $-NR^{14}C(O)NR^{14a}R^{14b}$,

X^1 es R^3 y X^2 es R^9 ; o

- 10 X^1 y X^2 junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros donde X^1 , X^2 y uno o dos átomos adicionales del anillo se seleccionan independientemente de -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo se seleccione uno de -O-, -S- y -NR⁸-; y donde el anillo de 5 o 6 miembros está opcionalmente fusionado en dos átomos de carbono adyacentes, o está opcionalmente fusionado en un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno que son adyacentes entre sí, para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros; donde los 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂; o

X^1 y X^2 junto con el -NC(O)- al que están unidos forman 1,3-dioxo-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindolilo;

- 15 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-C(R^4)(R^{4a})-$, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-C(R^4)(R^{4a})-$ forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -NR⁸-, el R⁸ forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

- 20 cada R¹² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo;

R³ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o -C(O)fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R^5 es H, alquilo C_{1-6} o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a} ;

- 25 cada R^{5a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, halo-alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, halo-alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

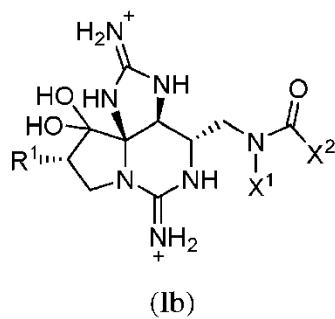
R⁹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

- 30 R⁶ es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2 o 3 R^{6a}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{6a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, halo-alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, halo-alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

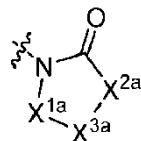
R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- 5 R^{7a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2 o 3 R^{7b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;
- 10 cada R^{7b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 15 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 20 R^{10a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{10b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;
- 25 cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 30 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 35 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y
- 40 cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 45 R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 50 R^{13a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;
- 55 cada R^{13b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;
- 60 R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 65 R^{14a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 70 R^{14b} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y
- 75 cada R^{14c}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano; o
- 80 una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 85 2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula (Ib):



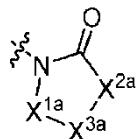
o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El Compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, donde X^1 y X^2 junto con el $-\text{NC(O)}$ - al que están adjuntos forman



5

donde X^{1a} es $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C(O)}-$; X^{2a} es $-\text{S}-$, $-\text{NR}^8-$ o $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ -; y X^{3a} es uno o dos grupos seleccionados independientemente de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^8-$ y $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ - siempre que solo un átomo de X^{1a} , X^{2a} y X^{3a} se seleccione de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ y $-\text{NR}^8-$; y donde el anillo



10 se fusiona opcionalmente en X^{2a} y en el átomo adyacente en X^{3a} para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros cuando 1) X^{2a} es $-\text{NR}^8-$ y X^{3a} es $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ - o $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ - o 2) X^{2a} es $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ - y X^{3a} es $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ -, $-\text{NR}^8-$, $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ -, $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}-\text{NR}^8-$, o $-\text{NR}^8-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ -; y donde los tres o cuatro átomos adicionales del anillo son independientemente $-\text{CR}^{12}=$ o $-\text{C(R}^{12}\text{)}_2-$;

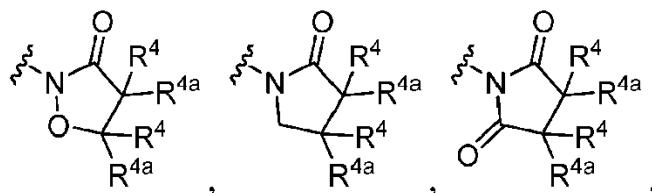
15 cada R^4 y R^{4a} es independientemente H ; alquilo C_{1-6} ; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ -, uno o ambos de R^4 y R^{4a} en el $-\text{C(R}^4\text{)(R}^{4a}\text{)}$ - forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

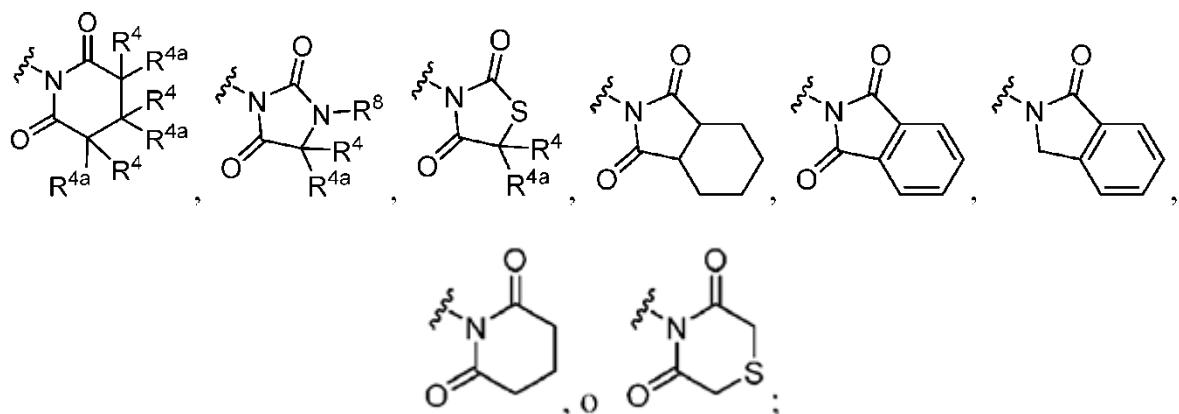
R^8 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un $-\text{NR}^8-$, el R^8 forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente; y

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} o arilo; o

20 una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

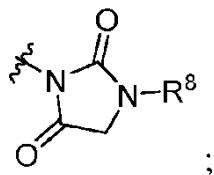
4. El Compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3, donde el anillo formado por X^1 y X^2 y el $-\text{NC(O)}$ - al que están unidos es





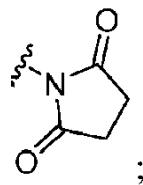
o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, donde X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 miembros que es



o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, donde X¹ y X² junto con el -NC(O)- al que están unidos forman un anillo de 5 miembros que es



10

o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. El Compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde

R⁵ es alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a};

R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a};

15 R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b};

R^{10a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b};

R^{11a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b};

R^{13a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; y

20 R^{14b} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; o

una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, donde R¹ es -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, -NR¹³S(O)₂R^{13a}, o -NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b}; o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

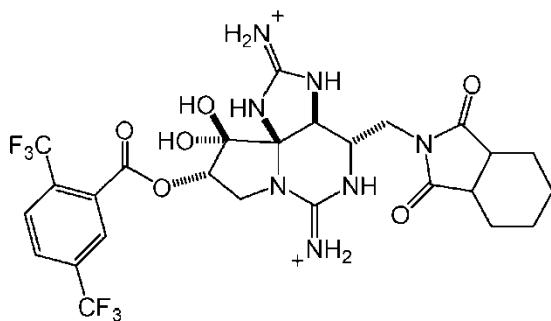
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R¹ es -OC(O)R⁶ o -NR^{7a}C(O)R^{7a}; o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R⁶ es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}, o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; y R^{7a} es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}, o heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

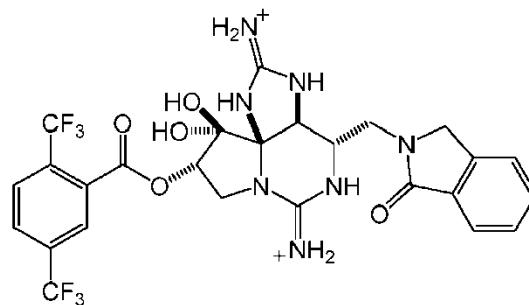
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el arilo en R¹ es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo o indanilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆ y amino; o

una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos; o donde el heterocíclico en R¹ es benzo-1,4-dioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2-oxo-indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o decahidroquinolinilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y fenilo; o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

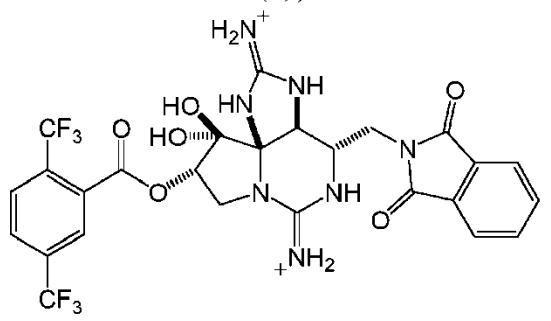
12. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el Compuesto se selecciona de los compuestos de Fórmula 1-50 y 52-122;



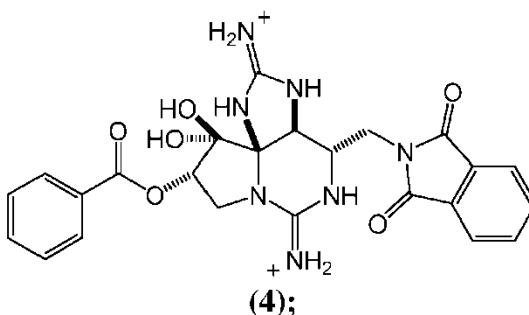
(1);



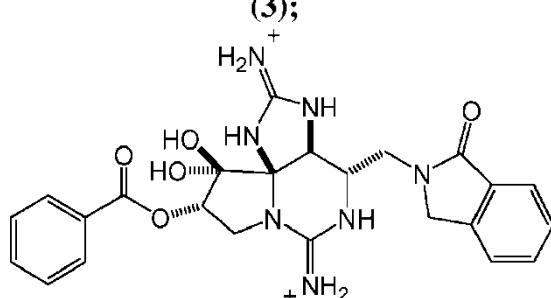
(2);



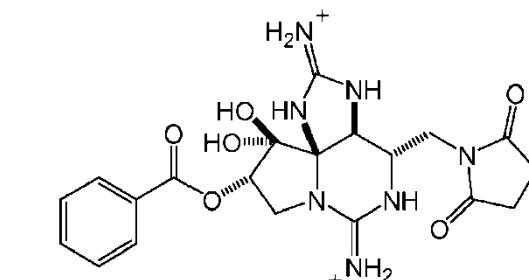
(3);



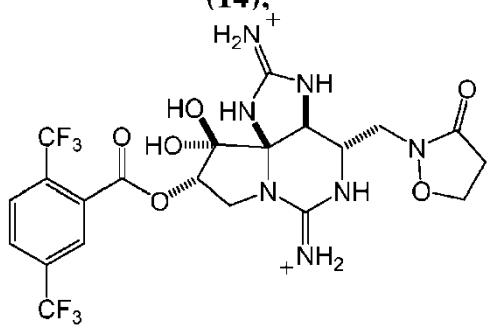
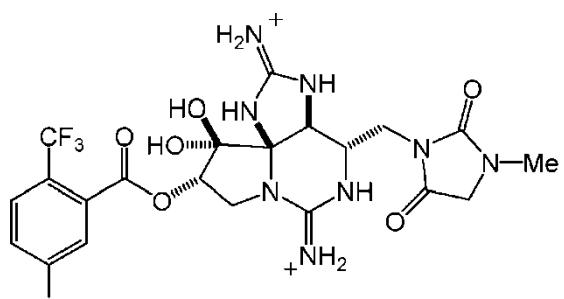
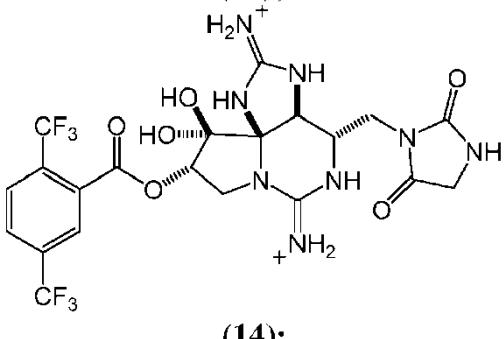
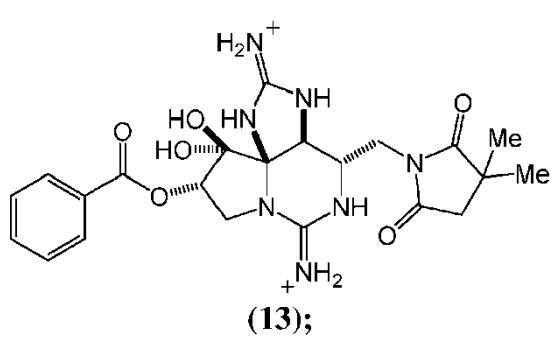
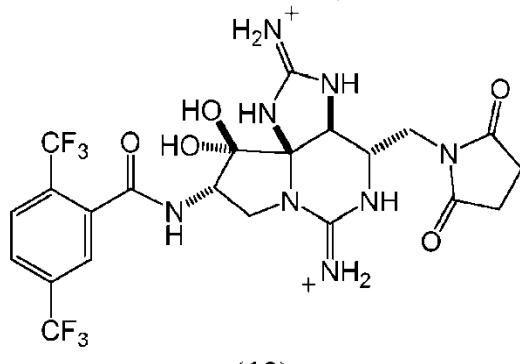
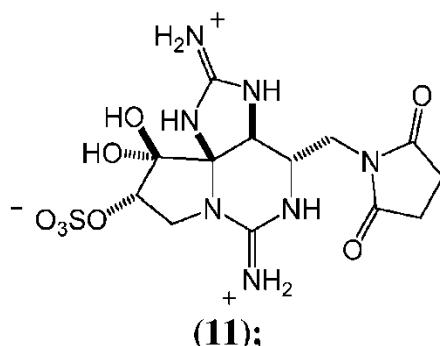
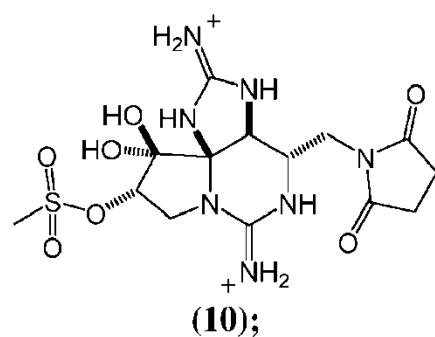
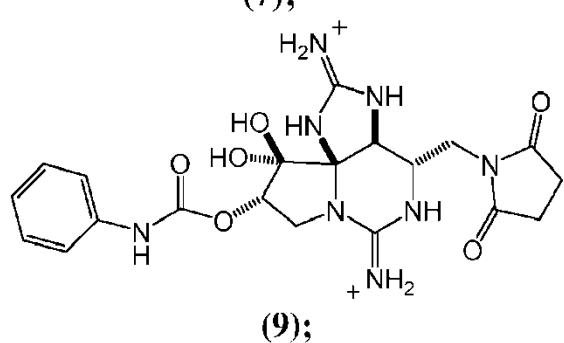
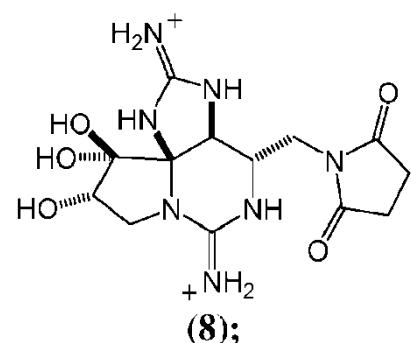
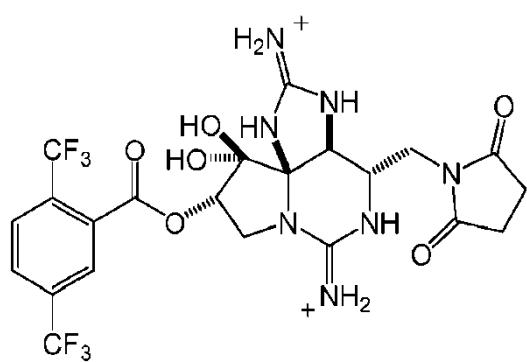
(4);

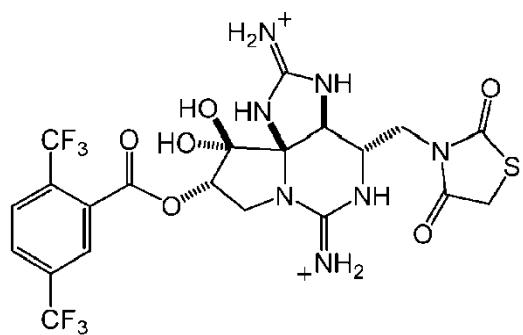


(5);

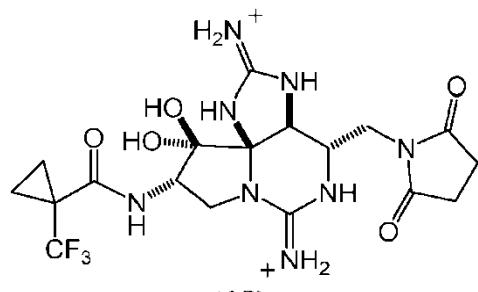


(6);

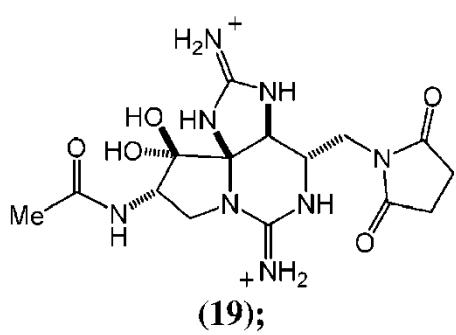




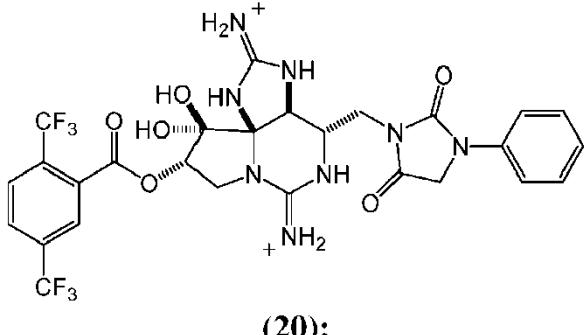
(17);



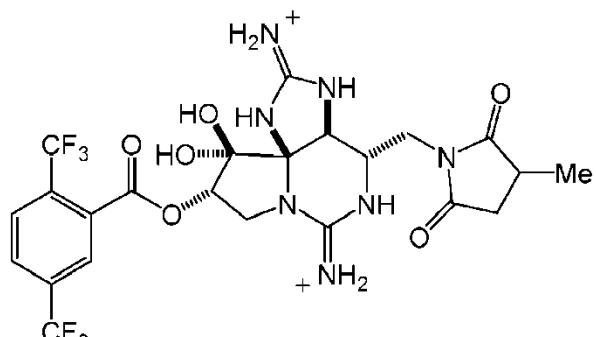
(18);



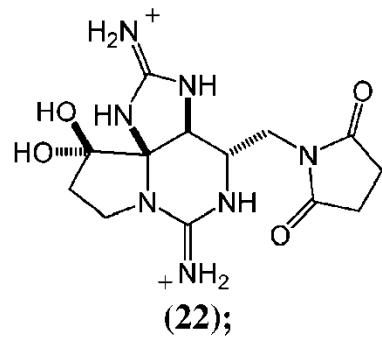
(19);



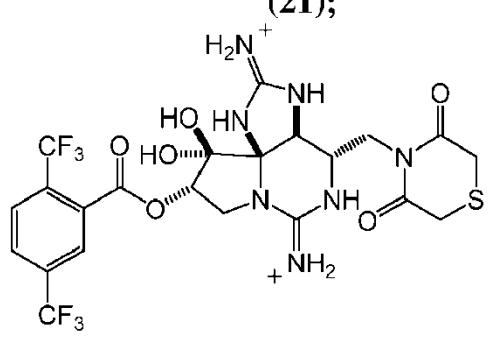
(20);



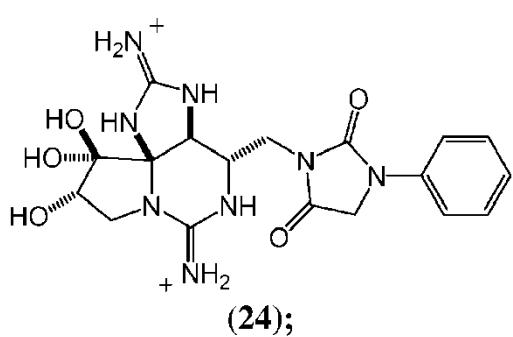
(21);



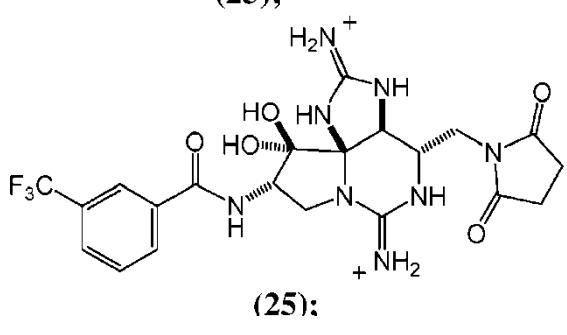
(22);



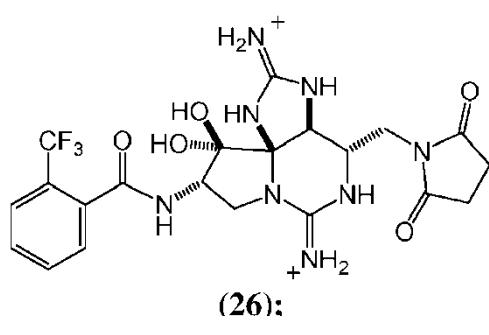
(23);



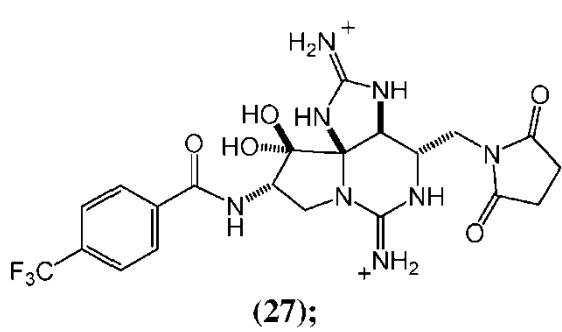
(24);



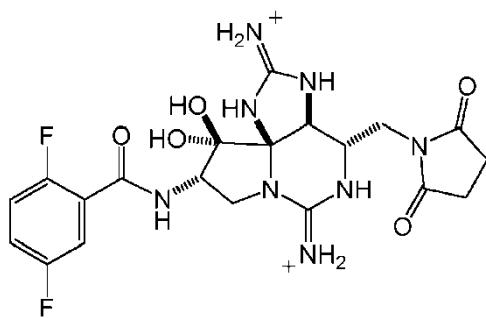
(25);



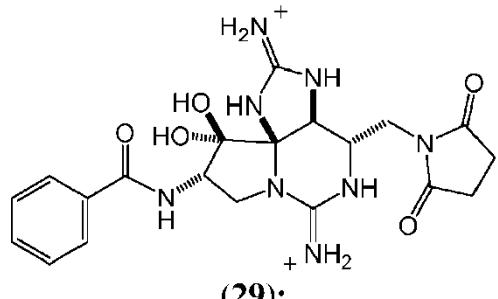
(26);



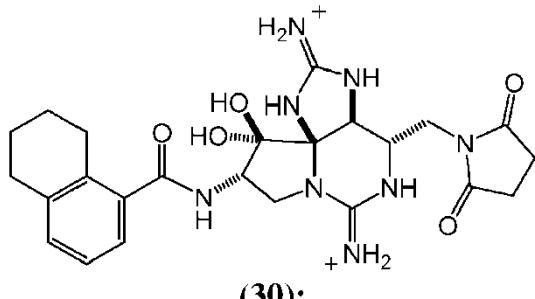
(27);



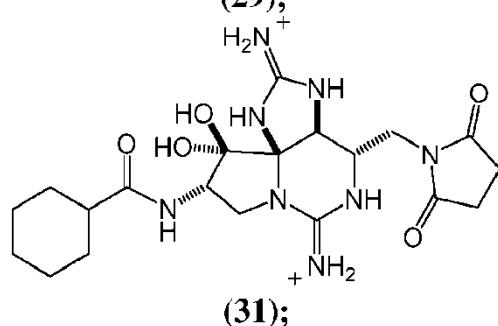
(28);



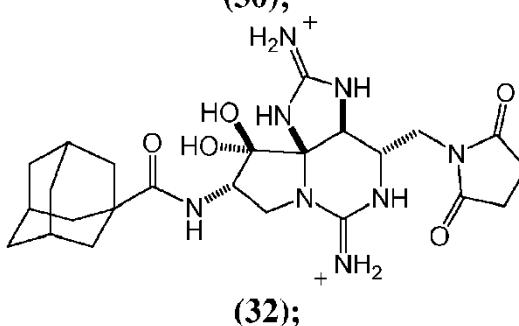
(29);



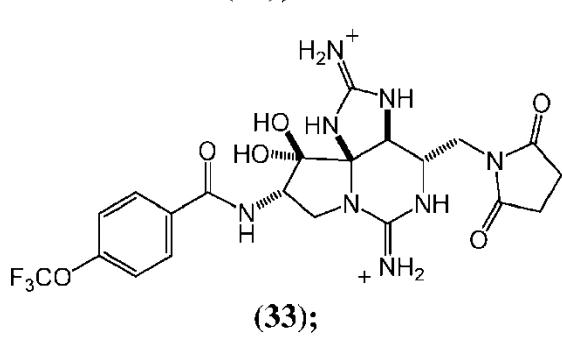
(30);



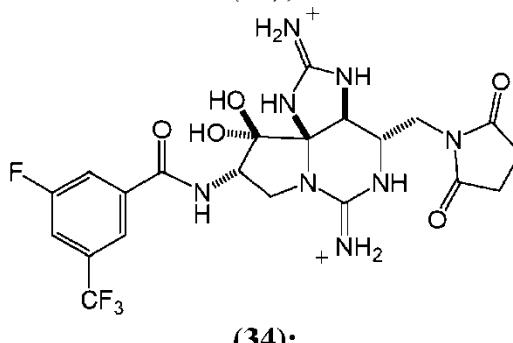
(31);



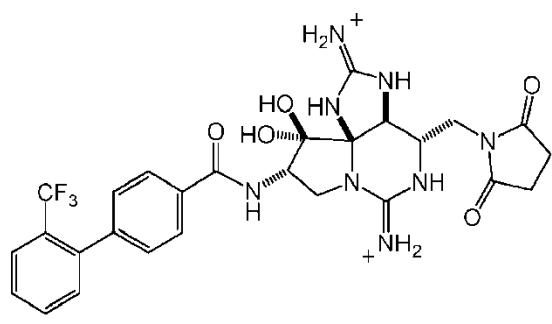
(32);



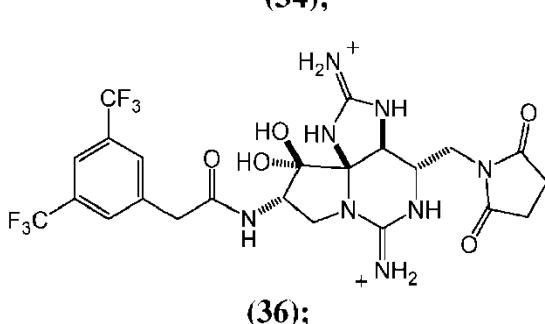
(33);



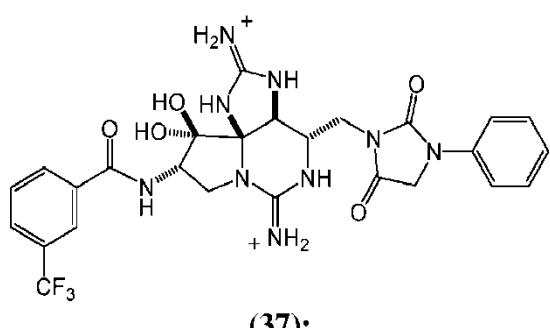
(34);



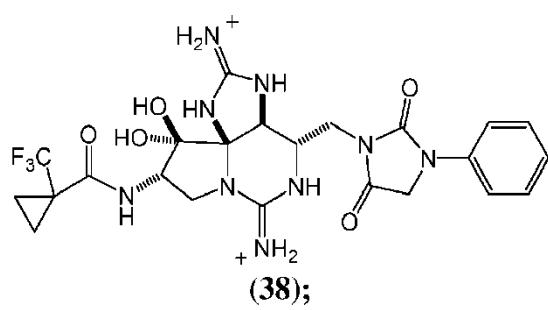
(35);



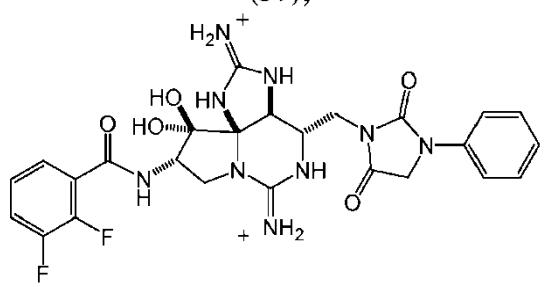
(36);



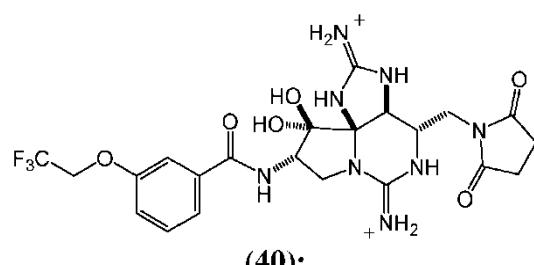
(37);



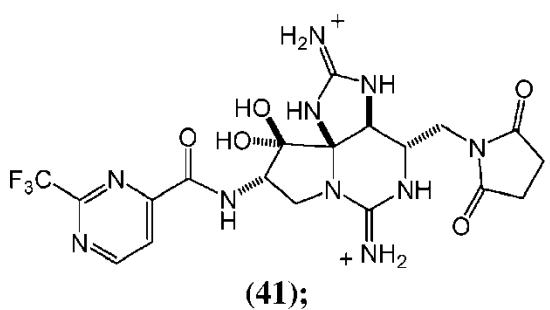
(38);



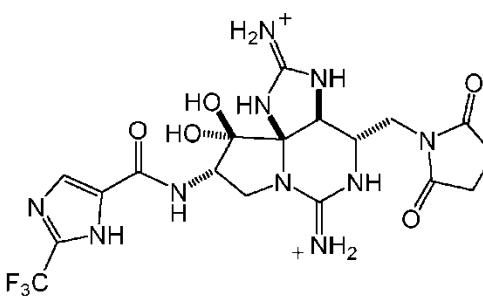
(39);



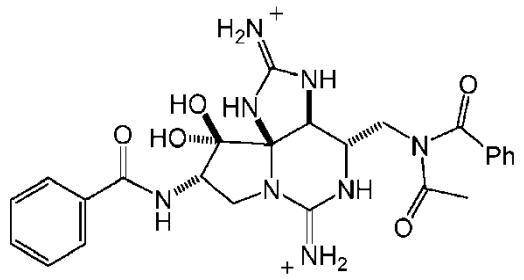
(40);



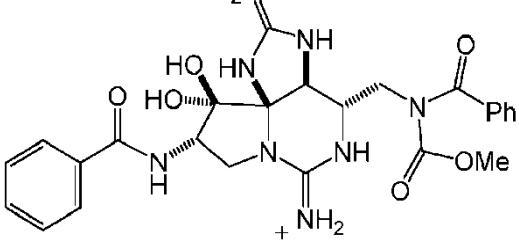
(41);



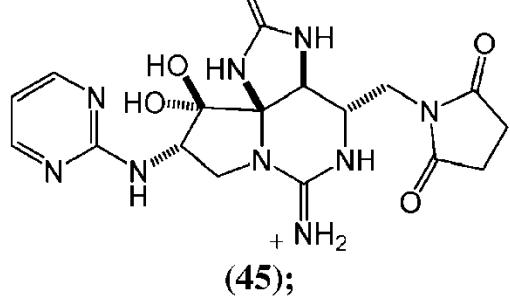
(42);



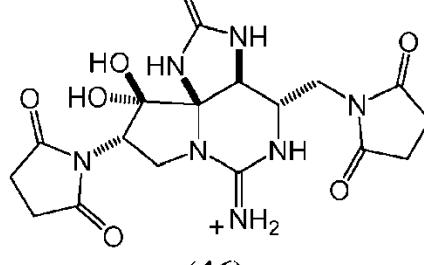
(43);



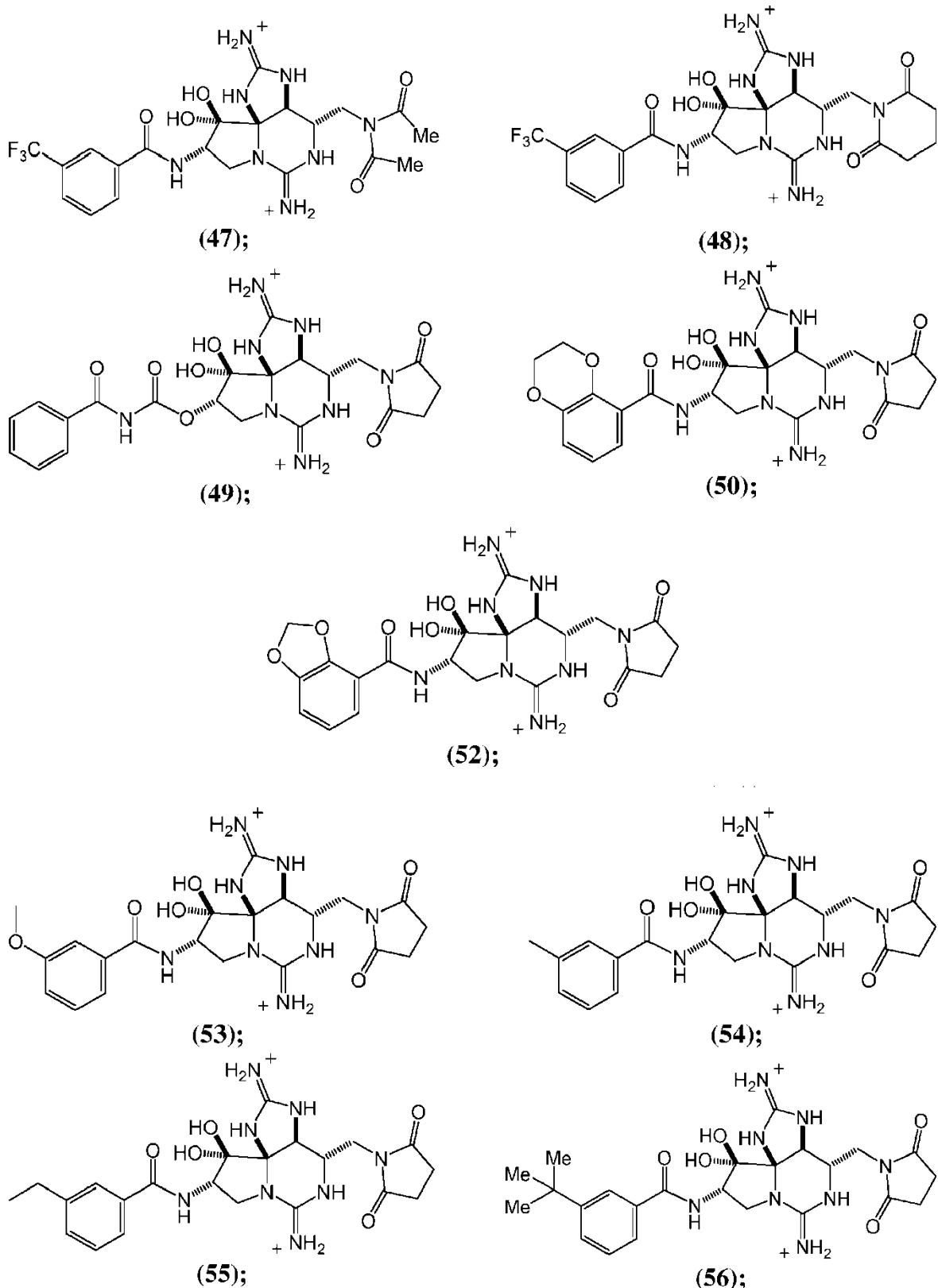
(44);

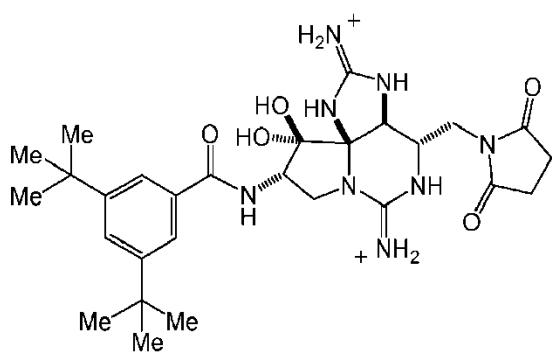


(45);

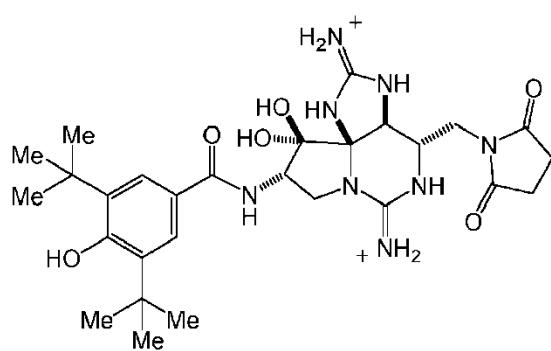


(46);

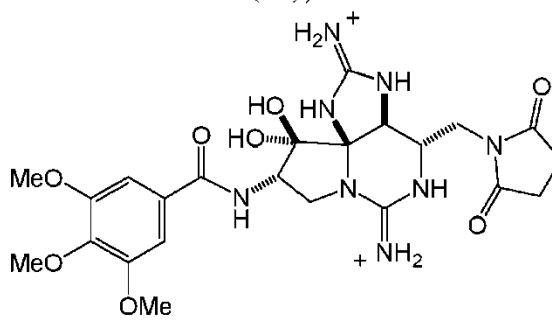




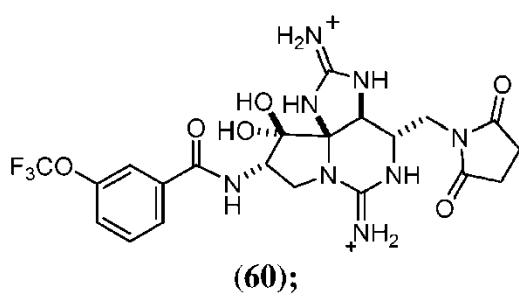
(57);



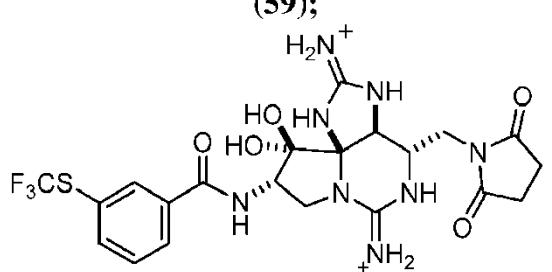
(58);



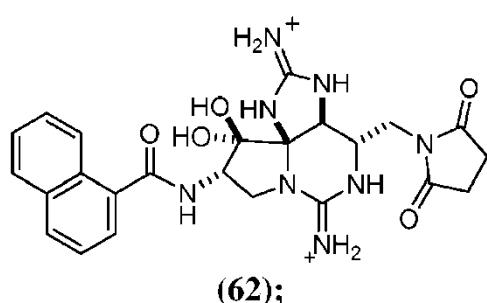
(59);



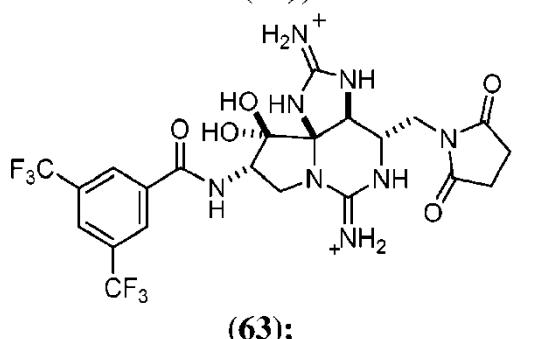
(60);



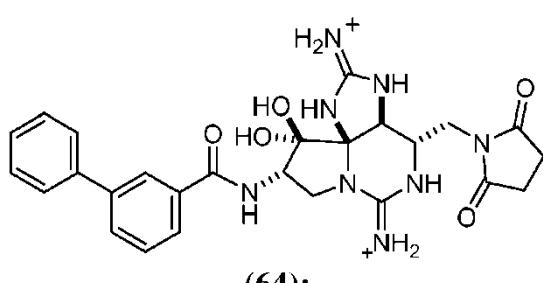
(61);



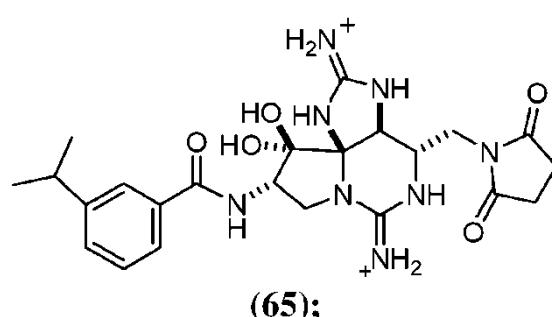
(62);



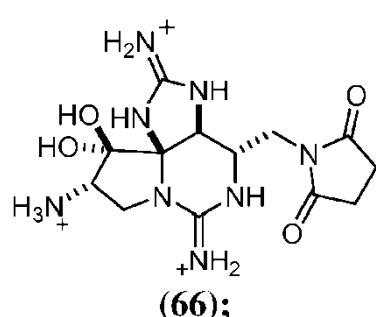
(63);



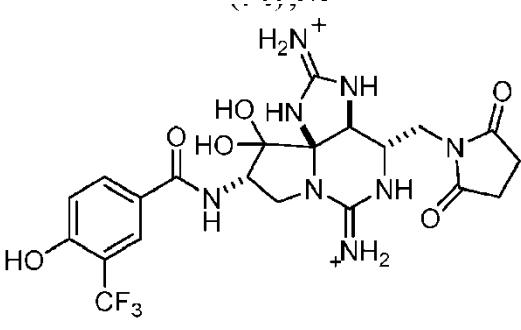
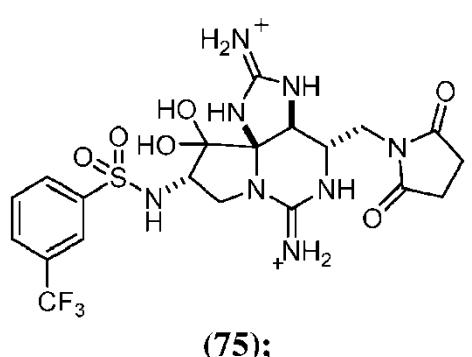
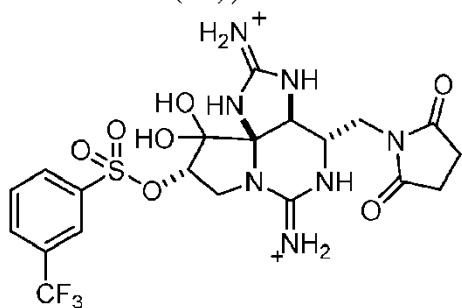
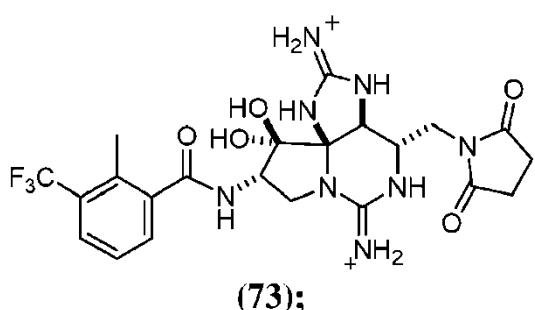
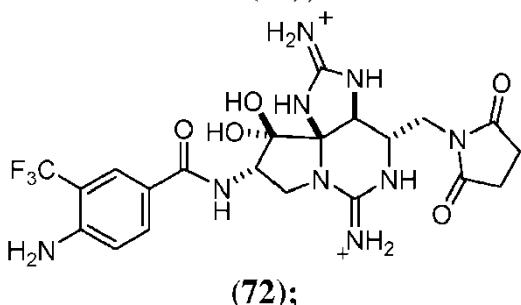
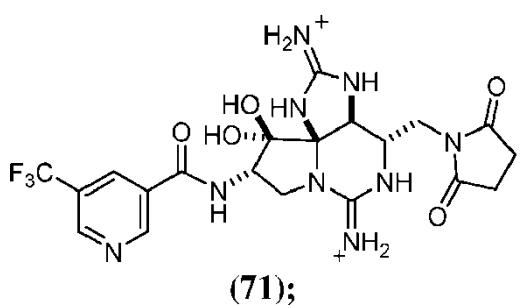
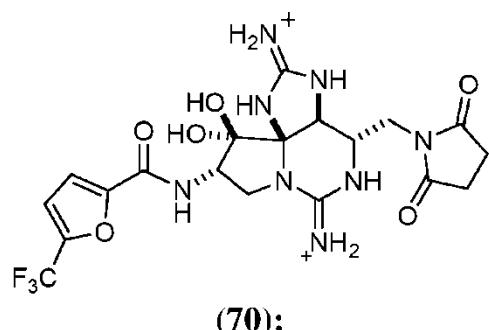
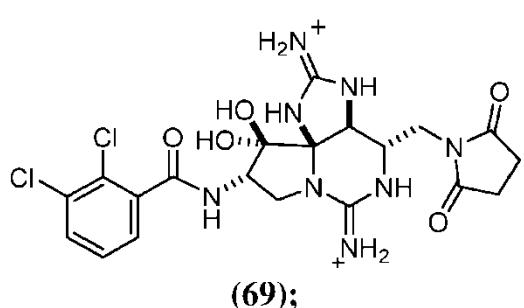
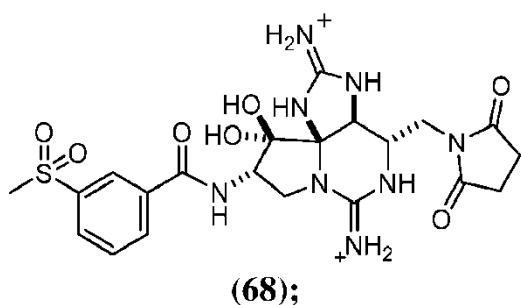
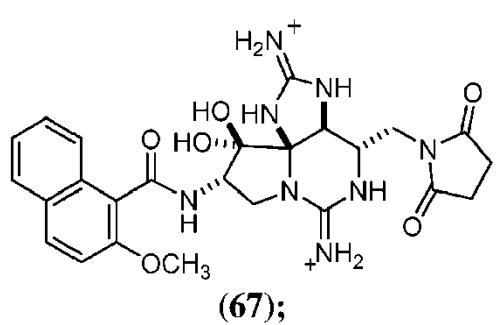
(64);

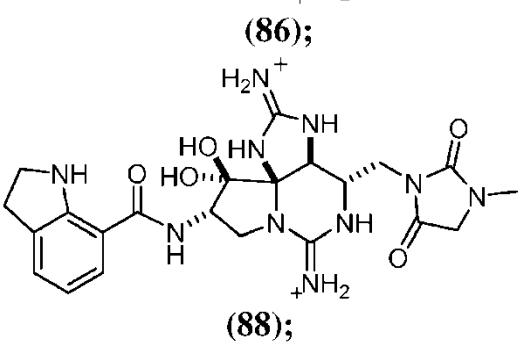
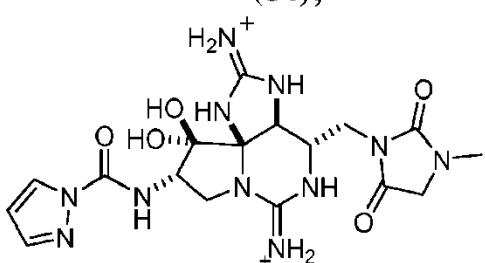
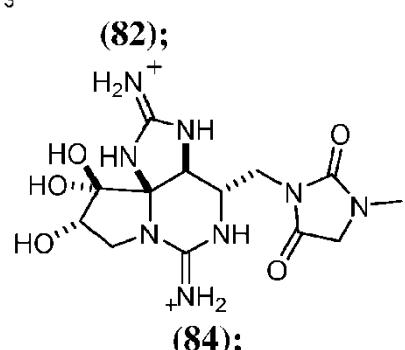
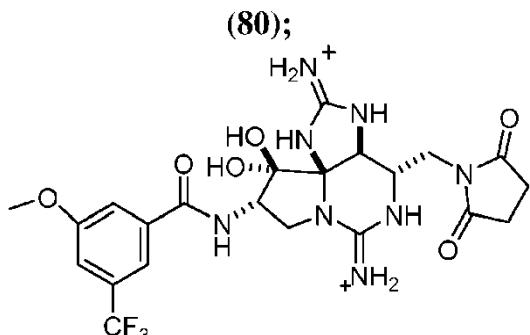
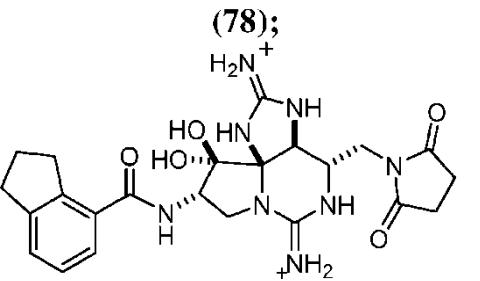
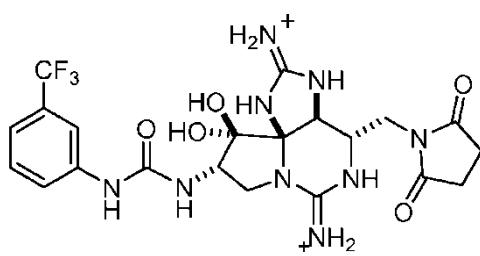
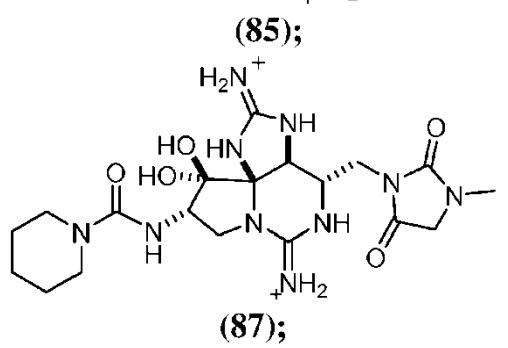
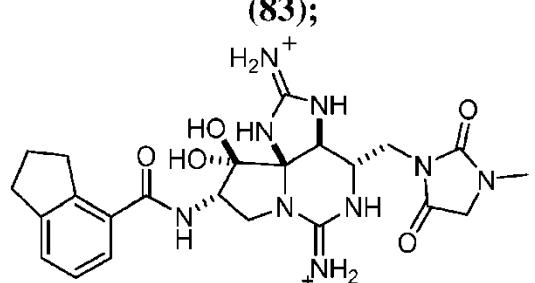
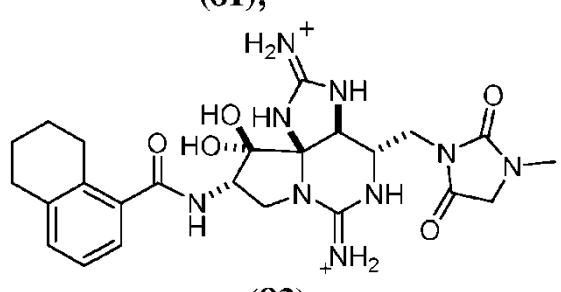
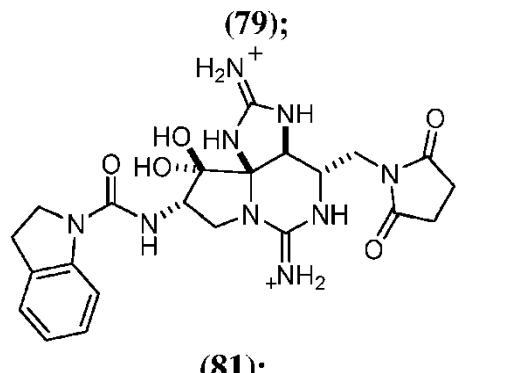
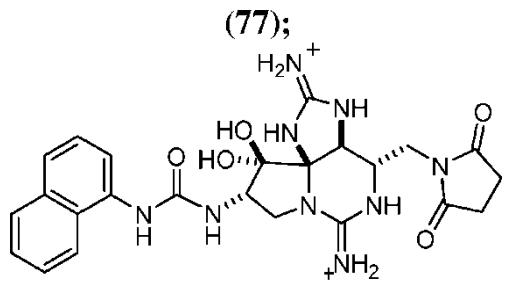
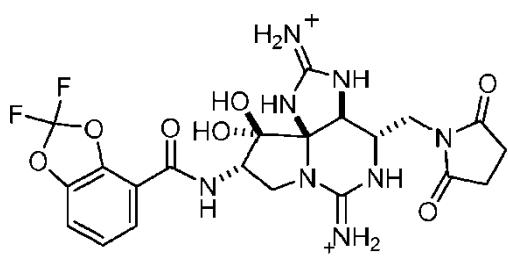


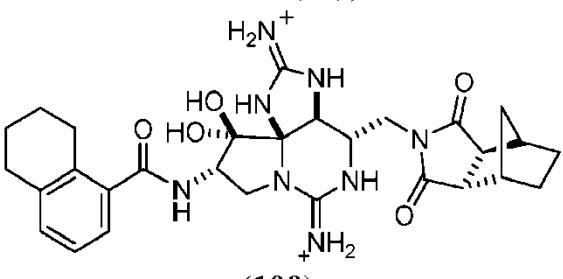
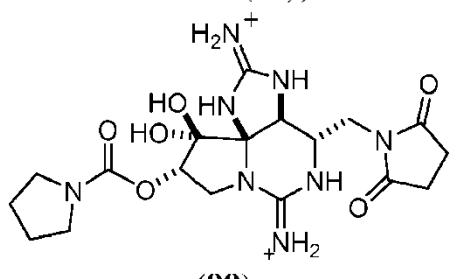
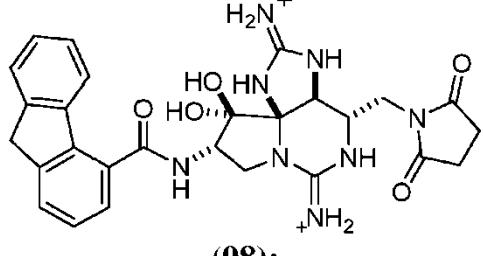
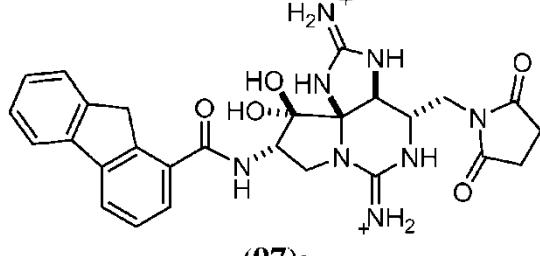
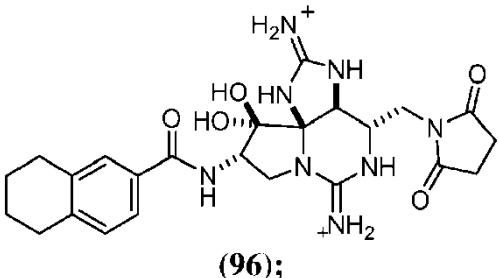
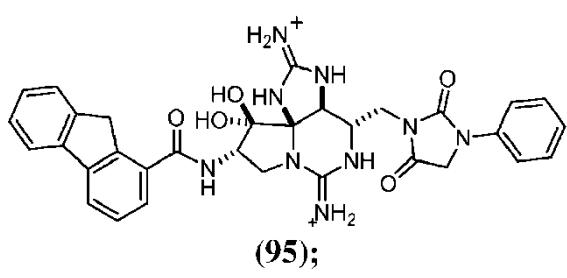
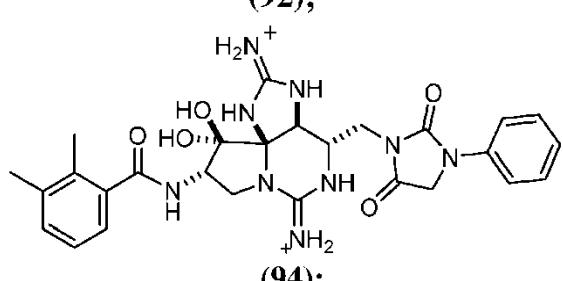
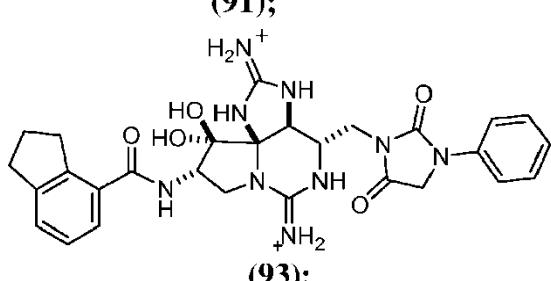
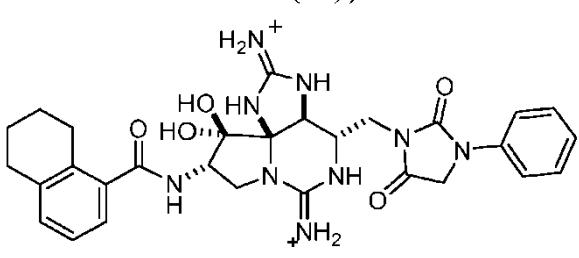
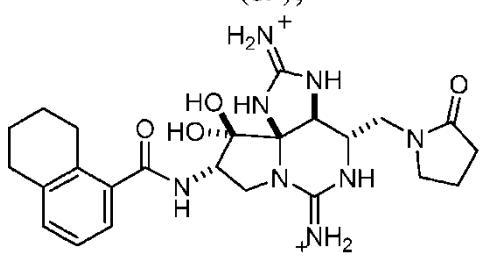
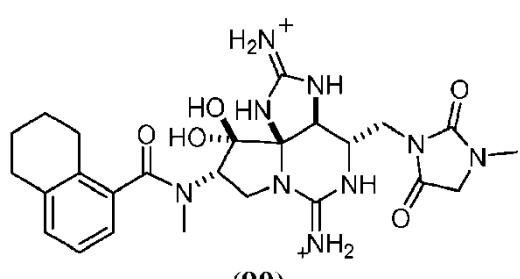
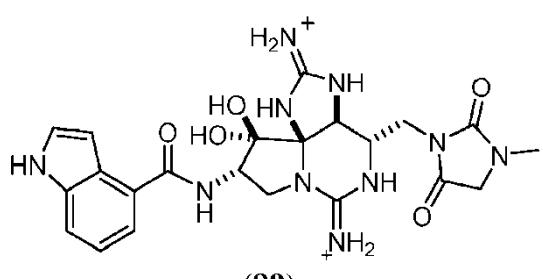
(65);

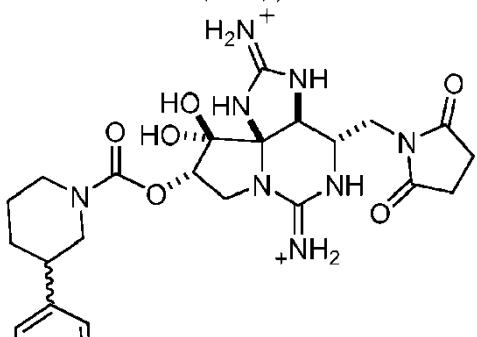
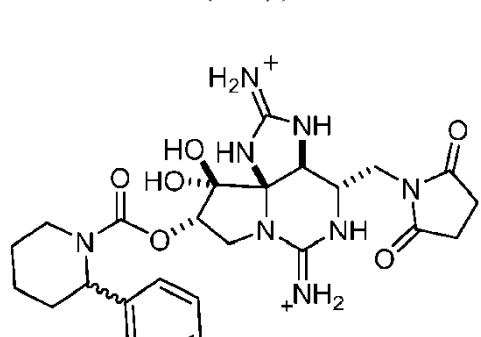
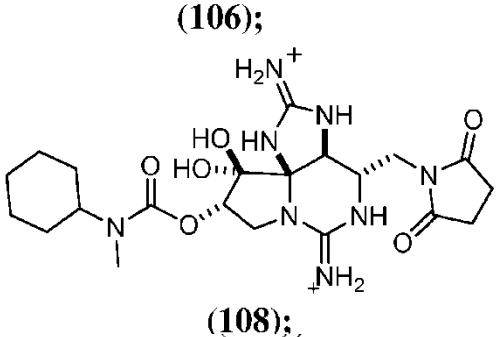
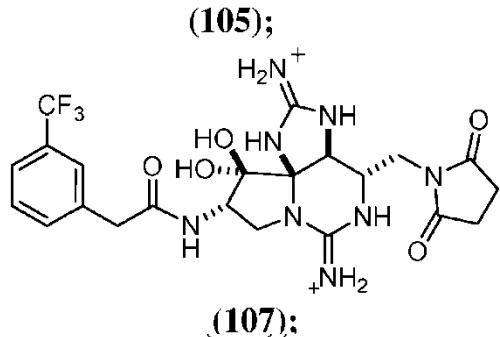
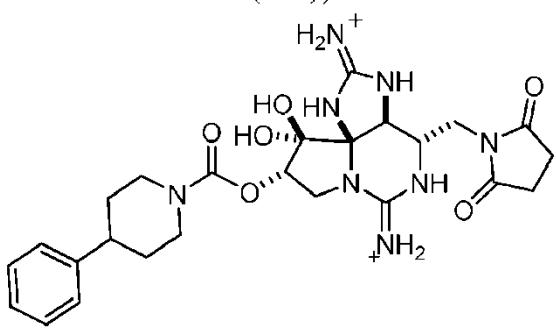
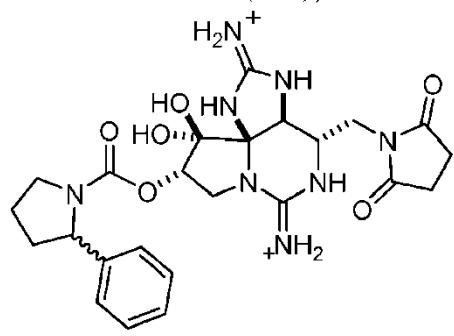
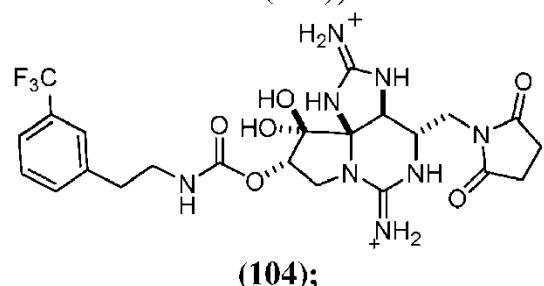
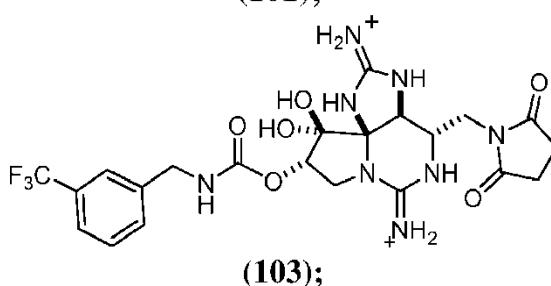
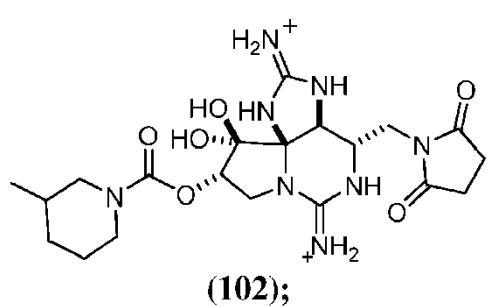
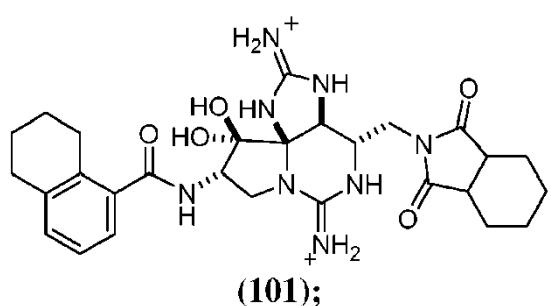


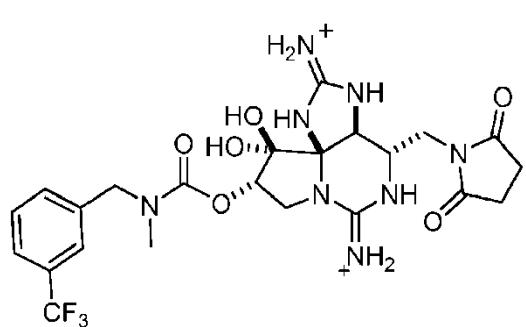
(66);



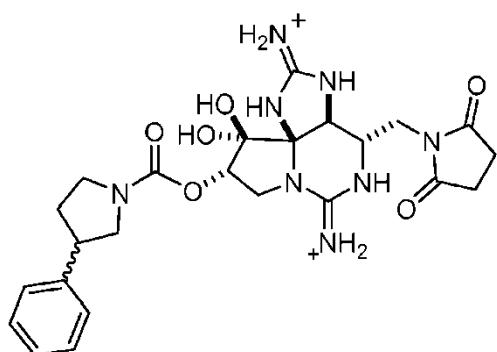




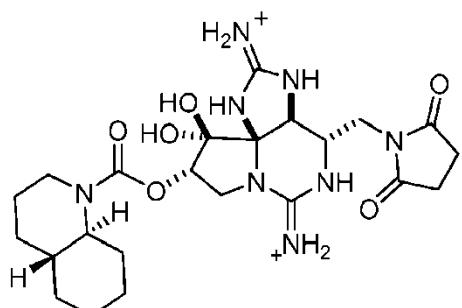




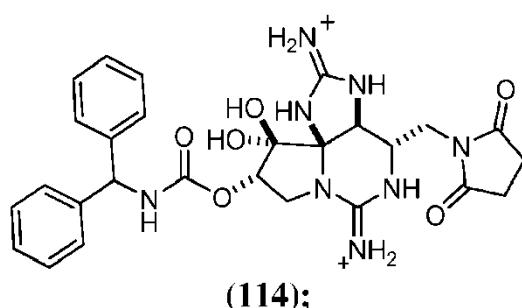
(111);



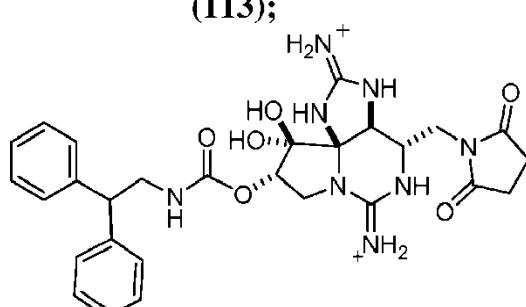
(112);



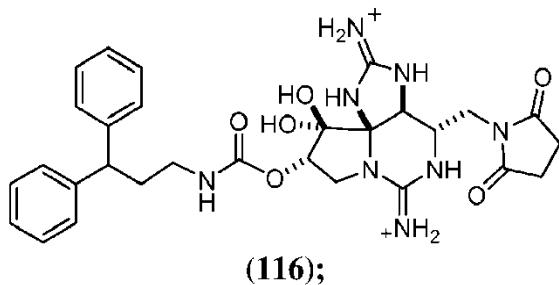
(113);



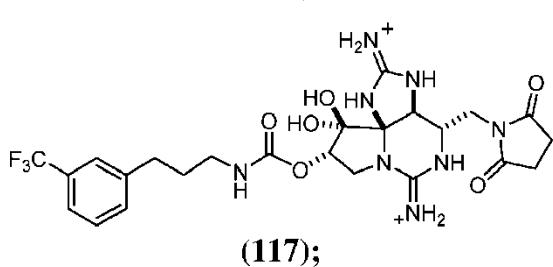
(114);



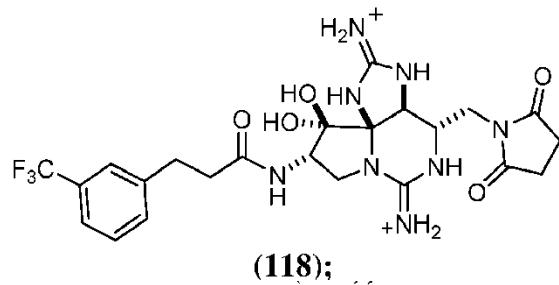
(115);



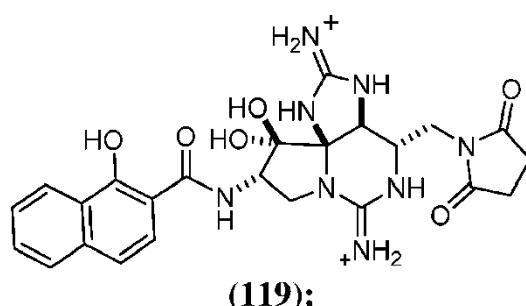
(116);



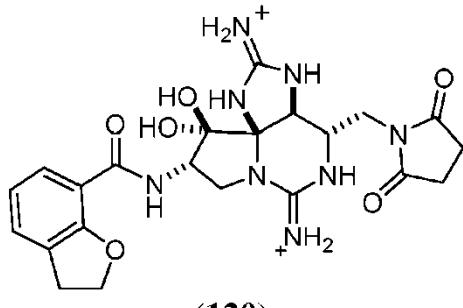
(117);



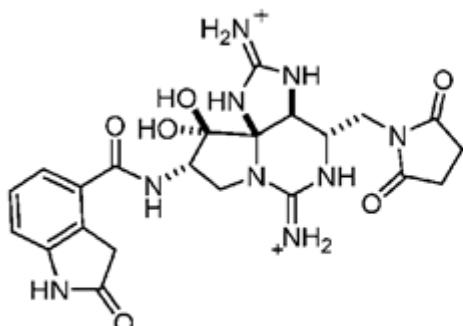
(118);



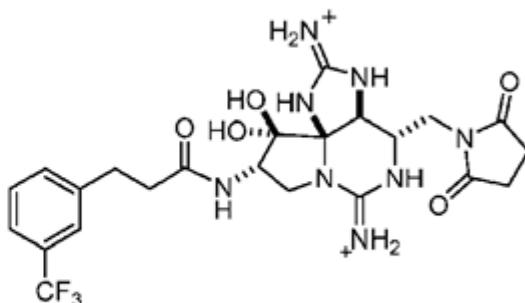
(119);



(120);



(121);



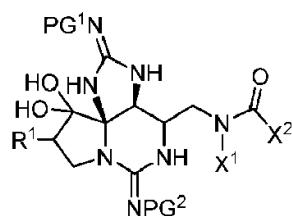
y (122);

o una sal, hidrato, solvato, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-11, donde R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁴ y R^{14a} son cada uno hidrógeno.

- 5 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; opcionalmente en donde la composición es una formulación oral o inyectable.
- 10 15. Una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una composición de la reivindicación 14 para su uso en terapia.
- 15 16. Una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-13, o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de una composición farmacéutica de la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de una afección asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje en un mamífero; opcionalmente cuando el mamífero es un ser humano.
- 20 17. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde la afección es dolor o la afección está asociada con dolor.
- 25 18. El compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde la afección está asociada con dolor y la afección se selecciona entre eritromelalgia, neuropatía periférica diabética, trastorno de dolor extremo paroxístico, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia del trigémino, esclerosis múltiple, osteoartritis, neuralgia posherpética, dolor por cáncer, cefalea en racimos, migraña, ciática, endometriosis, fibromialgia y dolor posquirúrgico, o cuando la afección está asociada con la función del canal de sodio dependiente de voltaje y se selecciona de epilepsia, enfermedad de Parkinson, un trastorno del estado de ánimo, psicosis, esclerosis lateral amiotrópica, glaucoma, isquemia, un trastorno de espasticidad y trastorno obsesivo compulsivo.

19. Un compuesto de Fórmula Xe



Xe;

o una sal del mismo, donde

30 PG¹ es un grupo protector de nitrógeno seleccionado de 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz), acetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, -C(O)OCH₂CCl₃ (Troc), p-metoxifenilo, bencilo, p-

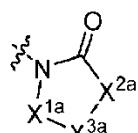
metoxibencilo, p-metoxibencilcarbonilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, 2,2,2-tricloroetoxisulfonilo (Tces), p-metoxibencenosulfonilo (Mbs) y p-toluenosulfonilo (tosilo);

PG² es un grupo protector de nitrógeno y se selecciona de 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz), acetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, -C(O)OCH₂CCl₃ (Troc), p-metoxifenilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-metoxibencilcarbonilo, trifenilmetilo, bencilidenilo, 2,2,2-tricloroetoxisulfonilo (Tees), p-metoxibencenosulfonilo (Mbs) y p-toluenosulfonilo (tosilo);

5 R¹ es -OS(O)₂R⁵, -OC(O)R⁶, -NR⁷C(O)R^{7a}, -OC(O)NR¹⁰R^{10a}, -NR¹¹R^{11a}, -NR¹³S(O)₂R^{13a}, o -NR¹⁴C(O)NR^{14a}R^{14b};

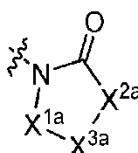
X¹ es R³ y X² es R⁹; o

X¹ y X² junto con el -NC(O)- al cual se unen forman



10

donde X^{1a} es -O-, -CH₂- o -C(O)-; X^{2a} es -S-, -NR⁸- o -C(R⁴)(R^{4a})-; y X^{3a} es uno o dos grupos seleccionados independientemente de -O-, -S-, -NR⁸- y -C(R⁴)(R^{4a})- siempre que solo un átomo de X^{1a}, X^{2a} y X^{3a} se seleccione de -O-, -S- y -NR⁸-; y donde el anillo



15 15 se fusiona opcionalmente en X^{2a} y en el átomo adyacente en X^{3a} para formar un anillo bicíclico saturado o insaturado de 6-12 miembros cuando 1) X^{2a} es -NR⁸- y X^{3a} es -C(R⁴)(R^{4a})- o -C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})- o 2) X^{2a} es -C(R⁴)(R^{4a})- y X^{3a} es -C(R⁴)(R^{4a})-, -NR⁸-, -C(R⁴)(R^{4a})-C(R⁴)(R^{4a})-, -C(R⁴)(R^{4a})-NR⁸-, o -NR⁸-C(R⁴)(R^{4a})-; y donde los tres o cuatro átomos bicíclicos adicionales del anillo son independientemente -CR¹²= o -C(R¹²)₂-;

20 cada R⁴ y R^{4a} es independientemente H; alquilo C₁₋₆; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -C(R⁴)(R^{4a})-, uno o ambos de R⁴ y R^{4a} en el -C(R⁴)(R^{4a})- forman un enlace sencillo o doble con un átomo de anillo adyacente;

R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro y ciano; o cuando el anillo de 6-12 miembros se fusiona en un -NR⁸-, el R⁸ forma un enlace sencillo con un átomo de anillo adyacente;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o arilo;

25 25 R³ es -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆ o -C(O)fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o fenilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y arilo;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆ o arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{5a};

30 30 cada R^{5a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R⁶ es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{6a}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

cada R^{6a}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

40 40 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R^{7a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{7b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

6; cada R^{7b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

10 R^{10a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; fenilcarbonilo donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{10b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

15 cada R^{10b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

20 R^{11a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{11a}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{11b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

25 cada R^{11b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, nitro, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

30 R^{13a} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{13b}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆;

35 cada R^{13b}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano;

R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^{14a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

40 R^{14b} es alquilo C₁₋₆; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; aralquilo donde el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; bifenilo opcionalmente sustituido en cualquier anillo con 1, 2, 3 o 4 R^{14c}; o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆ y halo-alquilo C₁₋₆; y

45 cada R^{14c}, cuando está presente, es independientemente halo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, alquilitio C₁₋₆, halo-alquilitio C₁₋₆, alquilsulfínico C₁₋₆, halo-alquilsulfínico C₁₋₆, alquilsulfónico C₁₋₆, halo-alquilsulfónico C₁₋₆, nitro, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, fenilo o ciano.

20. El compuesto de la Reivindicación 19, donde PG¹ es Tees, Mbs o tosilo; y donde PG² es tricloroacetilo o -C(O)OCH₂CCl₃.