



MD/EP 3319612 T2 2021.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3319612 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 31/567 (2006.01.01)
A61K 31/566 (2006.01.01)
C07J 9/00 (2006.01.01)
C07J 17/00 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)
A61P 3/00 (2006.01.01)
C07J 7/00 (2006.01.01)
C07J 13/00 (2006.01.01)
C07J 31/00 (2006.01.01)
C07J 41/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0513 (22) Data de depozit: 2016.07.06 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16821926.9, 2016.07.06 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3319612, 2018.05.16 (31) Numărul cererii prioritare: 201562189068 P; 201662332931 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.07.06; 2016.05.06 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2021, 2021.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 20/2021, 2021.05.19 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30
(71) Solicitant: SAGE THERAPEUTICS, INC., US (72) Inventatori: SALITURO Francesco G., US; ROBICHAUD Albert Jean, US; MARTINEZ BOTELLA Gabriel, US; HARRISON Boyd L., US (73) Titular: SAGE THERAPEUTICS, INC., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Oxisteroli și metode de utilizare a acestora

(57) Rezumat:

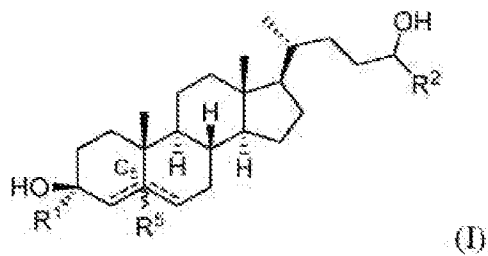
1
Compușii sunt furnizați în conformitate cu Formula (I) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora și compozițiile

2
farmaceutice ale acestora; în care R1, R2 și R3 sunt definite aici. Compușii prezentei invenții

MD/EP 3319612 T2 2021.10.31

sunt considerați utili pentru prevenirea și tratamentul unei varietăți de afecțiuni.

Revendicări: 13



(54) Oxysterols and methods of use thereof

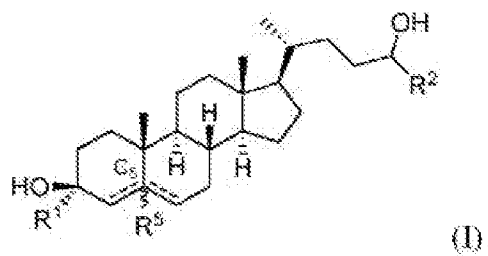
(57) Abstract:

1

Compounds are provided according to Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions thereof; wherein R1, R2, and R3 are as defined herein. Compounds of the present invention are contemplated useful for the prevention and treatment of a variety of conditions.

Claims: 13

2



Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

Aplicații conexe

- 5 Această cerere revendică prioritate cererii de brevet provizorii U.S. numărul 62/189.068 înregistrată în 6 iulie 2015, și 62/332.931 înregistrată în 6 mai 2016.

Contextul invenției

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

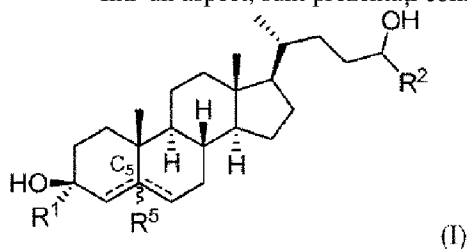
- Oxisteroli sunt derivați din colesterol, și a fost demonstrat că modulează puternic și selectiv funcția receptorului NMDA. Sunt necesari oxisteroli noi și îmbunătățiți care să moduleze receptorul NMDA, pentru prevenirea și tratamentul afecțiunilor asociate cu expresia și funcția
- 25 NMDA. Compușii, compozițiile și metodele descrise aici sunt îndreptate spre acest scop. WO-A-2014/160480, WO-A-2014/160441, WO-A-2013/036835 și J. Neurosci. Vol 33 (44) pp 17290-17300 (2013) dezvăluie toate steroli care poartă grupări hidroxi în pozițiile 3.β. și 24, precum și o substituție alifatică în poziția 3.α., și care au activitate ca modulatori ai receptorilor NMDA.

30

Rezumatul invenției

- Aici sunt furnizați oxisteroli substituiți utili pentru prevenirea și/sau tratarea unei game largi de tulburări, incluzând, dar fără limitare la, tulburări mediate de NMDA. Se așteaptă ca acești compuși să prezinte *in vivo* îmbunătățiri ale potenței, proprietăților farmacocinetice (PK),
- 35 biodisponibilității orale, formulabilității, stabilității și/sau siguranței, în comparație cu alți oxisteroli. În plus, sunt furnizate compoziții farmaceutice care cuprind compușii din prezenta invenție, și compușii din invenție sunt furnizați pentru utilizare în metodele de tratament.

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



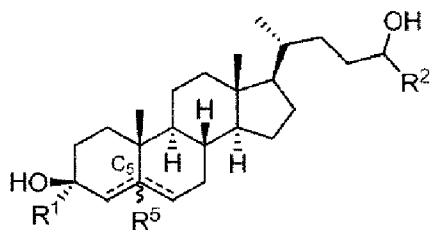
- 40 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care: R^1 este C_{1-6} alchil substituit sau nesubstituit, R^2 este carbociclic sau heterociclic; R^3 este absent sau hidrogen; și ---- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care atunci când o ---- este o dublă legătură, cealaltă ---- este o legătură simplă și R^5 este absent.

- 45 În unele variante de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil substituit. În unele variante de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil nesubstituit. În unele variante de realizare, R^1 este $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ sau $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, etil sau izopropil. În unele variante de realizare, R^1 este metil sau etil.

- În unele variante de realizare, R^2 este carbociclic. În unele variante de realizare, R^2 este ciclopropil. În unele variante de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil și R^2 este carbociclic sau heterociclic. În unele variante de realizare, R^1 este metil sau etil, și R^2 este carbociclic sau heterociclic.

- 50 În unele variante de realizare, ---- reprezintă o legătură simplă.

De asemenea, aici sunt descriși compuși conform Formulei (I):



(I)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, în care: R¹ este hidrogen sau C₁₋₆ alchil; R² este C₁₋₆ alchil, carbociclic sau heterociclic; R⁵ este absent sau hidrogen; și ---- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care, atunci când o ---- este o dublă legătură, cealaltă ---- este o legătură simplă și R⁵ este absent.

În unele cazuri, conform compuşilor descrişi cu Formula (I), R¹ este hidrogen.

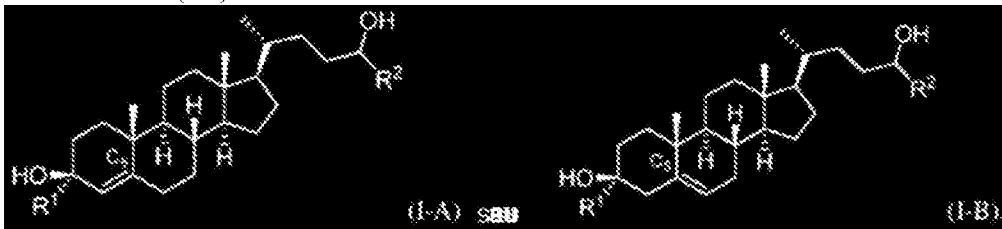
În unele cazuri, R¹ este C₁₋₆ alchil. În unele cazuri, R¹ este C₁₋₆ alchil substituit. În unele cazuri, R¹ este C₁₋₆ alchil nesubstituit. În unele cazuri, R¹ este metil (de ex., -CH₃, -CF₃ sau -CH₂OCH₃), etil sau izopropil. În unele cazuri, R¹ este metil (de ex., -CH₃) sau etil (de ex., -CH₂CH₃).

În unele cazuri, R² este C₁₋₆ alchil sau carbociclic. În unele cazuri, R² este C₁₋₆ alchil substituit. În unele cazuri, R² este C₁₋₆ alchil nesubstituit. În unele cazuri, R² este C₁₋₄ alchil. În unele cazuri, R² este C₁₋₄ alchil substituit. În unele cazuri, R² este C₁₋₄ alchil nesubstituit. În unele cazuri, R² este C₁₋₃ alchil. În unele cazuri, R² este C₁₋₃ alchil substituit. În unele cazuri, R² este C₁₋₃ alchil nesubstituit. În unele cazuri, R² este metil, etil (de ex., -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, CH(CH₃)(CF₃)), izopropil, terţbutil sau ciclopropil. În unele cazuri, R² este haloalchil. În unele cazuri, R² este -CH₂CF₃ sau -CH(CH₃)(CF₃).

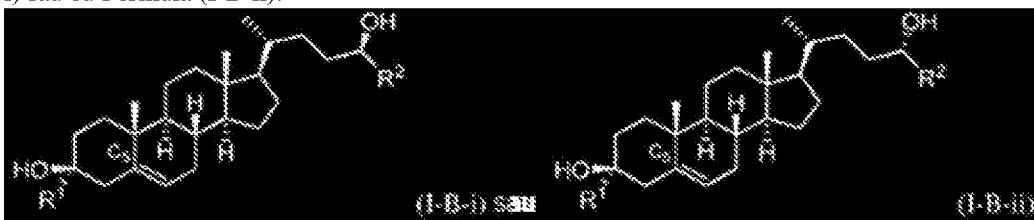
În unele cazuri, R¹ și R² sunt C₁₋₆ alchil. În unele cazuri, R¹ este C₁₋₆ alchil și R² este C₁₋₆ alchil, carbociclic sau heterociclic. În unele cazuri, R¹ este metil sau etil, și R² este C₁₋₆ alchil nesubstituit sau substituit (de ex., haloalchil). În unele cazuri, R¹ este metil sau etil, și R² este carbociclic sau heterociclic.

În anumite cazuri, ---- reprezintă o legătură simplă.

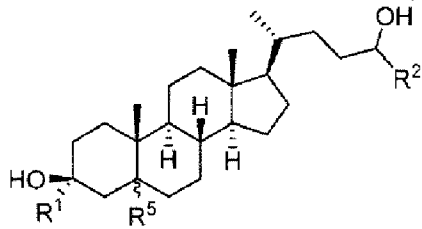
În unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (I-A) sau cu Formula (I-B):



În unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (I-B-i) sau cu Formula (I-B-ii):

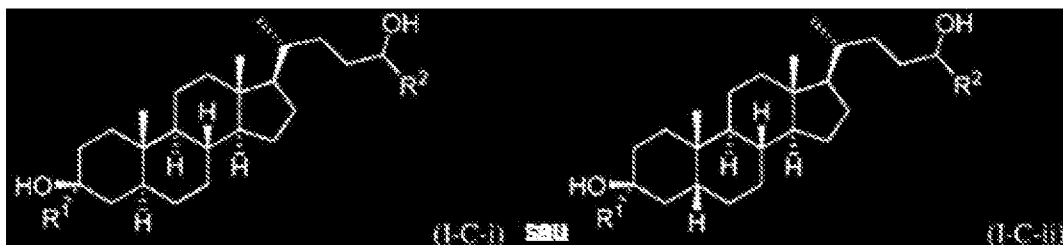


În unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (I-C):



(I-C).

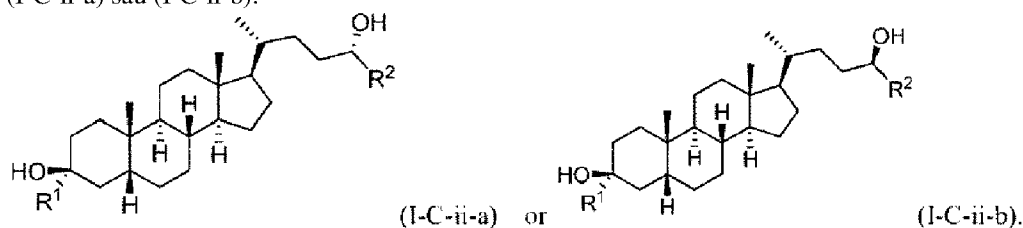
În unele variante de realizare, compusul cu Formula (I-C) este un compus cu Formula (I-C-i) sau (I-C-ii):



In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I-C-i) este un compus cu Formula (I-C-i-a) sau (I-C-i-b):

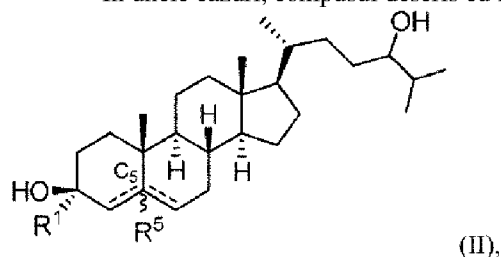


5 In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I-C-ii) este un compus cu Formula (I-C-ii-a) sau (I-C-ii-b):



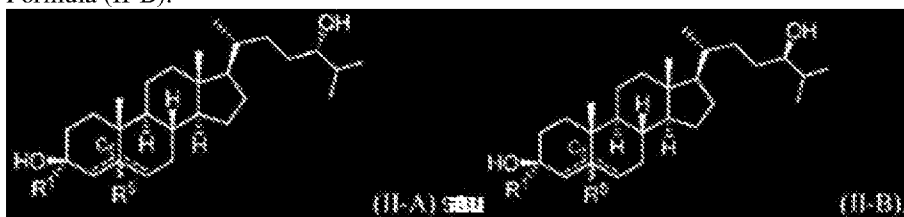
In unele cazuri, conform compuşilor descrişi cu Formula (I), R^2 este C_{1-6} alchil. In unele cazuri, R^2 este C_{1-6} alchil substituit. In unele cazuri, R^2 este C_{1-6} haloalchil.

10 In unele cazuri, compusul descris cu Formula (I) este un compus cu Formula (II):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

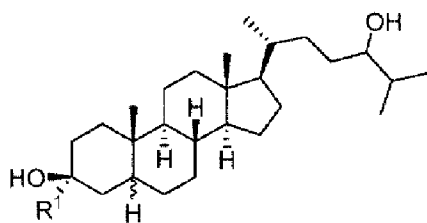
In unele cazuri, compusul cu Formula (II) este un compus cu Formula (II-A) sau cu Formula (II-B):



15 In unele cazuri, compusul cu Formula (II) este un compus cu Formula (II-C) sau cu Formula (II-D):



In unele cazuri, compusul cu Formula (II) este un compus cu Formula (II-E):



(II-E).

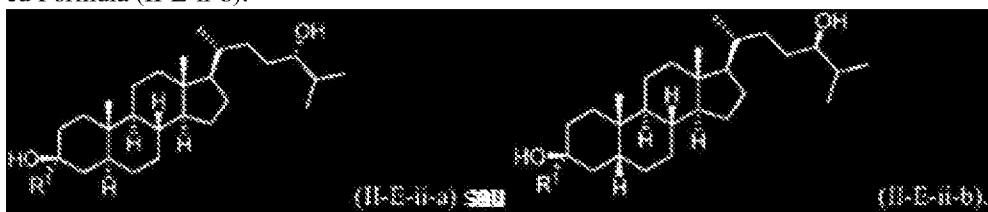
In unele cazuri, compusul cu Formula (II-E) este un compus cu Formula (II-E-i) sau cu Formula (II-E-ii):



5 In unele cazuri, compusul cu Formula (II-E-i) este un compus cu Formula (II-E-i-a) sau cu Formula (II-E-i-b):

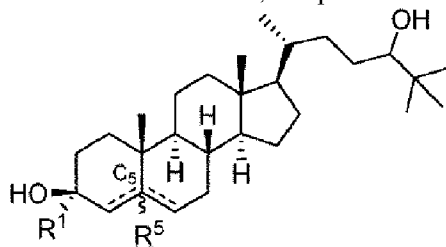


In unele cazuri, compusul cu Formula (II-E-ii) este un compus cu Formula (II-E-ii-a) sau cu Formula (II-E-ii-b):



10

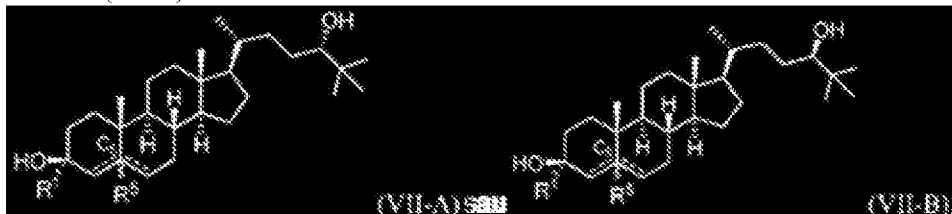
In unele cazuri, compusul descris cu Formula (I) este un compus cu Formula (VII):



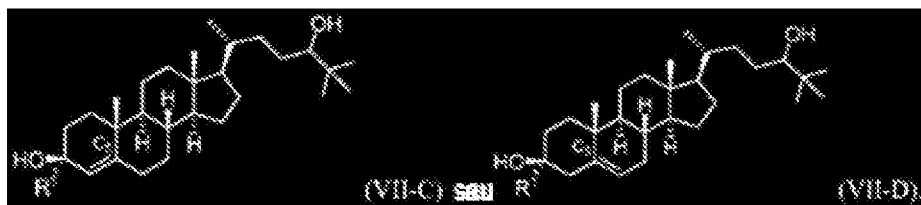
(VII),

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

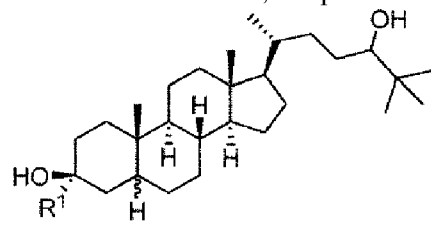
15 In unele cazuri, compusul cu Formula (VII) este un compus cu Formula (VII-A) sau cu Formula (VII-B):



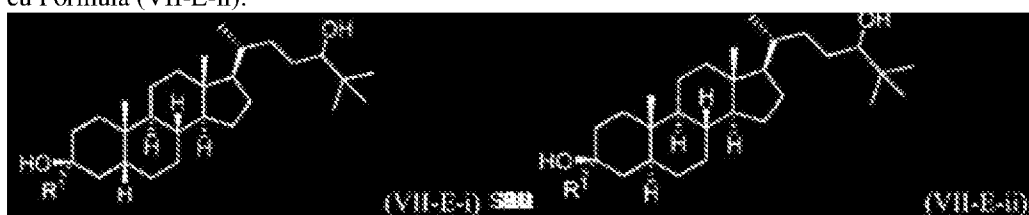
In unele cazuri, compusul cu Formula (VII) este un compus cu Formula (VII-C) sau cu Formula (VII-D):



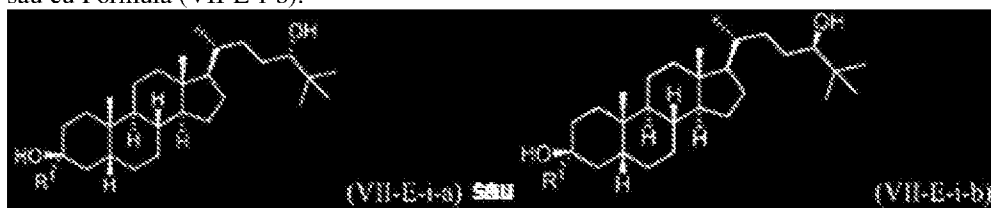
In unele cazuri, compusul cu Formula (VII) este un compus cu Formula (VII-E):



- 5 In unele cazuri, compusul cu Formula (VII-E) este un compus cu Formula (VII-E-i) sau cu Formula (VII-E-ii):



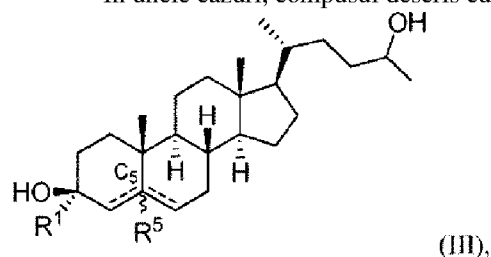
In unele cazuri, compusul cu Formula (VII-E-i) este un compus cu Formula (VII-E-i-a) sau cu Formula (VII-E-i-b):



- 10 In unele cazuri, compusul cu Formula (VII-E-ii) este un compus cu Formula (VII-E-ii-a) sau cu Formula (VII-E-ii-b):

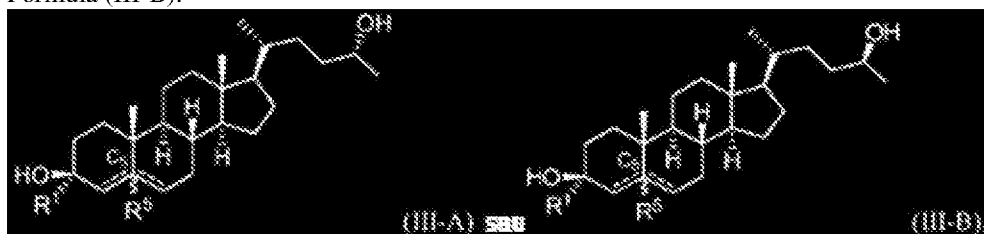


In unele cazuri, compusul descris cu Formula (I) este un compus cu Formula (III):

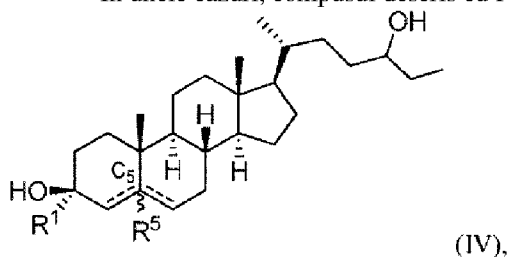


- 15 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele cazuri, compusul cu Formula (III) este un compus cu Formula (III-A) sau cu Formula (III-B):

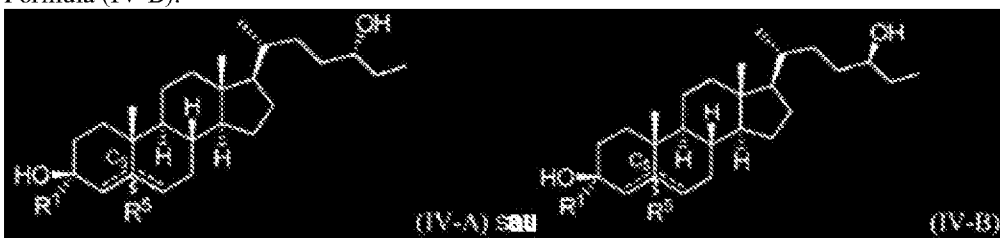


In unele cazuri, compusul descris cu Formula (I) este un compus cu Formula (IV):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele cazuri, compusul cu Formula (IV) este un compus cu Formula (IV-A) sau cu Formula (IV-B):

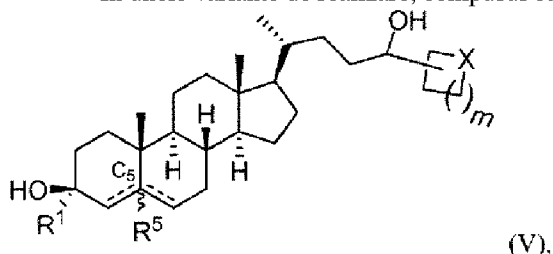


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele variante de realizare, R^2 este carbocicilul sau heterocicilul. In unele variante de realizare, R^2 este carbocicilul (de ex., ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil).

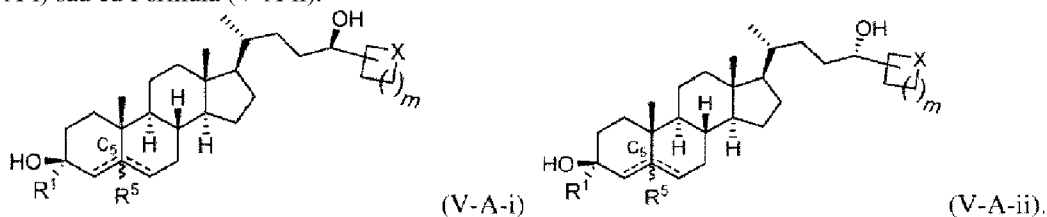
In unele variante de realizare, R^2 este heterocicilul. In unele variante de realizare, R^2 este un heterociclu care conține oxigen (de ex., tetrahidropiran).

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (V):

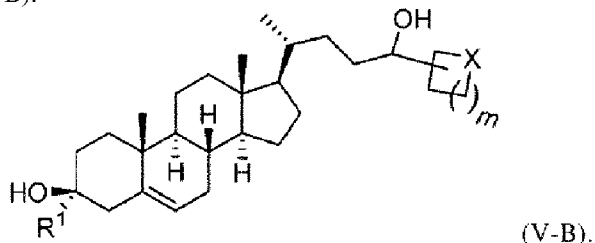


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X este $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ sau $-NR^A-$, și m este un număr întreg selectat dintre 0, 1, 2, 3, 4 sau 5; în care R^A este hidrogen, alchil, $-C(O)R^C$, $-C(O)N(R^C)_2$, sau $-SO_2N(R^C)_2$; și fiecare R^C este, în mod independent, hidrogen, alchil, aril sau heteroaril. In unele variante de realizare, X este $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$, sau $-NH-$.

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (V) este un compus cu Formula (V-A-i) sau cu Formula (V-A-ii):



In unele variante de realizare, compusul cu Formula (V) este un compus cu Formula (V-B):

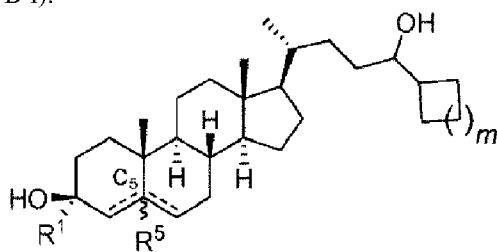


In unele variante de realizare, X este $-CH_2-$.

In unele variante de realizare, X este $-O-$.

In unele variante de realizare, m este 0, 1, 2 sau 3.

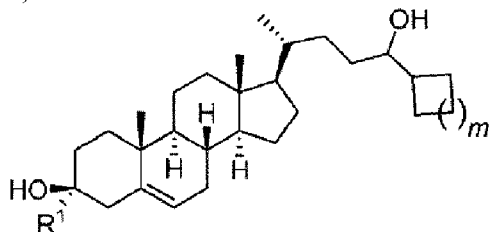
In unele variante de realizare, compusul cu Formula (V) este un compus cu Formula (V-B-i):



(V-B-i).

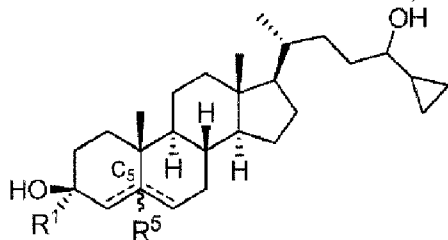
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5 In unele variante de realizare, compusul cu Formula (V) este un compus cu Formula (V-C):



(V-C).

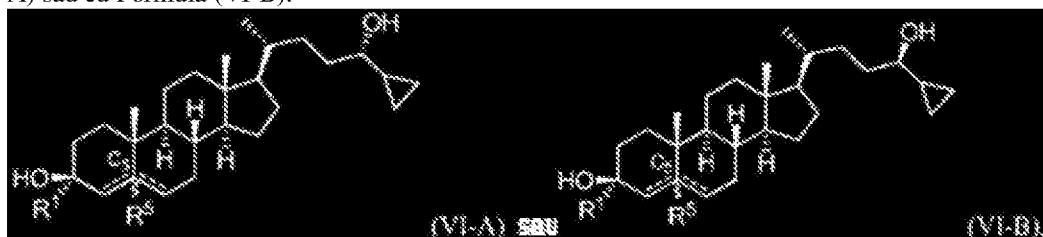
In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (VI):



(VI).

10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (VI-A) sau cu Formula (VI-B):

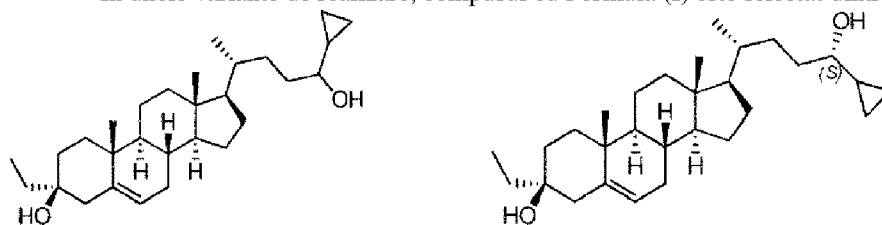


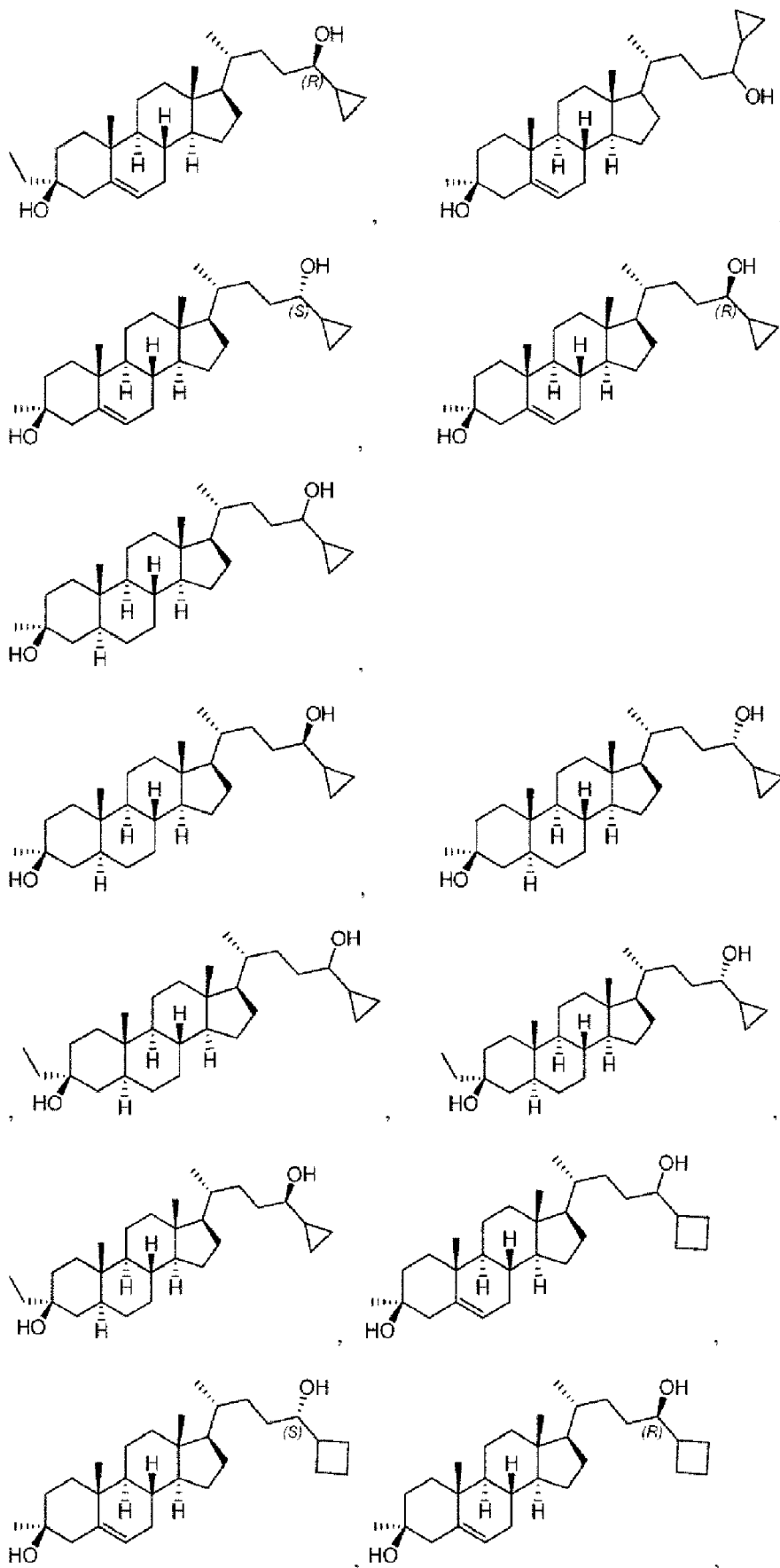
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

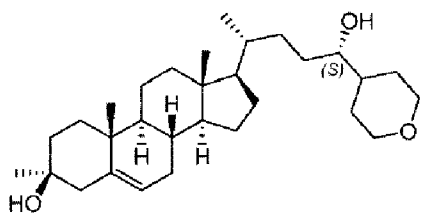
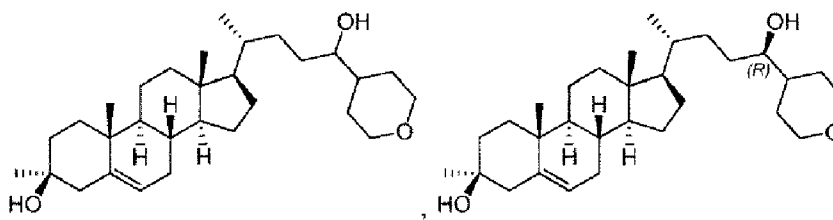
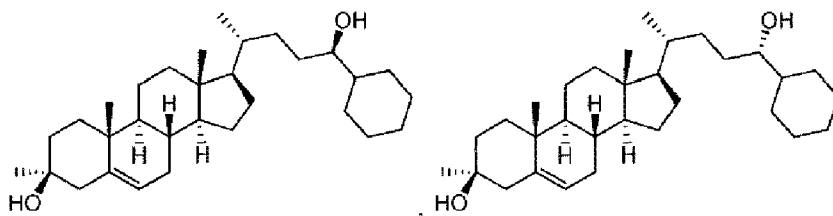
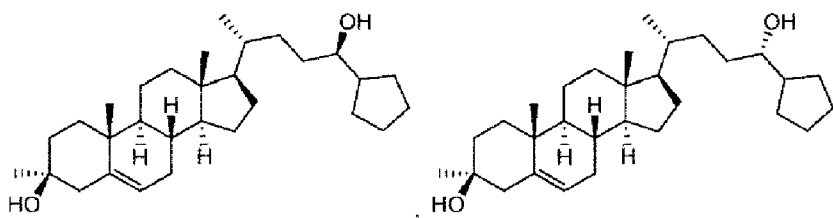
15 In unele variante de realizare, R^1 este metil, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, etil sau izopropil. In unele variante de realizare, R^1 este metil, etil sau izopropil. In unele variante de realizare, R^1 este metil. In unele variante de realizare, R^1 este etil.

20 In unele cazuri conform compușilor descriși cu Formula (I), în care compusul are Formula (VI-A) sau (VI-B), R^1 este C_{1-6} alchil. In unele variante de realizare, R^1 este metil (de ex., $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ sau $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), etil sau izopropil. In unele variante de realizare, R^1 este metil, etil sau izopropil. In unele variante de realizare, R^1 este metil (de ex., $-\text{CH}_3$). In unele variante de realizare, R^1 este etil (de ex., $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat dintre:

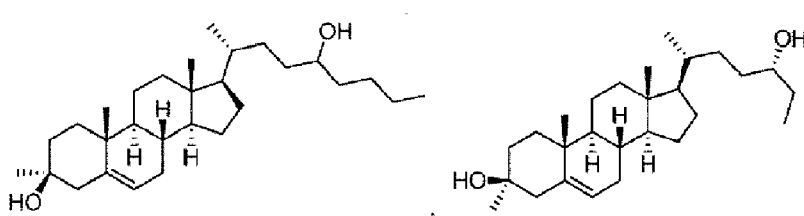
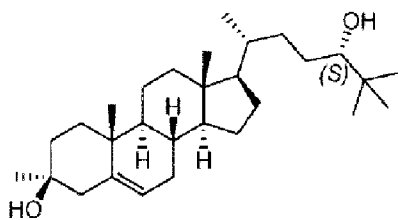
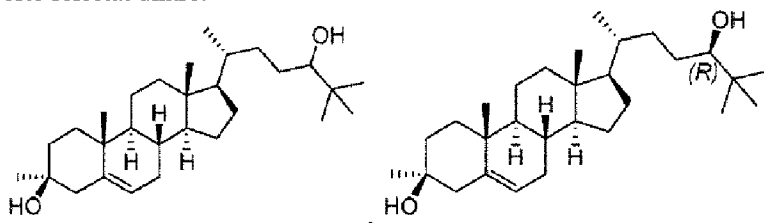


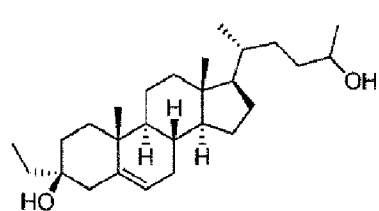
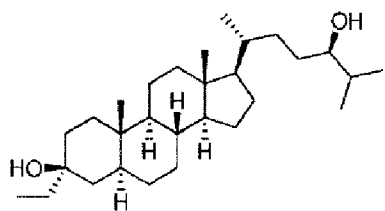
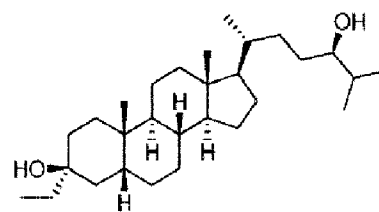
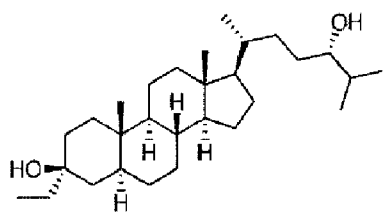
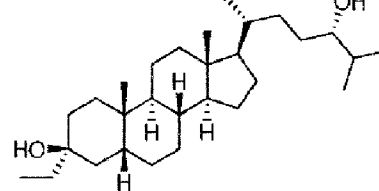
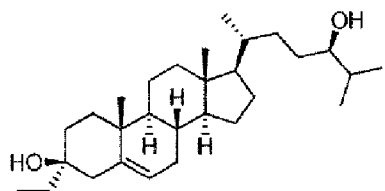
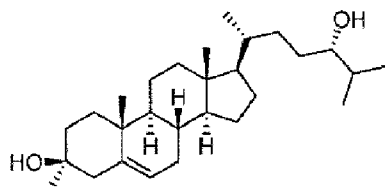
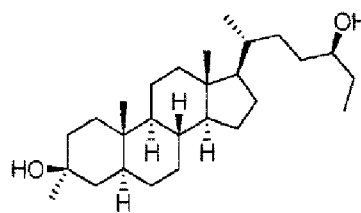
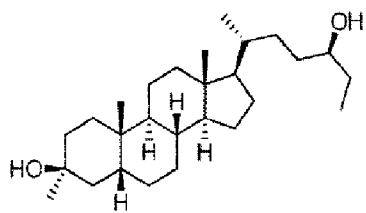
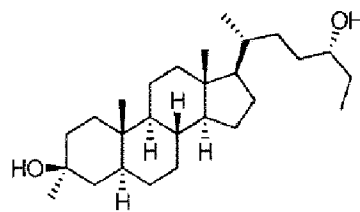
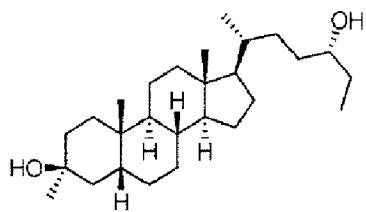
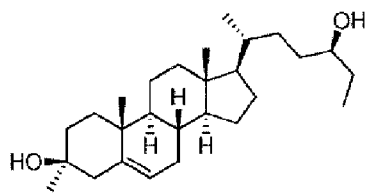


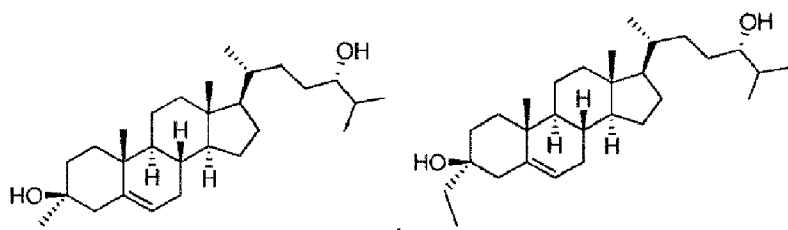
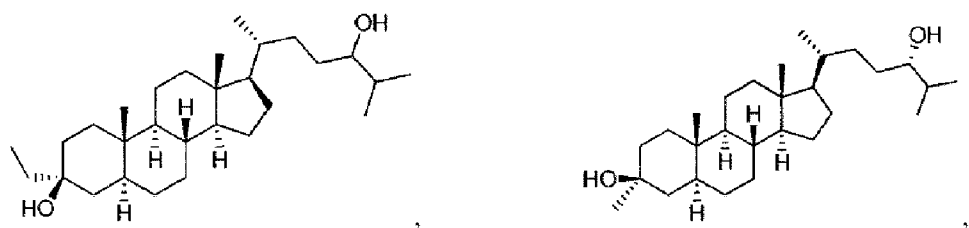
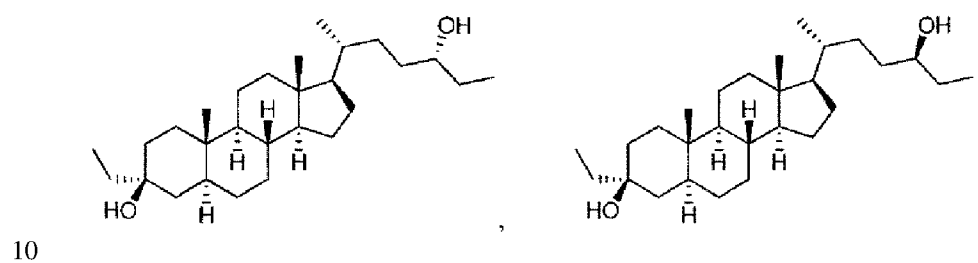
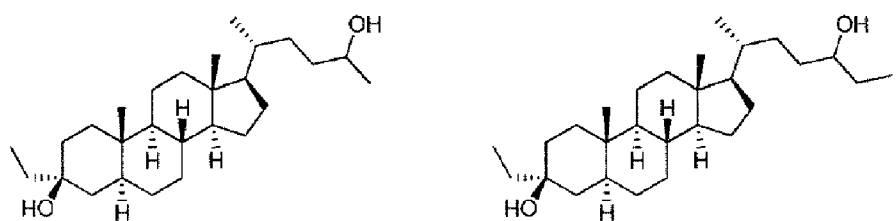
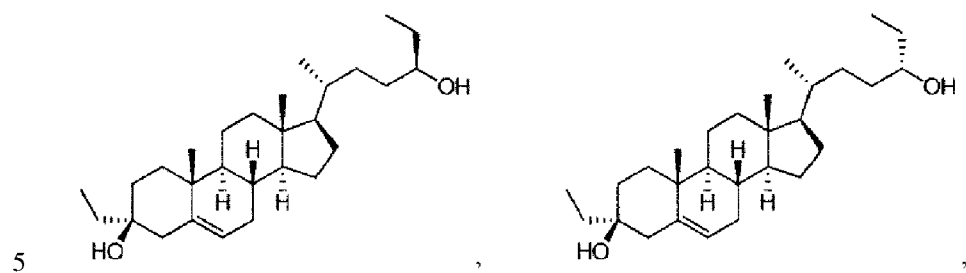
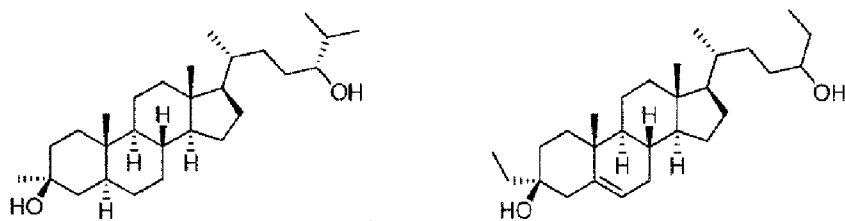
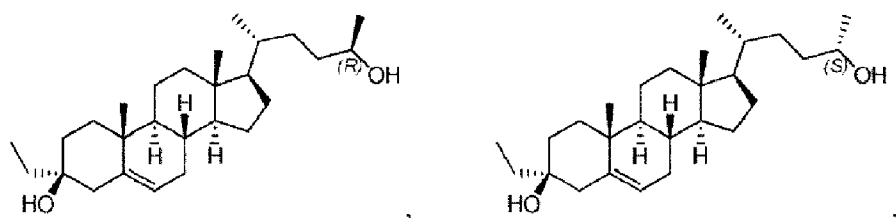


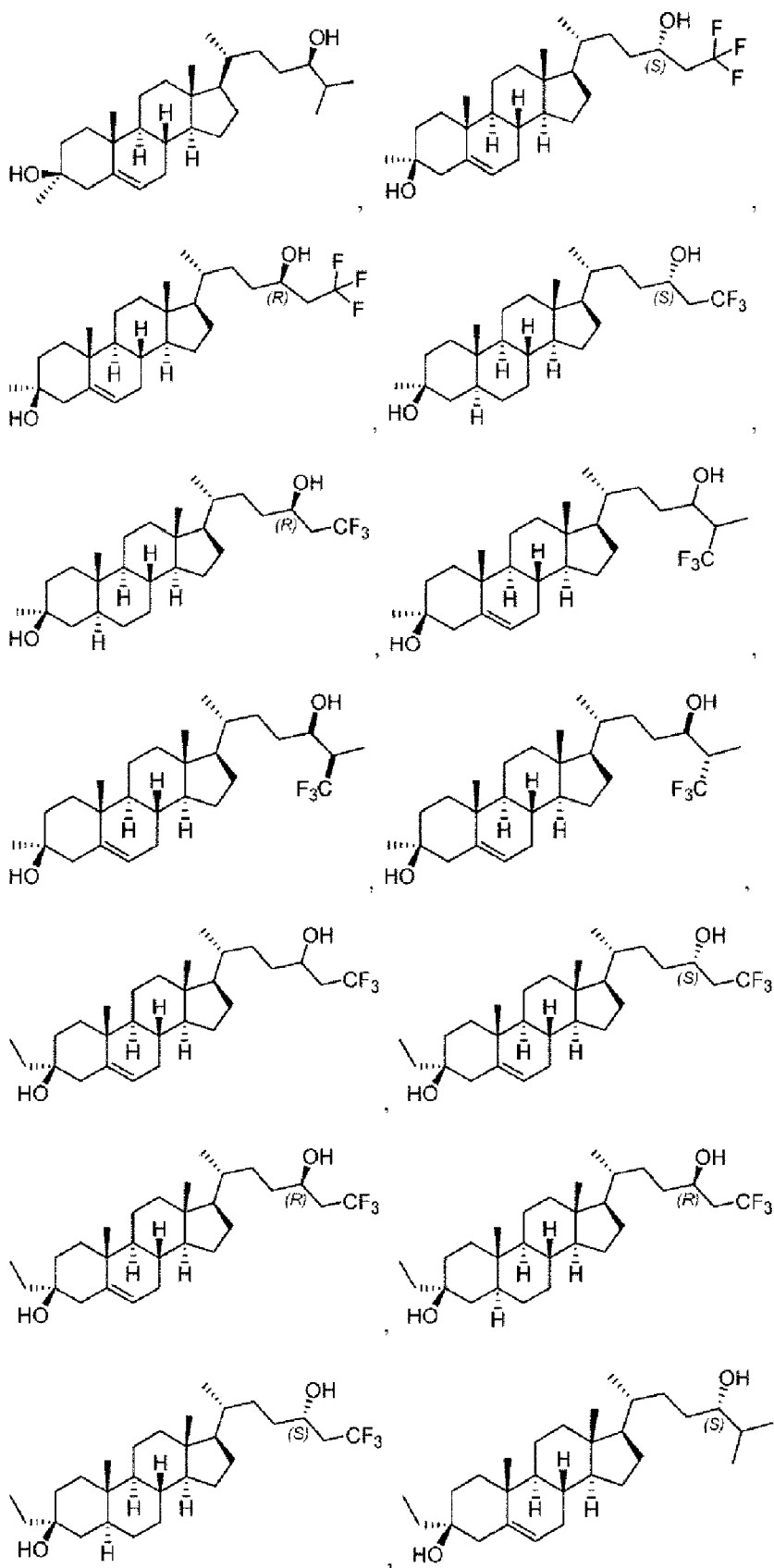
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

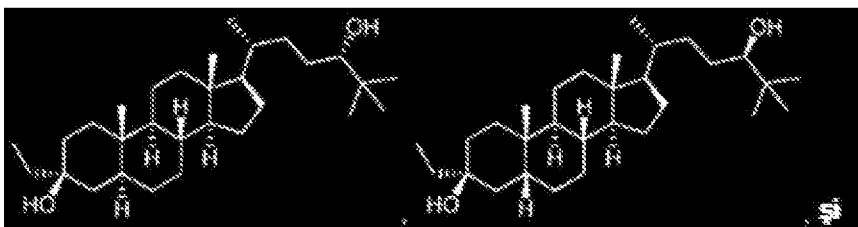
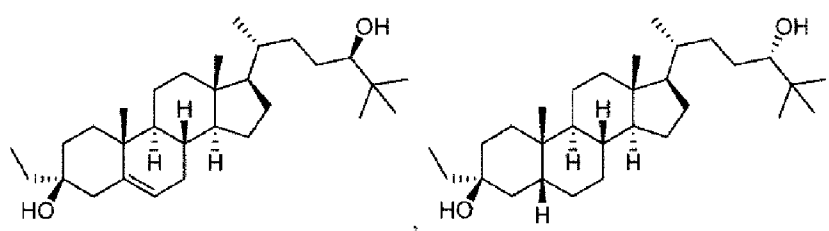
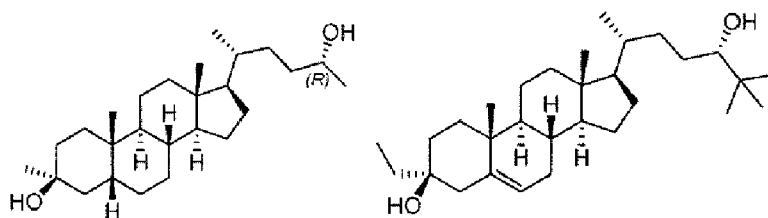
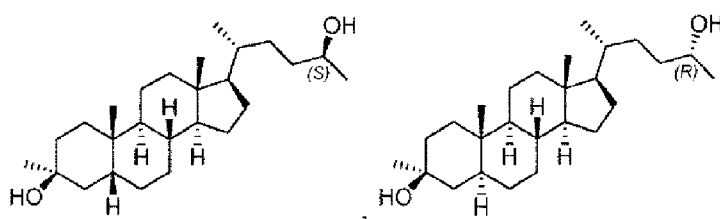
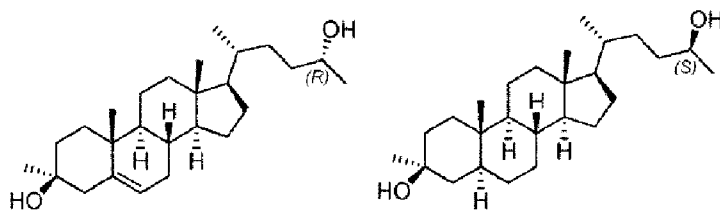
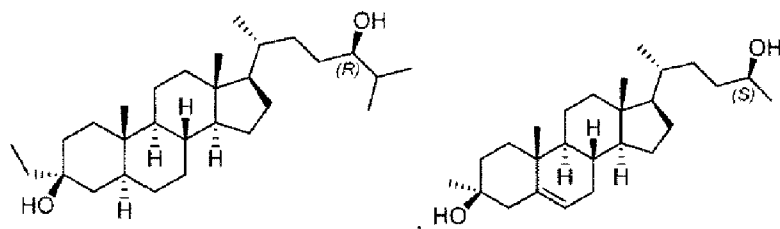
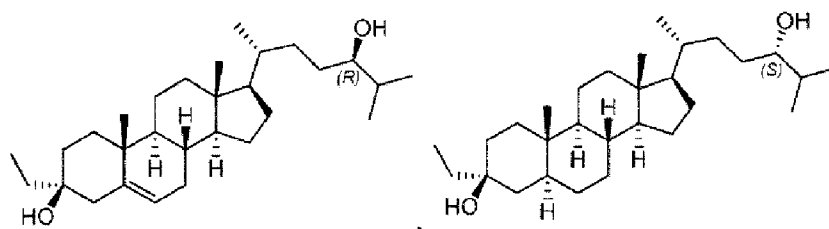
In unele cazuri, conform compuşilor descrişi cu Formula (I), compusul cu Formula (I) este selectat dintre:

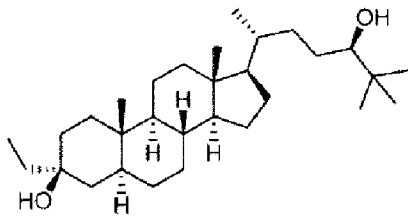












sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

5 Într-un aspect, aici este prezentată o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus descris aici (*de ex.*, un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia) și un purtător acceptabil farmaceutic.

10 Într-un aspect, aici sunt furnizați compușii din invenție pentru utilizare într-o metodă de inducere a sedării sau anesteziei, care cuprinde administrarea la un subiect a unei cantități eficiente de compus din invenție (*de ex.*, un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia), sau de o compoziție farmaceutică a acestuia.

15 Într-un aspect, aici sunt furnizați compușii din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei tulburări descrise aici, care cuprinde administrarea la un subiect, care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente de un compus din invenție (*de ex.*, un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia), sau de o compoziție farmaceutică a acestuia.

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

În unele variante de realizare, tulburarea este boala inflamatorie intestinală.

În unele variante de realizare, tulburarea este cancer, diabet sau o tulburare de sinteză a sterolului.

25 Într-un aspect, aici sunt furnizați compușii din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei afecțiuni legate de CNS, care cuprinde administrarea la un subiect, care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente de un compus din invenție (*de ex.*, un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia) sau de o compoziție farmaceutică a acestuia. În unele variante de realizare, afecțiunea legată de CNS este o tulburare de ajustare, tulburare de anxietate (incluzând tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres posttraumatic și fobie socială), tulburare cognitivă (incluzând boala Alzheimer și alte forme de demență), tulburare disociativă, tulburare de alimentație, tulburare de dispoziție (incluzând depresie (*de ex.*, depresie postpartum), tulburare bipolară, tulburare distimică, suiciditate), schizofrenie sau altă tulburare psihotică (incluzând tulburare schizoafectivă), tulburare de somn (incluzând insomnie), tulburare legată de consumul de substanțe, tulburare de personalitate (incluzând tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă), tulburări din spectrul autismului (incluzând pe cele care implică mutații la grupul de proteine Shank (*de ex.*, Shank3)), tulburare de neurodezvoltare (incluzând sindromul Rett, complex de scleroză tuberoasă), scleroză multiplă, tulburări de sinteză a sterolului, durere (incluzând durere acută și cronică), encefalopatie secundară datorată unei afecțiuni medicale (incluzând encefalopatie hepatică și encefalită anti-receptor NMDA), tulburări convulsive (incluzând status epilepticus și forme monogene de epilepsie, cum ar fi boala Dravet), accident vascular cerebral, leziuni cerebrale traumatiche, tulburări de mișcare (incluzând boala Huntington și boala Parkinson), tulburări de vedere, pierderea auzului, și tinitus.

În unele variante de realizare, tulburarea este tulburare de sinteză a sterolilor.

45 Alte obiecte și avantaje vor deveni evidente specialiștilor în domeniu, luând în considerare următoarele descriere detaliată, exemple, și revendicări.

Definiții

Definiții chimice

50 Definițiile grupurilor funcționale specifice și ale termenilor chimici sunt descrise mai detaliat mai jos. Elementele chimice sunt identificate în conformitate cu Tabelul periodic al elementelor, versiunea CAS. *Manual de chimie și fizică*, a 75^a Ed., coperta interioară, și grupările funcționale specifice sunt definite, în general, așa cum este descris aici. În plus, principiile generale ale chimiei organice, precum și fragmentele funcționale specifice și reactivitatea, sunt descrise în Thomas Sorrell, *Chimie organică*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith și

March, Advanced Organic Chemistry din March, ediția a 5-a, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; și Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, Ediția a 3-a, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

5 Compușii descriși aici pot cuprinde unu sau mai mulți centri asimetrici și, prin urmare, pot exista în diferite forme izomerice, *de ex.*, enantiomeri și/sau diastereomeri. De exemplu, compușii descriși aici pot fi sub forma unui enantiomer, diastereomer sau izomer geometric individual, sau pot fi sub forma unui amestec de stereoisomeri, incluzând amestecuri racemice și amestecuri îmbogățite în unu sau mai mulți stereoisomeri. Izomerii pot fi izolați din amestecuri
10 prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu, incluzând cromatografie de lichid de înaltă presiune chirală (HPLC) și formarea și cristalizarea sărurilor chirale; sau izomerii preferați pot fi preparați prin sinteze asimetrice. Vezi, de ex., Jacques și colab., Enantiomeri, Racemați și Rezoluții (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen și colab., Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, Stereochimia compușilor de carbon (McGraw-Hill, NY, 1962); și Wilen, Tabele de agenți de rezoluție, și rezoluții optice p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre
15 Dame, IN 1972). Invenția cuprinde suplimentar compuși descriși aici sub formă de izomeri individuali substanțial lipsiți de alți izomeri și, în mod alternativ, sub formă de amestecuri de diferiți izomeri, cu condiția ca aceștia să intre în sfera de întindere a revendicării 1.

Compusul descris aici poate cuprinde, de asemenea, una sau mai multe substituții izotopice. De exemplu, H poate fi sub orice formă izotopică, incluzând ^1H , ^2H (D sau deuteriu) și ^3H (T sau tritium); C poate fi sub orice formă izotopică, incluzând ^{12}C , ^{13}C și ^{14}C ; O poate fi sub orice formă izotopică, incluzând ^{16}O și ^{18}O ; și altele asemenea.

Atunci când este indicat un interval de valori, se intenționează ca acesta să cuprindă fiecare valoare și subinterval din cadrul intervalului. De exemplu, se intenționează ca " C_{1-6} alchil" să cuprindă, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_4
25 C_4 , C_{4-5} , și C_{5-6} alchil.

Se intenționează ca următorii termeni să aibă semnificațiile prezentate mai jos, și sunt utili pentru înțelegerea descrierii și scopul dorit al prezentei invenții. Atunci când este descrisă invenția, care poate include compuși, compoziții farmaceutice care conțin astfel de compuși și
30 metode de utilizare a acestor compuși și compoziții, următorii termeni, dacă sunt prezenți, au următoarele semnificații, cu excepția cazului în care se indică altfel. De asemenea, trebuie înțeles că, atunci când este descris aici, oricare dintre fragmentele definite mai jos poate fi substituit cu o varietate de substituenți, și că definițiile respective se intenționează să includă astfel de fragmente substituite în sfera lor de întindere, așa cum este prezentat mai jos. Cu excepția cazului în care se
35 prevede altfel, termenul "substituit" trebuie definit așa cum este prezentat mai jos. Ar trebui înțeles în plus că termenii "grupări" și "radicali" pot fi considerați interschimbabili atunci când sunt folosiți aici. Articolele "o" și "un" pot fi utilizate aici pentru a se referi la unu sau la mai multe (*adică* cel puțin unu) dintre obiectele gramaticale ale articolului. Cu titlu de ex., "un analog" înseamnă un analog sau mai mult decât un analog.

40 "Alifatic" se referă la o grupare alchil, alchenil, alchinel sau carbociclic, așa cum este definit aici.

"Alchil" se referă la un radical al unei grupări de hidrocarbură saturată cu catenă liniară sau ramificată, care are de la 1 până la 20 atomi de carbon (" C_{1-20} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 12 atomi de carbon (" C_{1-12} alchil"). În unele variante de
45 realizare, o grupare alchil are 1 până la 10 atomi de carbon (" C_{1-10} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 9 atomi de carbon (" C_{1-9} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 8 atomi de carbon (" C_{1-8} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 7 atomi de carbon (" C_{1-7} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 6 atomi de carbon (" C_{1-6} alchil", denumit, de asemenea,
50 aici "alchil inferior"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 5 atomi de carbon (" C_{1-5} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 4 atomi de carbon (" C_{1-4} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 3 atomi de carbon (" C_{1-3} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 până la 2 atomi de carbon (" C_{1-2} alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 1 atom de carbon (" C_1 alchil"). În unele variante de realizare, o grupare alchil are 2 până la 6 atomi de carbon (" C_{2-6} alchil"). Exemple de grupări C_{1-6} alchil includ metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), izopropil (C_3), n-butil (C_4), terț-butil (C_4), sec-butil (C_4), izo-butil (C_4), n-pentil (C_5), 3-pentanil (C_5), amil (C_5), neopentil (C_5), 3-metil-2-butanil (C_5), amil terțiar (C_5), și n-hexil (C_6). Exemple suplimentare de grupări alchil includ n-heptil (C_7), n-octil (C_8), și altele asemenea. Cu excepția cazului în care se
60 specifică altfel, fiecare caz al unei grupări alchil este, în mod independent, opțional substituită, *adică* nesubstituită (un "alchil nesubstituit") sau substituită (un "alchil substituit") cu

unu sau mai mulți substituenți; *de ex.*, în unele cazuri de la 1 până la 5 substituenți, 1 până la 3 substituenți, sau 1 substituent. În anumite variante de realizare, gruparea alchil este C₁₋₁₀ alchil nesubstituit (*de ex.*, -CH₃). În anumite variante de realizare, gruparea alchil este C₁₋₁₀ alchil substituit. Abrevierile frecvente ale alchilului includ Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃) sau i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

Așa cum este utilizat aici, "alchilenă", "alchenilenă" și "alchinilenă" se referă la un radical divalent al unei grupări alchil, alchenil și, respectiv, alchinil. Atunci când este furnizat un interval sau un număr de atomi de carbon pentru o anumită grupare "alchilenă", "alchenilenă" și "alchinilenă", se înțelege că intervalul sau numărul se referă la intervalul sau numărul de atomi de carbon din lanțul bivalent liniar de carbon. Grupările "alchilenă", "alchenilenă" și "alchinilenă" pot fi substituite sau nesubstituite cu unu sau mai mulți substituenți, așa cum este descris aici.

"Alchilenă" se referă la o grupare alchil, în care doi atomi de hidrogen sunt eliminați pentru a furniza un radical divalent, și care poate fi substituită sau nesubstituită. Grupările alchilenă nesubstituite includ, dar nu sunt limitate la, metilenă (-CH₂-), etilenă (-CH₂CH₂-), propilenă (-CH₂CH₂CH₂-), butilenă (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), pentilenă (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), hexilenă (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), și altele asemenea. Grupări alchilenă substituite exemplificatoare, *de ex.*, substituite cu una sau mai multe grupări alchil (metil), includ, dar nu sunt limitate la, metilenă substituită (-CH(CH₃)-, (-C(CH₃)₂-), etilenă substituită (-CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-), propilenă substituită (-CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-), și altele asemenea.

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

"Alchenilenă" se referă la o grupare alchenil în care doi atomi de hidrogen sunt eliminați pentru a furniza un radical divalent, și care poate fi substituită sau nesubstituită. Grupări alchenilenă divalente nesubstituite exemplificatoare includ, dar nu sunt limitate la, etenilenă (-CH=CH-) și propenilenă (*de ex.*, -CH=CHCH₂-, -CH₂-CH=CH-). Exemple de grupări alchenilenă substituită, *de ex.*, substituită cu una sau mai multe grupări alchil (metil), includ, dar nu sunt limitate la, etilenă substituită (-C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-), propilenă substituită (*de ex.*, -C(CH₃)=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH=CHCH(CH₃)-, -CH=CHC(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-C(CH₃)=CH-, -CH₂-CH=C(CH₃)-), și altele asemenea.

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

grupare alchinil are 2 până la 8 atomi de carbon ("C₂₋₈ alchinil"). In unele variante de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 7 atomi de carbon ("C₂₋₇ alchinil"). In unele variante de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 6 atomi de carbon ("C₂₋₆ alchinil"). In unele variante de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 5 atomi de carbon ("C₂₋₅ alchinil"). In unele variante de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 4 atomi de carbon ("C₂₋₄ alchinil"). In unele variante de realizare, o grupare alchinil are 2 până la 3 atomi de carbon ("C₂₋₃ alchinil"). In unele variante de realizare, o grupare alchinil are 2 atomi de carbon ("C₂ alchinil"). Una sau mai multe triple legături carbon-carbon pot fi interne (cum ar fi în 2-butilin) sau de capăt (cum ar fi în 1-butilin). Exemple de grupări C₂₋₄ alchinil includ, fără limitare, etinil (C₂), 1-propinil (C₃), 2-propinil (C₃), 1-butilin (C₄), 2-butilin (C₄), și altele asemenea. Exemple de grupări C₂₋₆ alchenil includ grupările C₂₋₄ alchinil menționate anterior, precum și pentinil (C₅), hexinil (C₆), și altele asemenea. Exemple suplimentare de alchinil includ heptinil (C₇), octinil (C₈), și altele asemenea. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări alchinil este, în mod independent, opțional substituită, *adică*, nesubstituită (un "alchinil nesubstituit") sau substituită (un "alchinil substituit") cu unu sau mai mulți substituenți; *de ex.*, în unele cazuri, de la 1 până la 5 substituenți, 1 până la 3 substituenți sau 1 substituent. În anumite variante de realizare, gruparea alchinil este C₂₋₁₀ alchinil nesubstituit. In anumite variante de realizare, gruparea alchinil este C₂₋₁₀ alchinil substituit.

"Alchinilenă" se referă la o grupare alchinil liniară, în care doi atomi de hidrogen sunt eliminați pentru a furniza un radical divalent, și care poate fi substituită sau nesubstituită. Exemple de grupări alchinilenă divalente includ, dar nu sunt limitate la, etinilenă substituită sau nesubstituită, propinilenă substituită sau nesubstituită, și altele asemenea.

Termenul "heteroalchil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchil, așa cum este definit aici, care cuprinde în plus 1 sau mai mulți (*de ex.*, 1, 2, 3 sau 4) heteroatomi (*de ex.*, oxigen, sulf, azot, bor, siliciu, fosfor) în cadrul lanțului părinte, în care unu sau mai mulți heteroatomi sunt inserați între atomii de carbon adiacenți din lanțul de carbon părinte, și/sau unu sau mai mulți heteroatomi sunt inserați între un atom de carbon și molecula părinte, *adică*, între punctul de atașare. În anumite variante de realizare, o grupare heteroalchil se referă la o grupare saturată care are de la 1 până la 10 atomi de carbon și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₁₋₁₀ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 9 atomi de carbon și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₁₋₉ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 8 atomi de carbon și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₁₋₈ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 7 atomi de carbon și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₁₋₇ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare care are 1 până la 6 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 heteroatomi ("heteroC₁₋₆ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 5 atomi de carbon și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₁₋₅ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 4 atomi de carbon și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₁₋₄ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 3 atomi de carbon și 1 heteroatom ("heteroC₁₋₃ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 până la 2 atomi de carbon și 1 heteroatom ("heteroC₁₋₂ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 1 atom de carbon și 1 heteroatom ("heteroC₁ alchil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchil este o grupare saturată care are 2 până la 6 atomi de carbon și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₂₋₆ alchil"). Cu excepția cazului în care se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări heteroalchil este, în mod independent, nesubstituit (un "heteroalchil nesubstituit") sau substituit (un "heteroalchil substituit") cu unu sau mai mulți substituenți. În anumite variante de realizare, gruparea heteroalchil este un heteroC₁₋₁₀ alchil nesubstituit. In anumite variante de realizare, gruparea heteroalchil este un heteroC₁₋₁₀ alchil substituit.

Termenul "heteroalchenil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchenil, așa cum este definit aici, care cuprinde în plus unu sau mai mulți (*de ex.*, 1, 2, 3, sau 4) heteroatomi (*de ex.*, oxigen, sulf, azot, bor, siliciu, fosfor), în care unu sau mai mulți heteroatomi sunt inserați între atomii de carbon adiacenți în lanțul de carbon părinte și/sau unu sau mai mulți heteroatomi sunt inserați între un atom de carbon și molecula părinte, *adică*, între punctul de atașare. În anumite variante de realizare, o grupare heteroalchenil se referă la o grupare care are de la 2 la 10 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₂₋₁₀ alchenil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchenil are 2 până la 9 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₂₋₉ alchenil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchenil are 2 până la 8 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₂₋₈ alchenil"). In unele variante de realizare, o grupare heteroalchenil are 2 până la 7 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₂₋

7 alchenil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchenil are 2 până la 6 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1, 2 sau 3 heteroatomi ("heteroC₂₋₆ alchenil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchenil are 2 până la 5 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₂₋₅ alchenil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchenil are 2 până la 4 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₂₋₄ alchenil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchenil are 2 până la 3 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1 heteroatom ("heteroC₂₋₃ alchenil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchenil are 2 până la 6 atomi de carbon, cel puțin o dublă legătură și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₂₋₆ alchenil"). Cu excepția cazului în care se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări heteroalchenil este, în mod independent, nesubstituit (un "heteroalchenil nesubstituit") sau substituit (un "heteroalchenil substituit") cu unu sau mai mulți substituenți. În anumite variante de realizare, gruparea heteroalchenil este un heteroC₂₋₁₀ alchenil nesubstituit. În anumite variante de realizare, gruparea heteroalchenil este un heteroC₂₋₁₀ alchenil substituit.

Termenul "heteroalchinil", așa cum este utilizat aici, se referă la o grupare alchinil, așa cum este definit aici, care cuprinde în plus unu sau mai mulți (*de ex.*, 1, 2, 3, sau 4) heteroatomi (*de ex.*, oxigen, sulf, azot, bor, siliciu, fosfor), în care unu sau mai mulți heteroatomi sunt inserați între atomii de carbon adiacenți din lanțul de carbon părinte, și/sau unu sau mai mulți heteroatomi sunt inserați între un atom de carbon și molecula părinte, *adică*, între punctul de atașare. În anumite variante de realizare, o grupare heteroalchinil se referă la o grupare care are de la 2 până la 10 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₂₋₁₀ alchinil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchinil are 2 până la 9 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₂₋₉ alchinil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchinil are 2 până la 8 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₂₋₈ alchinil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchinil are 2 până la 7 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi ("heteroC₂₋₇ alchinil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchinil are 2 până la 6 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1, 2 sau 3 heteroatomi ("heteroC₂₋₆ alchinil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchinil are 2 până la 5 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₂₋₅ alchinil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchinil are 2 până la 4 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₂₋₄ alchinil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchinil are 2 până la 3 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1 heteroatom ("heteroC₂₋₃ alchinil"). În unele variante de realizare, o grupare heteroalchinil are 2 până la 6 atomi de carbon, cel puțin o triplă legătură și 1 sau 2 heteroatomi ("heteroC₂₋₆ alchinil"). Cu excepția cazului în care se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări heteroalchinil este, în mod independent, nesubstituit (un "heteroalchinil nesubstituit") sau substituit (un "heteroalchinil substituit") cu unu sau mai mulți substituenți. În anumite variante de realizare, gruparea heteroalchinil este un heteroC₂₋₁₀ alchinil nesubstituit. În anumite variante de realizare, gruparea heteroalchinil este un heteroC₂₋₁₀ alchinil substituit.

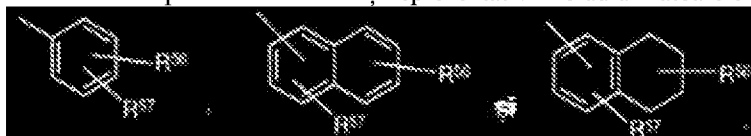
Așa cum este utilizat aici, "alchilenă", "alchenilenă", "alchinilenă", "heteroalchilenă", "heteroalchenilenă" și "heteroalchinilenă" se referă la un radical divalent al unei grupări alchil, alchenil, alchinil, heteroalchil, heteroalchenil și, respectiv, heteroalchinil. Atunci când este furnizat un interval sau un număr de atomi de carbon pentru o anumită grupare "alchilenă", "alchenilenă", "alchinilenă", "heteroalchilenă", "heteroalchenilenă" sau "heteroalchinilenă", se înțelege că intervalul sau numărul se referă la intervalul sau numărul de atomi de carbon din lanțul bivalent liniar de carbon. Grupările "alchilenă", "alchenilenă", "alchinilenă", "heteroalchilenă", "heteroalchenilenă" și "heteroalchinilenă" pot fi substituite sau nesubstituite cu unu sau mai mulți substituenți, așa cum este descris aici.

"Aril" se referă la un radical al unui sistem aromatic $4n + 2$ ciclic monociclic sau policiclic (*de ex.*, biciclic sau triciclic) (*de ex.*, care are 6, 10 sau 14 electroni π împărțiți într-o rețea ciclică) care are 6-14 atomi de carbon în ciclu și zero heteroatomi prevăzuți în sistemul ciclic aromatic ("C₆₋₁₄ aril"). În unele variante de realizare, o grupare aril are șase atomi de carbon în ciclu ("C₆ aril"; *de ex.*, fenil). În unele variante de realizare, o grupare aril are zece atomi de carbon în ciclu ("C₁₀ aril"; *de ex.*, naftil, cum ar fi 1-naftil și 2-naftil). În unele variante de realizare, o grupare aril are paisprezece atomi de carbon în ciclu ("C₁₄ aril"; *de ex.*, antracil). "Aril" include, de asemenea, sisteme ciclice, în care ciclul aril, așa cum a fost definit mai sus, este fuzionat cu una sau mai multe grupări carbociclic sau heterociclic, în care radicalul sau punctul de atașare se află pe ciclul aril și, în astfel de cazuri, numărul atomilor de carbon continuă să indice numărul de atomi de carbon din sistemul ciclic aril. Grupările aril tipice includ, dar nu sunt limitate la, grupări derivate din aceantrilenă, acenaftilenă, acefenanttrilenă, antracen, azulenă, benzen, crisen, coronen,

fluoranten, fluoren, hexacen, hexafen, hexalen, as-indacen, s-indacen, indan, indenă, naftalină, octacenă, octafenă, octalenă, ovalenă, penta-2,4-dienă, pentacenă, pentalenă, pentafenă, perilenă, fenalenă, fenantrenă, picenă, pleiadenă, pirenă, pirantrenă, rubicenă, trifenilenă și trinaftalenă. În special, grupările aril includ fenil, naftil, indenil și tetrahidronaftil. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări aril este, în mod independent, opțional substituită, *adică*, nesubstituită (un "aril nesubstituit") sau substituită (un "aril substituit") cu unu sau mai mulți substituenți. În anumite variante de realizare, gruparea aril este C₆₋₁₄ aril nesubstituit. În anumite variante de realizare, gruparea aril este C₆₋₁₄ aril substituit.

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

Exemple de aril substituiți reprezentativi includ următoarele



în care unul dintre R⁵⁶ și R⁵⁷ poate fi hidrogen, și cel puțin unul dintre R⁵⁶ și R⁵⁷ este selectat fiecare, în mod independent, dintre C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ haloalchil, heterocicil cu 4-10 membri, alcanolil, C₁-C₈ alcoxi, heteroariloxi, alchil amino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalchil COOaril, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alchil, SOalchil, SO₂alchil, Saril, SOaril, SO₂aril; sau R⁵⁶ și R⁵⁷ pot fi alăturate pentru a forma un ciclu ciclic (saturat sau nesaturat) cu de la 5 până la 8 atomi, care conține, opțional, unu sau mai mulți heteroatomi selectați din grupul N, O sau S. R⁶⁰ și R⁶¹ sunt, în mod independent, hidrogen, C₁-C₈ alchil, C₁-C₄haloalchil, C₃-C₁₀ cicloalchil, heterocicil cu 4-10 membri, C₆-C₁₀ aril, C₆-C₁₀ aril substituit, heteroaril cu 5-10 membri, sau heteroaril substituit cu 5-10 membri.

"Aril fuzionat" se referă la un aril care are doi dintre atomii de carbon din cilu în comun cu un al doilea ciclu aril sau heteroaril sau cu un ciclu carbocicil sau heterocicil.

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

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

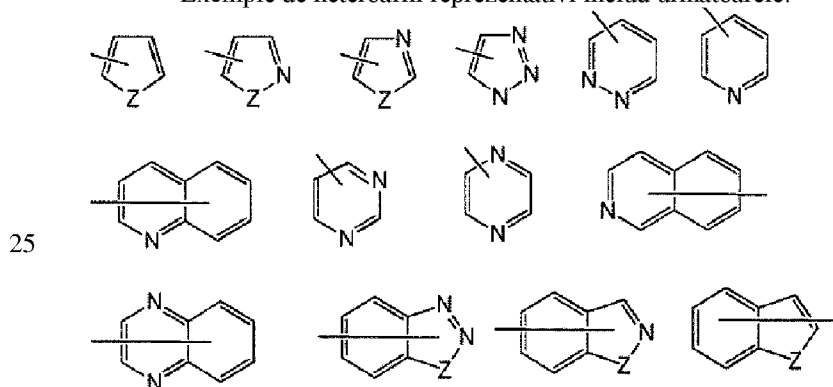
În unele variante de realizare, o grupare heteroaril este un sistem ciclic aromatic cu 5-10 membri, care are atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi în ciclu furnizați în sistemul ciclic aromatic, în care fiecare heteroatom este selectat, în mod independent, dintre azot, oxigen și sulf („5- Heteroaril cu 10 membri "). În unele variante de realizare, o grupare heteroaril este un sistem ciclic aromatic cu 5-8 membri care are atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi în ciclu furnizați în sistemul ciclic aromatic, în care fiecare heteroatom este selectat, în mod independent, dintre azot, oxigen și sulf ("Heteroaril cu 5-8 membri"). În unele variante de realizare, o grupare heteroaril este un sistem ciclic aromatic cu 5-6 membri, care are atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi în ciclu furnizați în sistemul ciclic aromatic, în care fiecare heteroatom este selectat, în mod independent, dintre azot, oxigen și sulf ("Heteroaril cu 5-6 membri"). În unele variante de realizare, heteroarilul cu 5-6 membri are 1-3 heteroatomi în ciclu selectați dintre azot, oxigen și sulf. În unele variante de realizare, heteroarilul cu 5-6 membri are 1-2 heteroatomi în ciclu selectați dintre azot, oxigen și sulf. În unele variante de realizare, heteroarilul cu 5-6 membri are 1 heteroatom în ciclu selectat dintre azot, oxigen și sulf. Cu excepția cazului în care se specifică

altfel, fiecare caz al unei grupări heteroaril este, în mod independent, opțional substituită, *adică*, nesubstituită (un "heteroaril nesubstituit") sau substituită (un "heteroaril substituit") cu unu sau mai mulți substituenți. În anumite variante de realizare, gruparea heteroaril este heteroaril nesubstituit cu 5-14 membri. În anumite variante de realizare, gruparea heteroaril este heteroaril substituit cu

5 5-14 membri.

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

Exemple de heteroarili reprezentativi includ următoarele:



30 în care fiecare Z este selectat dintre carbonil, N, NR⁶⁵, O și S; și R⁶⁵ este, în mod independent, hidrogen, C₁-C₈ alchil, C₃-C₁₀ cicloalchil, heterociclic cu 4-10 membri, C₆-C₁₀ aril și heteroaril cu 5-10 membri.

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

"Carbociclic" sau "carbociclic" se referă la un radical al unei grupări de hidrocarbură ciclice nearomate, care are de la 3 până la 10 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₁₀ carbociclic"), și zero heteroatomi în sistemul ciclic nearomatic. În unele variante de realizare, o grupare carbociclic are 3 până la 8 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₈ carbociclic"). În unele variante de realizare, o grupare carbociclic are 3 până la 6 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₆ carbociclic"). În unele variante de realizare, o grupare carbociclic are 3 până la 6 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₆ carbociclic"). În unele variante de realizare, o grupare carbociclic are 5 până la 10 atomi de carbon în ciclu ("C₅₋₁₀ carbociclic"). Grupările C₃₋₆ carbociclic exemplificatoare includ, fără limitare, ciclopropil (C₃), ciclopropenil (C₃), ciclobutil (C₄), ciclobutenil (C₄), ciclopentil (C₅), ciclopentenil (C₅), ciclohexil (C₆), ciclohexenil (C₆), ciclohexadienil (C₆), și altele asemenea. Grupările C₃₋₈ carbociclic exemplificatoare includ, fără limitare, grupări C₃₋₆ carbociclic menționate anterior, precum și cicloheptil (C₇), cicloheptenil (C₇), cicloheptadienil (C₇), cicloheptatrienil (C₇), ciclooctil (C₈), ciclooctenil (C₈), biciclo[2.2.1]heptanil (C₇), biciclo[2.2.2]octanil (C₈), și altele asemenea. Grupările C₃₋₁₀ carbociclic exemplificatoare includ, fără limitare, grupări C₃₋₈ carbociclic menționate anterior, precum și ciclononil (C₉), ciclononenil (C₉), ciclodecil (C₁₀), ciclodecenil (C₁₀), octahidro-1H-indenil (C₉), decahidronaftalenil (C₁₀), spiro[4.5]decanil (C₁₀), și altele asemenea. După cum ilustrează exemplele de mai sus, în anumite variante de realizare, gruparea carbociclic este, fie monociclică ("carbociclic monociclic"), fie conține un sistem ciclic fuzionat, cu punte sau spiro, cum ar fi un sistem biciclic ("carbociclic biciclic"), și poate fi saturată sau poate fi parțial nesaturată. "Carbociclic" include, de asemenea, sisteme ciclice în care ciclul carbociclic, așa cum a fost definit mai sus, este fuzionat cu una sau mai multe grupări aril sau heteroaril în care

punctul de atașare este pe ciclul carbociclic și, în astfel de cazuri, numărul de atomi de carbon continuă să indice numărul de atomi de carbon din sistemul ciclic carbociclic. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări carbociclic este, în mod independent, opțional substituită, *adică*, nesubstituită (un "carbociclic nesubstituit") sau substituită (un "carbociclic substituit") cu unu sau mai mulți substituenți. În anumite variante de realizare, gruparea carbociclic este C₃₋₁₀ carbociclic nesubstituit. În anumite variante de realizare, gruparea carbociclic este un C₃₋₁₀ carbociclic substituit.

În unele variante de realizare, "carbociclic" este o grupare carbociclic monociclică, saturată, care are de la 3 până la 10 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₁₀ cicloalchil"). În unele variante de realizare, o grupare cicloalchil are 3 până la 8 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₈ cicloalchil"). În unele variante de realizare, o grupare cicloalchil are 3 până la 6 atomi de carbon în ciclu ("C₃₋₆ cicloalchil"). În unele variante de realizare, o grupare cicloalchil are 5 până la 6 atomi de carbon în ciclu ("C₅₋₆ cicloalchil"). În unele variante de realizare, o grupare cicloalchil are 5 până la 10 atomi de carbon în ciclu ("C₅₋₁₀ cicloalchil"). Grupările C₅₋₆ cicloalchil exemplificatoare includ ciclopentil (C₅) și ciclohexil (C₆). Grupările C₃₋₆ cicloalchil exemplificatoare includ grupările C₅₋₆ cicloalchil menționate anterior, precum și ciclopropil (C₃) și ciclobutil (C₄). Grupările C₃₋₈ cicloalchil exemplificatoare includ grupările C₃₋₆ cicloalchil menționate anterior, precum și cicloheptil (C₇) și ciclooctil (C₈). Cu excepția cazului în care se specifică altfel, fiecare caz al unei grupări cicloalchil este, în mod independent, nesubstituită (un "cicloalchil nesubstituit") sau substituită (un "cicloalchil substituit") cu unu sau mai mulți substituenți. În anumite variante de realizare, gruparea cicloalchil este C₃₋₁₀ cicloalchil nesubstituit. În anumite variante de realizare, gruparea cicloalchil este C₃₋₁₀ cicloalchil substituit.

"Heterociclic" sau "heterociclic" se referă la un radical al unui sistem ciclic nearomatic cu 3 până la 10 membri, care are atomi de carbon în ciclu și 1 până la 4 heteroatomi în ciclu, în care fiecare heteroatom este selectat, în mod independent, dintre azot, oxigen, sulf, bor, fosfor și siliciu ("heterociclic cu 3-10 membri"). În grupările heterociclic care conțin unu sau mai mulți atomi de azot, punctul de atașare poate fi un atom de carbon sau azot, așa cum permite valența. O grupare heterociclic poate fi, fie monociclică ("heterociclic monociclic"), fie un sistem ciclic fuzionat, cu punte sau spiro, cum ar fi un sistem biciclic ("heterociclic biciclic"), și poate fi saturată sau poate fi parțial nesaturată. Sistemele ciclice biciclice heterociclic pot include unu sau mai mulți heteroatomi în unul sau în ambele cicluri. "Heterociclic" include, de asemenea, sisteme ciclice, în care ciclul heterociclic, așa cum a fost definit mai sus, este fuzionat cu una sau mai multe grupări carbociclic în care punctul de atașare este, fie pe ciclul carbociclic, fie pe heterociclic, sau sisteme ciclice în care ciclul heterociclic, așa cum a fost definit mai sus, este fuzionat cu una sau mai multe grupări aril sau heteroaril, în care punctul de atașare este pe ciclul heterociclic și, în astfel de cazuri, numărul de membri ai ciclului continuă să indice numărul de membri ai ciclului din sistemul ciclic heterociclic. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, fiecare caz de heterociclic este, în mod independent, opțional substituit, *adică* nesubstituit (un "heterociclic nesubstituit") sau substituit (un "heterociclic substituit") cu unu sau mai mulți substituenți. În anumite variante de realizare, gruparea heterociclic este heterociclic cu 3-10 membri nesubstituit. În anumite variante de realizare, gruparea heterociclic este heterociclic cu 3-10 membri substituit.

În unele variante de realizare, o grupare heterociclic este un sistem ciclic nearomatic cu 5-10 membri, care are atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi în ciclu, în care fiecare heteroatom este selectat, în mod independent, dintre azot, oxigen, sulf, bor, fosfor și siliciu ("Heterociclic cu 5-10 membri"). În unele variante de realizare, o grupare heterociclic este un sistem ciclic nearomatic cu 5-8 membri care are atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi în ciclu, în care fiecare heteroatom este selectat, în mod independent, dintre azot, oxigen și sulf ("heterociclic cu 5-8 membri"). În unele variante de realizare, o grupare heterociclic este un sistem ciclic nearomatic cu 5-6 membri, care are atomi de carbon în ciclu și 1-4 heteroatomi în ciclu, în care fiecare heteroatom este selectat, în mod independent, dintre azot, oxigen și sulf ("heterociclic cu 5-6 membri"). În unele variante de realizare, heterociclicul cu 5-6 membri are 1-3 heteroatomi în ciclu selectați dintre azot, oxigen și sulf. În unele variante de realizare, heterociclicul cu 5-6 membri are 1-2 heteroatomi în ciclu selectați dintre azot, oxigen și sulf. În unele variante de realizare, heterociclicul cu 5-6 membri are un heteroatom în ciclu selectat dintre azot, oxigen și sulf.

Grupări heterociclic cu 3 membri exemplificatoare care conțin un heteroatom includ, fără limitare, aziridinul, oxiranul, tiorenil. Grupări heterociclic cu 4 membri exemplificatoare care conțin un heteroatom includ, fără limitare, azetidina, oxetani și tetani. Grupări heterociclic cu 5 membri exemplificatoare care conțin un heteroatom includ, fără limitare, tetrahidrofuranul, dihidrofuranul, tetrahidrotiofenil, dihidrotiofenil, pirolidinul, dihidropirolul și pirolul-2,5-dionă. Grupări heterociclic cu 5 membri exemplificatoare care conțin doi heteroatomi includ, fără limitare, dioxolanul, oxasulfuranul, disulfuranul și oxazolidin-2-onă. Grupări heterociclic cu 5 membri exemplificatoare

care conțin trei heteroatomi includ, fără limitare, triazolinil, oxadiazolinil și tiadiazolinil. Grupări heterociclic cu 6 membri exemplificatoare care conțin un heteroatom includ, fără limitare, piperidinil, tetrahidropiranil, dihidropiridinil și tianil. Grupări heterociclic cu 6 membri exemplificatoare care conțin doi heteroatomi includ, fără limitare, piperazinil, morfolinil, ditanianil, dioxanil. Grupări heterociclic cu 6 membri exemplificatoare care conțin doi heteroatomi includ, fără limitare, triazinanil. Grupări heterociclic cu 7 membri exemplificatoare care conțin un heteroatom includ, fără limitare, azepanil, oxepanil și tiepanil. Grupări heterociclic cu 8 membri exemplificatoare care conțin un heteroatom includ, fără limitare, azocanil, oxecanil și tiocanil. Grupări heterociclic cu 5 membri exemplificatoare fuzionate la un ciclu C_6 aril (denumit aici, de asemenea, un ciclu heterociclic 5,6-biciclic) include, fără limitare, indolinil, izoindolinil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotienil, benzoxazolinonil, și altele asemenea. Grupări heterociclic cu 6 membri exemplificatoare fuzionate la un ciclu aril (denumit aici, de asemenea, un ciclu heterociclic 6,6-biciclic) includ, fără limitare, tetrahidrochinolinil, tetrahidroizochinolinil, și altele asemenea.

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

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

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

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

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

"Amino substituit" se referă la o grupare amino cu formula $-N(R^{38})_2$, în care R^{38} este hidrogen, alchil substituit sau nesubstituit, alchenil substituit sau nesubstituit, alchinil substituit sau nesubstituit, carbociclic substituit sau nesubstituit, heterociclic substituit sau nesubstituit, aril substituit sau nesubstituit, heteroaril substituit sau nesubstituit, sau o grupare protectoare pentru amino, în care cel puțin un R^{38} nu este un hidrogen. În anumite variante de realizare, fiecare R^{38} este selectat, în mod independent, dintre hidrogen, C_1-C_8 alchil, C_3-C_8 alchenil, C_3-C_8 alchinil, C_6-C_{10} aril, heteroaril cu 5-10 membri, heterociclic cu 4-10 membri sau C_3-C_{10} cicloalchil; sau C_1 -

C₈ alchil, substituit cu halo sau hidroxi; C₃-C₈ alchenil, substituit cu halo sau hidroxi; C₃-C₈ alchinil, substituit cu halo sau hidroxi, sau -(CH₂)_t(C₆-C₁₀ aril), -(CH₂)_t(heteroaril cu 5-10 membri), -(CH₂)_t(C₃-C₁₁ cicloalchil), sau -(CH₂)_t(Heterocicil cu 4-10 membri), în care t este un număr întreg între 0 și 8, fiecare dintre aceștia este substituit cu C₁-C₄ alchil nesubstituit, halo, C₁-C₄ alcoxi nesubstituit, C₁-C₄ haloalchil nesubstituit, C₁-C₄ hidroxi alchil nesubstituit sau C₁-C₄ haloalcoxi nesubstituit sau hidroxi; sau ambele grupări R³⁸ sunt unite pentru a forma o grupare alchilenă.

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

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

"Ciano" se referă la radicalul -CN.

"Halo" sau "halogen" se referă la fluor (F), clor (Cl), bromo (Br) și iod (I). În anumite variante de realizare, gruparea halo este, fie fluor, fie clor.

"Hidroxi" se referă la radicalul -OH.

"Nitro" se referă la radicalul -NO₂.

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

"Heterocicilalchil" se referă la un radical alchil în care gruparea alchil este substituită cu o grupare heterocicil. Grupările heterocicilalchil tipice includ, dar nu sunt limitate la, piroldinilmetil, piperidinilmetil, piperazinilmetil, morfolinilmetil, piroldiniletil, piperidiniletil, piperaziniletil, morfoliniletil, și altele asemenea.

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

"Tioceto" se referă la gruparea =S.

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

Substituenți ai atomului de carbon exemplificatori includ, dar nu sunt limitați la, halogen, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃+X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -

- SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)N(R^{bb})₂, -OP(=O)N(R^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicilil, heterocicilil cu 3-14 membri, C₆₋₁₄ aril, și heteroaril cu 5-14 membri, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicilil, heterocicilil, aril, și heteroaril este substituit, în mod independent, cu 0, 1, 2, 3, 4 sau 5 de grupări R^{dd};
- sau doi atomi de hidrogen geminali de pe un atom de carbon sunt înlocuiți cu gruparea =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, sau =NOR^{cc};
- fiecare caz de R^{aa} este selectat, în mod independent, dintre G₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicilil, heterocicilil cu 3-14 membri, C₆₋₁₄ aril și heteroaril cu 5-14 membri, sau două grupări R^{aa} sunt unite pentru a forma un ciclu heterocicilil cu 3-14 membri sau un ciclu heteroaril cu 5-14 membri, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicilil, heterocicilil, aril și heteroaril este substituit, în mod independent, cu 0, 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{dd};
- fiecare caz de R^{bb} este selectat, în mod independent, dintre hidrogen, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, +SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicilil, heterocicilil cu 3-14 membri, C₆₋₁₄ aril și heteroaril cu 5-14 membri, sau două grupări R^{bb} sunt unite pentru a forma un ciclu heterocicilil cu 3-14 membri sau un ciclu heteroaril cu 5-14 membri, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicilil, heterocicilil, aril și heteroaril este substituit, în mod independent, cu 0, 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{dd};
- fiecare caz de R^{cc} este selectat, în mod independent, dintre hidrogen, C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicilil, heterocicilil cu 3-14 membri, C₆₋₁₄ aril și heteroaril cu 5-14 membri, sau două grupări R^{cc} sunt unite pentru a forma un ciclu heterocicilil cu 3-14 membri sau un ciclu heteroaril cu 5-14 membri, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicilil, heterocicilil, aril și heteroaril este substituit, în mod independent, cu 0, 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{dd};
- fiecare caz de R^{dd} este selectat, în mod independent, dintre halogen, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃+X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ perhaloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicilil, heterocicilil cu 3-10 membri, C₆₋₁₀ aril, heteroaril cu 5-10 membri, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicilil, heterocicilil, aril și heteroaril este substituit, în mod independent, cu 0, 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{gg}, sau doi substituenți R^{dd} geminali pot fi uniți pentru a forma =O sau =S;
- fiecare caz de R^{ee} este selectat, în mod independent, dintre C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ perhaloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicilil, C₆₋₁₀ aril, heterocicilil cu 3-10 membri și heteroaril cu 3-10 membri, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicilil, heterocicilil, aril și heteroaril este substituit, în mod independent, cu 0, 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{gg};
- fiecare caz de R^{ff} este selectat, în mod independent, dintre hidrogen, C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ perhaloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicilil, heterocicilil cu 3-10 membri, C₆₋₁₀ aril și heteroaril cu 5-10 membri, sau două grupări R^{ff} grupurile sunt unite pentru a forma un ciclu heterocicilil cu 3-14 membri sau un ciclu heteroaril cu 5-14 membri, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicilil, heterocicilil, aril și heteroaril este substituit, în mod independent, cu 0, 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{gg} grupuri; și
- fiecare caz de R^{gg} este, în mod independent, halogen, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ alchil, -ON(C₁₋₆ alchil)₂, -N(C₁₋₆ alchil)₂, -N(C₁₋₆ alchil)₃+X⁻, -NH(C₁₋₆ alchil)₂+X⁻, -NH₂(C₁₋₆ alchil)+X⁻, -NH₃+X⁻, -N(OC₁₋₆ alchil)(C₁₋₆ alchil), -N(OH)(C₁₋₆ alchil), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ alchil, -SS(C₁₋₆ alchil), -C(=O)(C₁₋₆ alchil), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ alchil), -OC(=O)(C₁₋₆ alchil), -OCO₂(C₁₋₆ alchil), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ alchil)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ alchil), -NHC(=O)(C₁₋₆ alchil), -N(C₁₋₆ alchil)C(=O)(C₁₋₆ alchil), -NHCO₂(C₁₋₆ alchil), -NHC(=O)N(C₁₋₆ alchil)₂,

NHC(=O)NH(C₁₋₆ alchil), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ alchil), -OC(=NH)(C₁₋₆ alchil), -OC(=NH)OC₁₋₆ alchil, -C(=NH)N(C₁₋₆ alchil)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ alchil), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ alchil)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ alchil), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ alchil)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ alchil), -SO₂N(C₁₋₆ alchil)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ alchil), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ alchil, -SO₂OC₁₋₆ alchil, -OSO₂C₁₋₆ alchil, -SOC₁₋₆ alchil, -Si(C₁₋₆ alchil)₃, -OSi(C₁₋₆ alchil); -C(=S)N(C₁₋₆ alchil)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ alchil), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ alchil), -C(=S)SC₁₋₆ alchil, -SC(=S)SC₁₋₆ alchil, -P(=O)₂(C₁₋₆ alchil), -P(=O)(C₁₋₆ alchil)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ alchil)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ alchil)₂, C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ perhaloalchil, C₂₋₆ alchenil, C₂₋₆ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, C₆₋₁₀ aril, heterocicil cu 3-10 membri, heteroaril cu 5-10 membri; sau doi substituenții R^{gg} geminali pot fi uniți pentru a forma =O sau =S; în care X⁻ este un contraion.

Un "contraion" sau "contraion anionic" este o grupare încărcată negativ asociată cu o grupare amino cuaternară cationică pentru a menține neutralitatea electronică. Contraioni exemplificatori includ ioni de halogenură (*de ex.*, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, SO₄⁻², ioni sulfonat (*de ex.*, metansulfonat, trifluormetansulfonat, p-toluensulfonat, benzensulfonat, 10-camfor sulfonat, naftalen-2-sulfonat, acid-5-sulfonat naftalen-1-sulfonic, acid-2-sulfonat etan-1-sulfonic, și altele asemenea), și ioni carboxilat (*de ex.*, acetat, etanoat, propanoat, benzoat, glicerat, lactat, tartrat, glicolat, și altele asemenea).

Atomii de azot pot fi substituiți sau nesubstituiți, așa cum permite valența, și includ atomi de azot primari, secundari, terțiari și quarternari. Substituenți ai atomului de azot exemplificatori includ, dar nu sunt limitați la, hidrogen, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ alchil, C₁₋₁₀ perhaloalchil, C₂₋₁₀ alchenil, C₂₋₁₀ alchinil, C₃₋₁₀ carbocicil, heterocicil cu 3-14 membri, C₆₋₁₄ aril și heteroaril cu 5-14 membri, sau două grupări R^{cc} atașate la un atom de azot sunt unite pentru a forma un ciclu heterocicil cu 3-14 membri sau un ciclu heteroaril cu 5-14 membri, în care fiecare alchil, alchenil, alchinil, carbocicil, heterocicil, aril și heteroaril este substituit, în mod independent, cu 0, 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{dd}, și în care R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} și R^{dd} sunt așa cum este definit mai sus.

Acești și alți substituenți exemplificatori sunt descriși mai detaliat în Descrierea detaliată, Exemple și Revendicări. Se intenționează ca invenția să nu fie limitată în niciun fel prin enumerarea exemplificatoare de mai sus a substituenților.

Alte definiții

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

Un "subiect" la care se are în vedere administrarea include, dar nu este limitat la, oameni (*adică.*, un bărbat sau o femeie din orice grupă de vârstă, *de ex.*, un subiect pediatric (*de ex.*, sugar, copil, adolescent) sau subiect adult (*de ex.*, adult tânăr, adult de vârstă mijlocie sau adult senior))

și/sau un animal non-uman, *de ex.*, un mamifer, cum ar fi primate (*de ex.*, maimuțe cynomolgus, maimuțe rhesus), bovine, porci, cai, oi, capre, rozătoare, pisici și/sau câini. În anumite variante de realizare, subiectul este un om. În anumite variante de realizare, subiectul este un animal non-uman. Termenii "om", "pacient" și "subiect" sunt folosiți aici în mod interschimbabil.

5 Boală, tulburare și afecțiune sunt utilizate aici în mod interschimbabil.

Așa cum este utilizat aici și, cu excepția cazului în care se specifică altfel, termenii "tratează", "tratare" și "tratament" are în vedere o acțiune care are loc în timp ce un subiect suferă de boala, tulburarea sau afecțiunea specificată, care reduce gravitatea bolii, tulburării sau afecțiunii, sau întârzie sau încetinește progresia bolii, tulburării sau afecțiunii ("tratament terapeutic") și, de asemenea, are în vedere o acțiune care are loc înainte ca un subiect să înceapă să sufere de boala, tulburarea sau afecțiunea specificată ("tratament profilactic").

10 În general, "cantitate eficientă" de un compus se referă la o cantitate suficientă pentru a obține răspunsul biologic dorit. Așa cum va fi apreciat de către specialiștii în domeniu, cantitatea eficientă de un compus conform invenției poate varia în funcție de factori, cum ar fi obiectivul biologic dorit, farmacocinetica compusului, boala care este tratată, modul de administrare, și vârsta, sănătatea și afecțiunea subiectului. O cantitate eficientă include tratament terapeutic și profilactic.

15 Așa cum este utilizat aici, și cu excepția cazului în care se specifică altfel, o "cantitate eficientă terapeutică" de un compus este o cantitate suficientă pentru a asigura un beneficiu terapeutic în tratamentul unei boli, tulburări sau afecțiuni, sau pentru a întârzia sau minimiza unu sau mai multe simptome asociate cu boala, tulburarea sau afecțiunea. O cantitate eficientă terapeutică de un compus înseamnă o cantitate de agent terapeutic, singur sau în combinație cu alte terapii, care asigură un beneficiu terapeutic în tratamentul bolii, tulburării sau afecțiunii. Termenul "cantitate eficientă terapeutică" poate include o cantitate care îmbunătățește terapia generală, reduce sau evită simptomele sau cauzele bolii sau afecțiunii, sau îmbunătățește eficacitatea terapeutică a altui agent terapeutic.

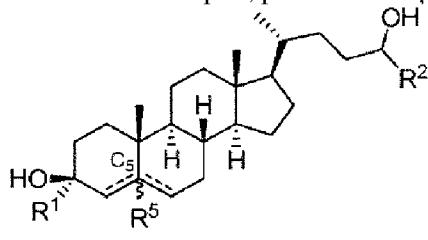
20 Așa cum este utilizat aici, și cu excepția cazului în care se specifică altfel, o "cantitate eficientă profilactică" de un compus este o cantitate suficientă pentru a preveni o boală, tulburare sau afecțiune, sau unu sau mai multe simptome asociate cu boala, tulburarea sau afecțiunea, sau pentru a preveni reparația acesteia. O cantitate eficientă profilactică de un compus înseamnă o cantitate de agent terapeutic, singur sau în combinație cu alți agenți, care asigură un beneficiu profilactic în prevenirea bolii, tulburării sau afecțiunii. Termenul "cantitate eficientă profilactică" poate include o cantitate care îmbunătățește profilaxia generală sau mărește eficacitatea profilactică a unui alt agent profilactic.

35 Descrierea detaliată a anumitor variante de realizare a invenției

Așa cum este descris în general aici, prezenta invenție furnizează oxisteroli utili pentru prevenirea și/sau tratarea unei game largi de tulburări, incluzând, dar fără limitare la, tulburări mediate de NMDA. Se așteaptă ca acești compuși să îmbunătățească *in vivo* potența, proprietățile farmacocinetice (PK), biodisponibilitatea orală, formulabilitatea, stabilitatea și/sau siguranța în comparație cu alți oxisteroli.

Compuși

Intr-un aspect, prezenta invenție prezintă un compus cu Formula (I):



(I)

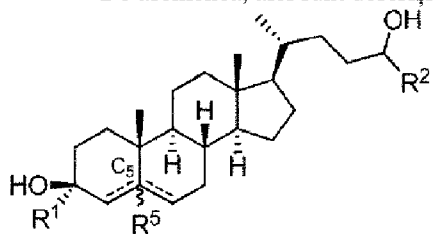
45 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care: R¹ este C₁₋₆ alchil substituit sau nesubstituit, R² este carbociclic sau heterociclic; R⁵ este absent sau hidrogen; și ---- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care atunci când o ---- este o dublă legătură, cealaltă ---- este o legătură simplă și R⁵ este absent.

50 În unele variante de realizare, R¹ este C₁₋₆ alchil substituit. În unele variante de realizare, R¹ este C₁₋₆ alchil nesubstituit. În unele variante de realizare, R¹ este -CH₃, -CF₃ sau -CH₂OCH₃, etil sau izopropil. În unele variante de realizare, R¹ este metil sau etil.

In unele variante de realizare, R^2 este carbocicilil. In unele variante de realizare, R^2 este ciclopropil. In unele variante de realizare, R^1 este C_{1-6} alchil și R^2 este carbocicilil sau heterocicilil. In unele variante de realizare, R^1 este metil sau etil și R^2 este carbocicilil sau heterocicilil.

In unele variante de realizare, ----- reprezintă o legătură simplă.

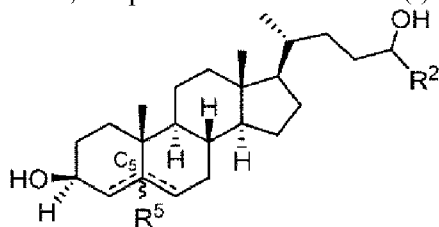
De asemenea, aici sunt descriși compuși conform Formulei (I):



(I)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care: R^1 este hidrogen sau C_{1-6} alchil; R^2 este C_{1-6} alchil, carbocicilil sau heterocicilil; R^5 este absent sau hidrogen; și ----- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care atunci când o ----- este o dublă legătură, cealaltă ----- este o legătură simplă și R^5 este absent.

In unele cazuri, conform compușilor descriși cu Formula (I), R^1 este hidrogen. In unele cazuri, compusul descris cu Formula (I) este un compus cu Formula (X):



(X)

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care: R^2 este C_{1-6} alchil, carbocicilil sau heterocicilil; R^5 este absent sau hidrogen; și ----- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care atunci când o ----- este o dublă legătură, cealaltă ----- este o legătură simplă și R^5 este absent.

In unele cazuri, R^1 este C_{1-6} alchil. In unele cazuri, R^1 este C_{1-6} alchil substituit. In unele cazuri, R^1 este metil (de ex., $-CH_3$, $-CF_3$ sau $-CH_2OCH_3$), etil sau izopropil.

In unele cazuri, R^1 este metil (de ex., $-CH_3$) sau etil (de ex., $-CH_2CH_3$).

In unele cazuri, R^2 este C_{1-6} alchil sau carbocicilil. In unele cazuri, R^2 este C_{1-6} alchil substituit. In unele cazuri, R^2 este C_{1-6} alchil nesubstituit. In unele cazuri, R^2 este metil (de ex., $-CH_3$), etil (de ex., $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)(CF_3)$), izopropil, terțbutil sau ciclopropil. În unele cazuri, R^2 este haloalchil. In unele cazuri, R^2 este $-CH_2CF_3$ sau $-CH(CH_3)(CF_3)$. In unele cazuri, R^1 și R^2 sunt C_{1-6} alchil. In unele cazuri, R^1 este C_{1-6} alchil și R^2 este C_{1-6} alchil, carbocicilil sau heterocicilil. In unele cazuri, R^1 este metil sau etil, și R^2 este C_{1-6} alchil nesubstituit sau substituit (de ex., haloalchil). In unele cazuri, R^1 este metil sau etil și R^2 este carbocicilil sau heterocicilil.

In anumite cazuri, ----- reprezintă o legătură simplă.

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (I-A) sau cu Formula (I-B):



(I-A)

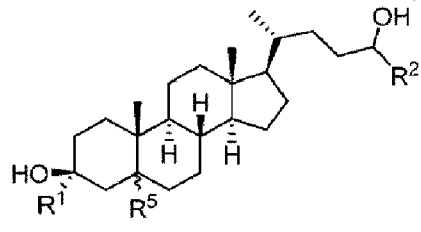
sau

(I-B)

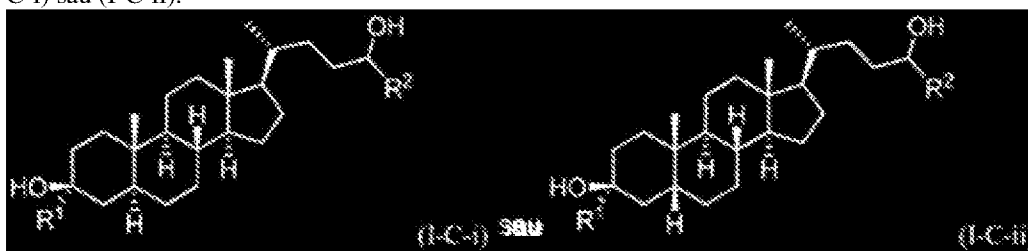
In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (I-B-i) sau cu Formula (I-B-ii):



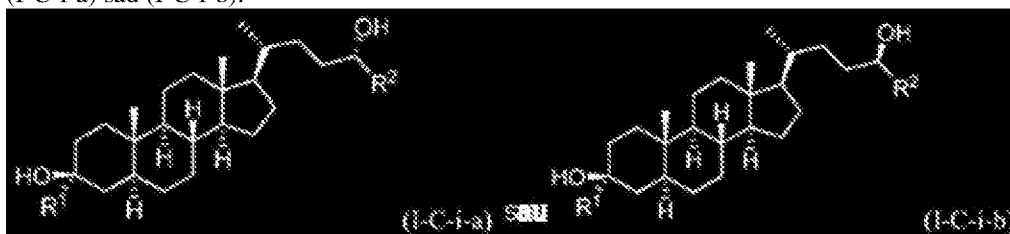
In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (I-C):



In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I-C) este un compus cu Formula (I-C-i) sau (I-C-ii):



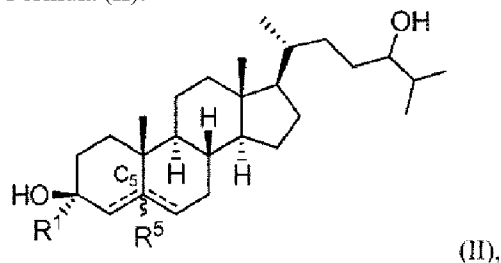
In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I-C-i) este un compus cu Formula (I-C-i-a) sau (I-C-i-b):



In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I-C-ii) este un compus cu Formula (I-C-ii-a) sau (I-C-ii-b):

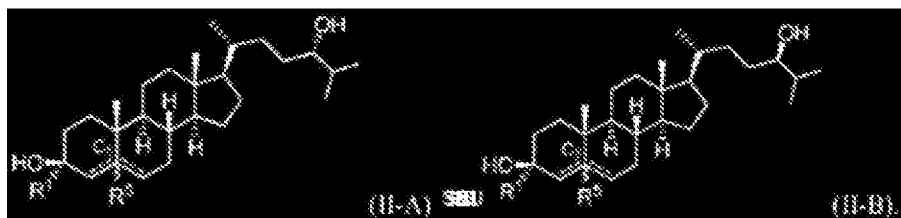


In unele cazuri, conform compuşilor descrişi cu Formula (I), R^2 este C_{1-6} alchil. In unele cazuri, R^2 este C_{1-6} alchil substituit. In unele cazuri, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (II):



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

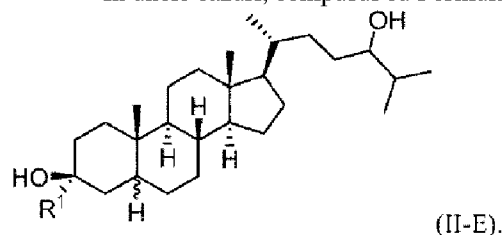
In unele cazuri, compusul cu Formula (II) este un compus cu Formula (II-A) sau cu Formula (II-B):



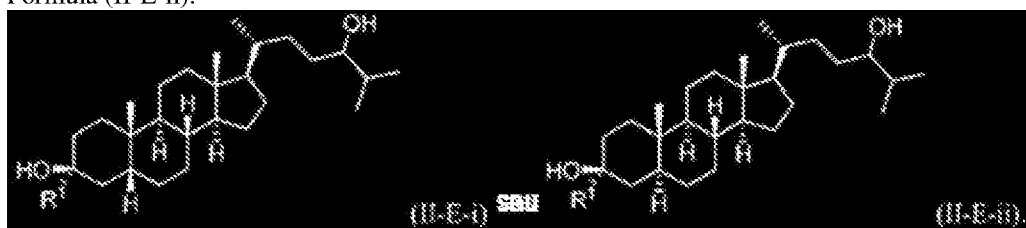
In unele cazuri, compusul cu Formula (II) este un compus cu Formula (II-C) sau cu Formula (II-D):



5 In unele cazuri, compusul cu Formula (II) este un compus cu Formula (II-E):



In unele cazuri, compusul cu Formula (II-E) este un compus cu Formula (II-E-i) sau cu Formula (II-E-ii):



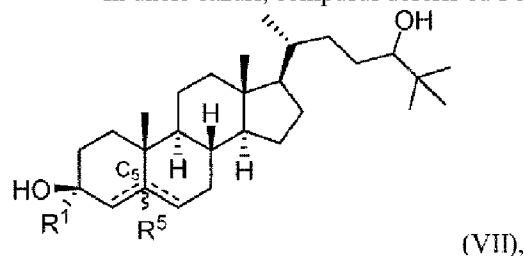
10 In unele cazuri, compusul cu Formula (II-E-i) este un compus cu Formula (II-E-i-a) sau cu Formula (II-E-i-b):



In unele cazuri, compusul cu Formula (II-E-ii) este un compus cu Formula (II-E-ii-a) sau cu Formula (II-E-ii-b):

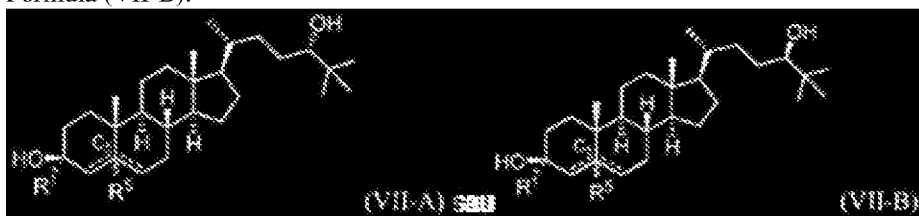


15 In unele cazuri, compusul descris cu Formula (I) este un compus cu Formula (VII):

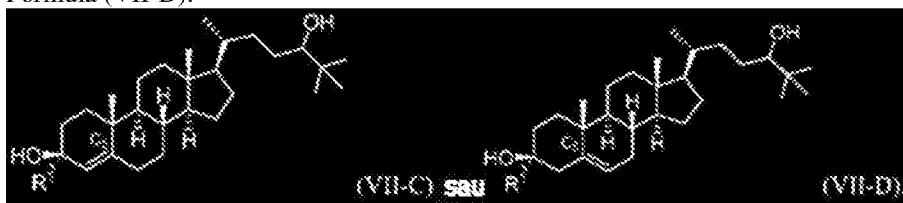


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

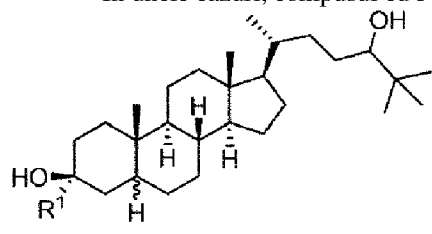
În unele cazuri, compusul cu Formula (VII) este un compus cu Formula (VII-A) sau cu Formula (VII-B):



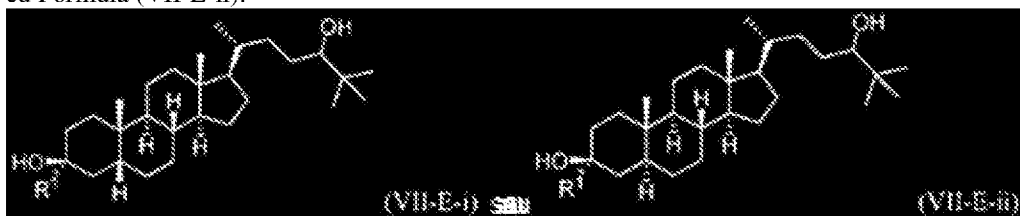
5 În unele cazuri, compusul cu Formula (VII) este un compus cu Formula (VII-C) sau cu Formula (VII-D):



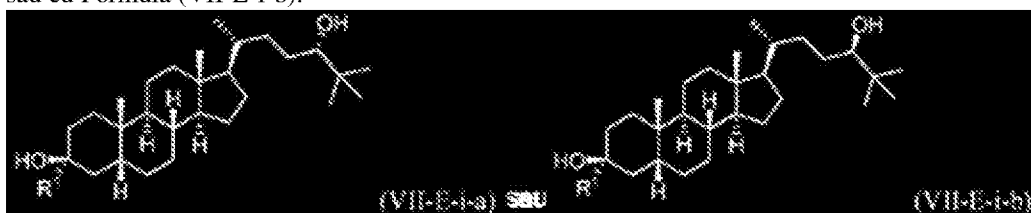
În unele cazuri, compusul cu Formula (VII) este un compus cu Formula (VII-E):



10 În unele cazuri, compusul cu Formula (VII-E) este un compus cu Formula (VII-E-i) sau cu Formula (VII-E-ii):



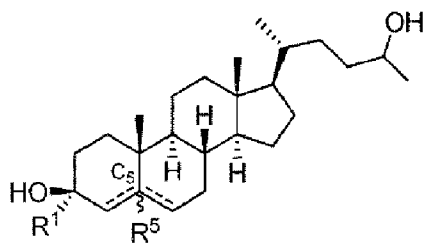
În unele cazuri, compusul cu Formula (VII-E-i) este un compus cu Formula (VII-E-i-a) sau cu Formula (VII-E-i-b):



15 În unele cazuri, compusul cu Formula (VII-E-ii) este un compus cu Formula (VII-E-ii-a) sau cu Formula (VII-E-ii-b):



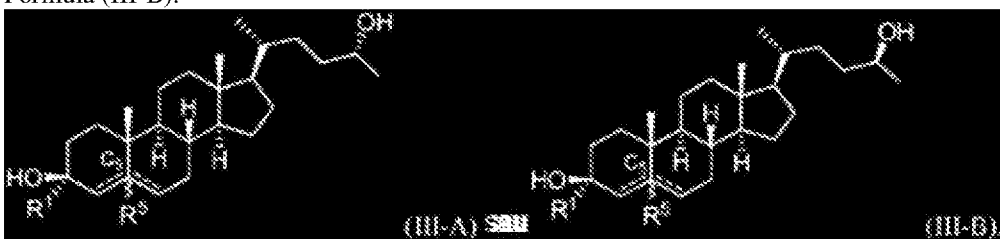
În unele cazuri, compusul descris cu Formula (I) este un compus cu Formula (III):



(III),

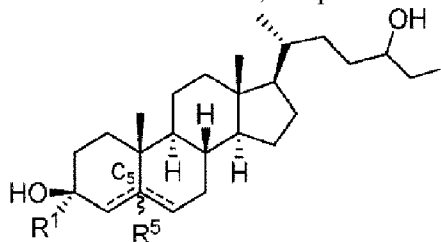
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele cazuri, compusul cu Formula (III) este un compus cu Formula (III-A) sau cu Formula (III-B):



5

In unele cazuri, compusul descris cu Formula (I) este un compus cu Formula (IV):

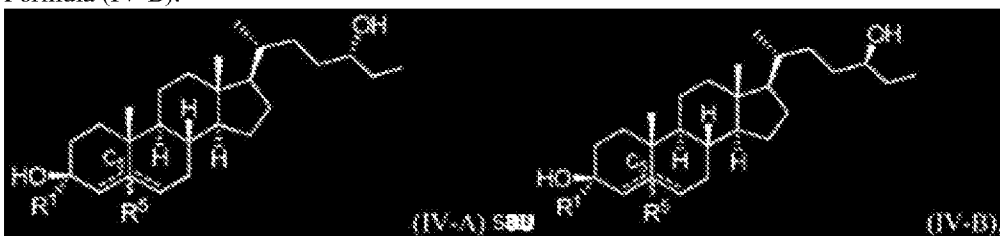


(IV),

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele cazuri, compusul cu Formula (IV) este un compus cu Formula (IV-A) sau cu Formula (IV-B):

10



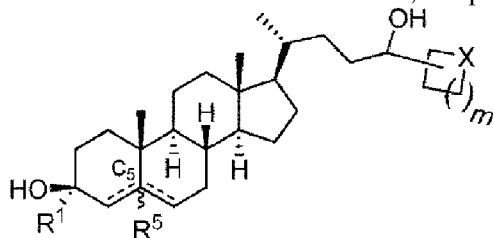
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele variante de realizare, R^2 este carbociclic sau heterociclic. In unele variante de realizare, R^2 este carbociclic (de ex., ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil).

15

In unele variante de realizare, R^2 este heterociclic. In unele variante de realizare, R^2 este un heterociclu care conține oxigen (de ex., tetrahidropiran).

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (V):

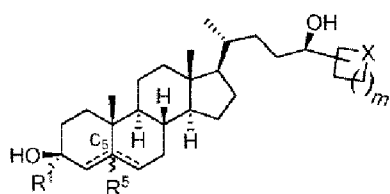


(V),

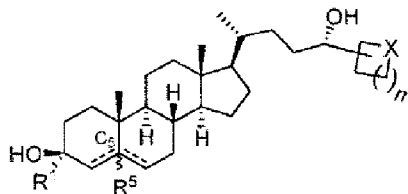
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care X este $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ sau $-\text{NR}^A-$, și m este un număr întreg selectat dintre 0, 1, 2, 3, 4 sau 5; în care R^A este hidrogen, alchil, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^C$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^C)_2$, sau $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^C)_2$; și fiecare R^C este, în mod independent, hidrogen, alchil, aril sau heteroaril. In unele variante de realizare, X este $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, sau $-\text{NH}-$.

20

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (V) este un compus cu Formula (V-A-i) sau cu Formula (V-A-ii):

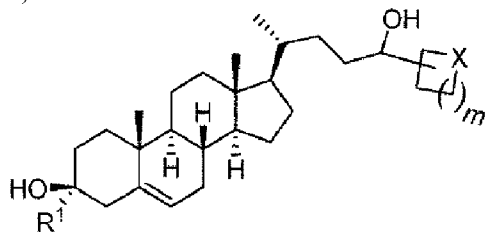


(V-A-i)



(V-A-ii).

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (V) este un compus cu Formula (V-B):



(V-B).

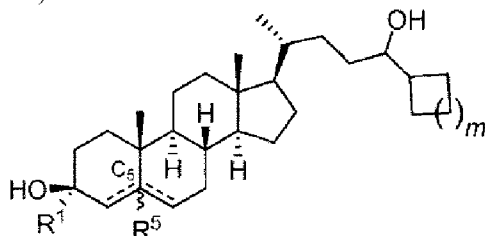
5

In unele variante de realizare, X este $-\text{CH}_2-$.

In unele variante de realizare, X este $-\text{O}-$.

In unele variante de realizare, m este 0, 1, 2 sau 3.

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (V) este un compus cu Formula (V-B-i):

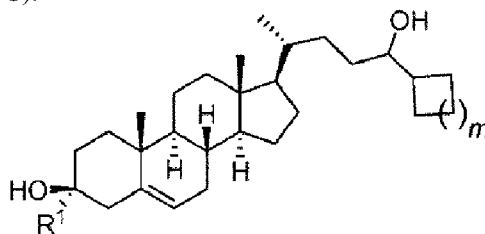


(V-B-i),

10

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

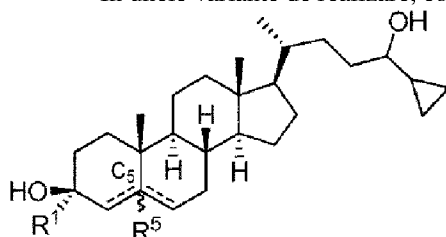
In unele variante de realizare, compusul cu Formula (V) este un compus cu Formula (V-C):



(V-C).

15

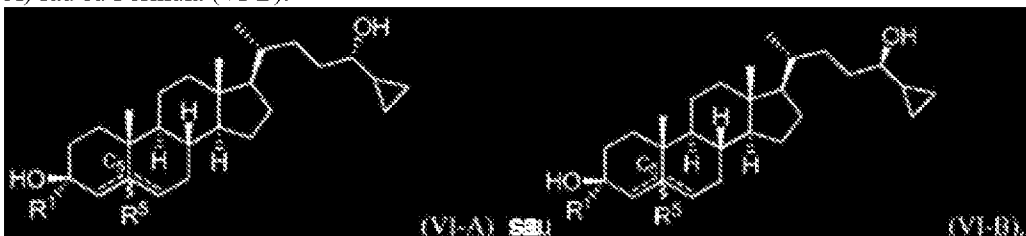
In unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (VI):



(VI),

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

In unele variante de realizare, compusul cu Formula (VI) este un compus cu Formula (VI-A) sau cu Formula (VI-B):



(VI-A)

(VI-B).

20

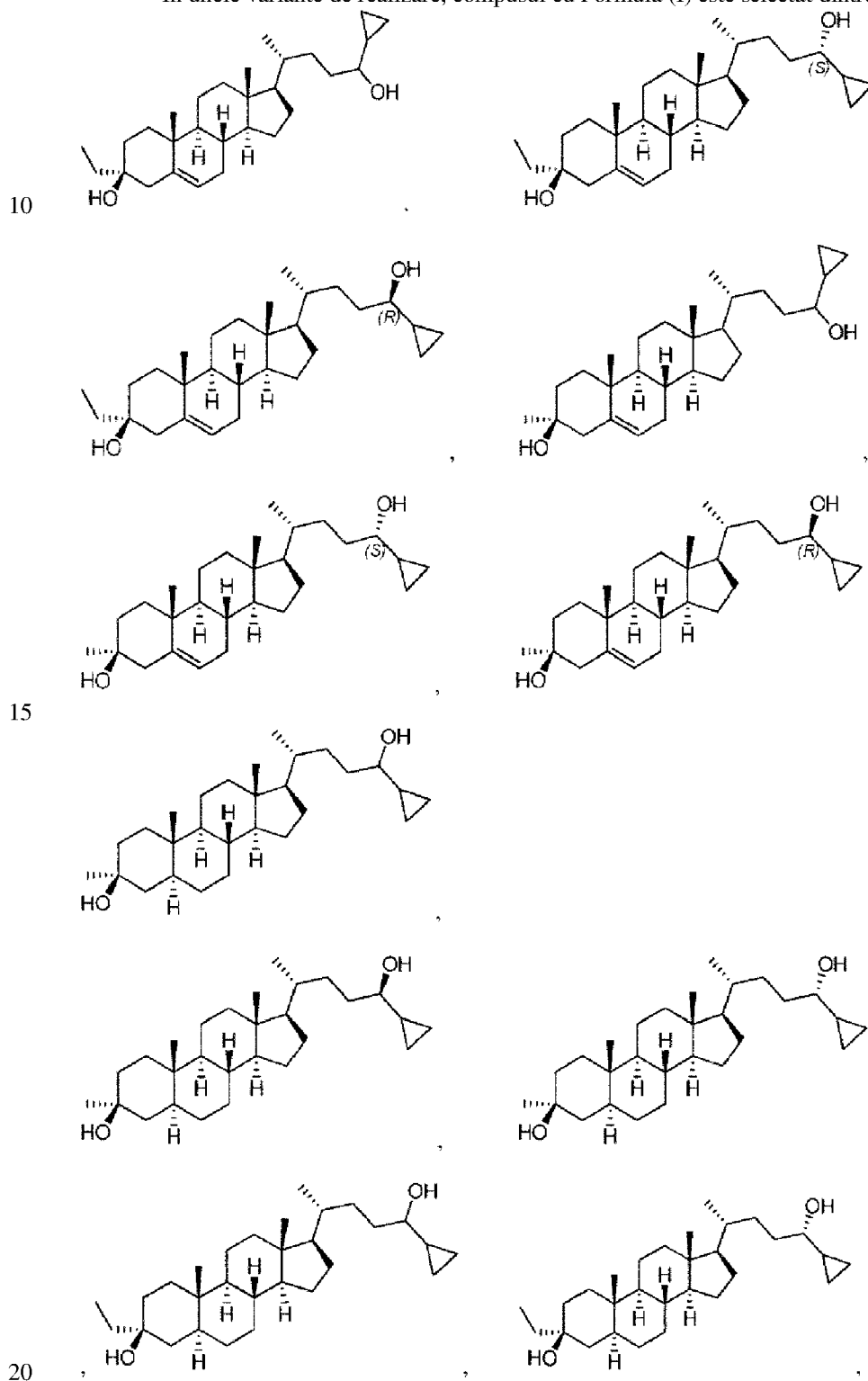
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

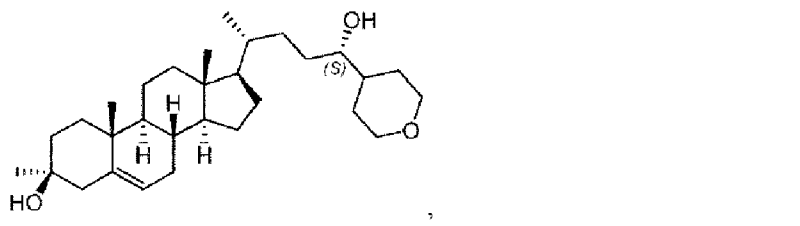
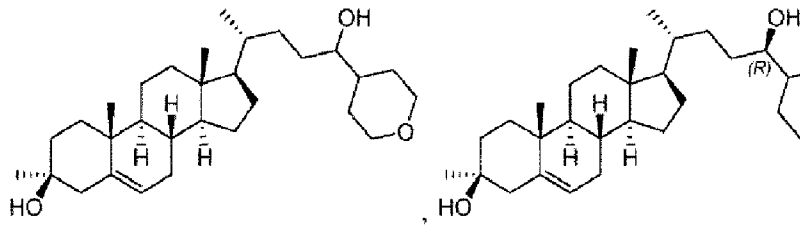
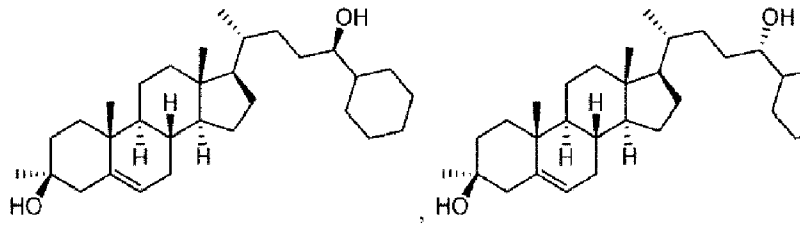
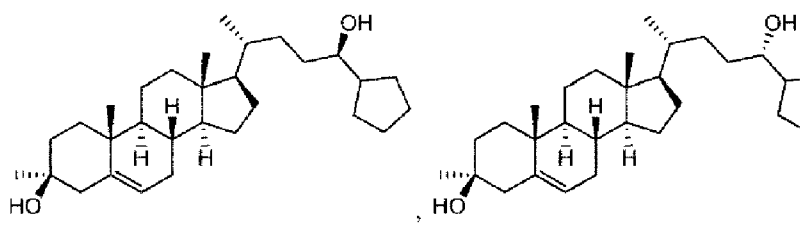
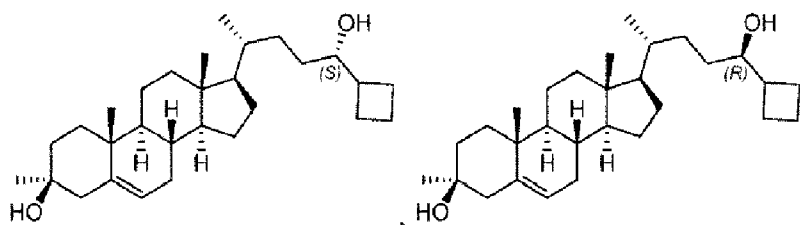
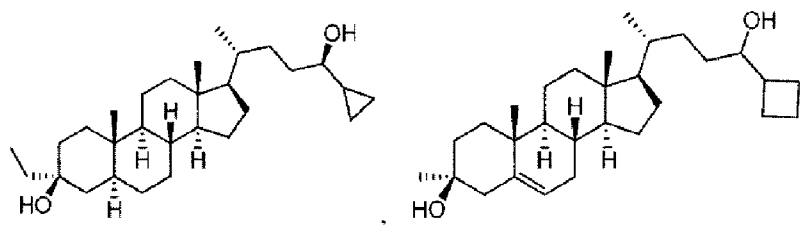
În unele variante de realizare, R^1 este metil, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$, etil sau izopropil. În unele variante de realizare, R^1 este metil, etil sau izopropil. În unele variante de realizare, R^1 este metil. În unele variante de realizare, R^1 este etil.

- 5 În unele cazuri conform compuşilor descrişi cu Formula (I), în care compusul are Formula (VI-A) sau (VI-B), R^1 este C_{1-6} alchil. În unele cazuri R^1 este metil (de ex., $-CH_3$, $-CF_3$ sau $-CH_2OCH_3$), etil sau izopropil.

În unele cazuri, variante de realizare, R^1 este metil, etil sau izopropil.

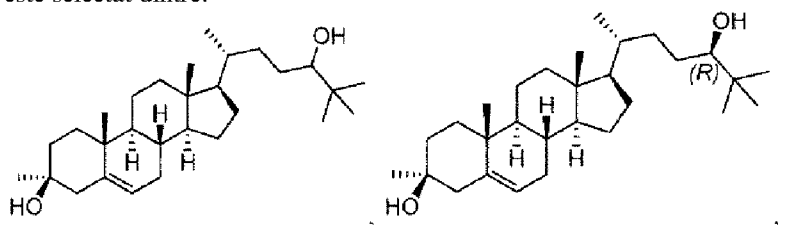
În unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat dintre:

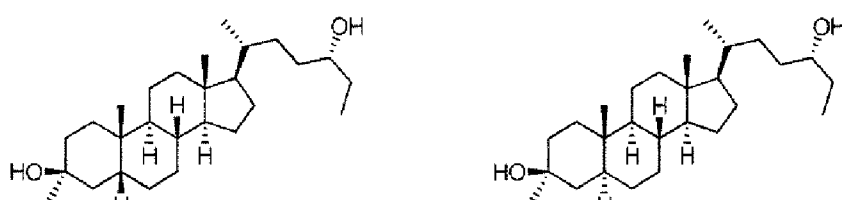
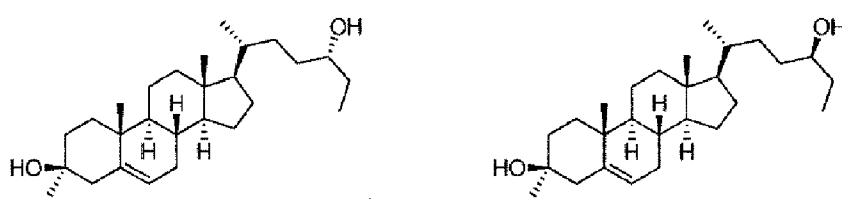
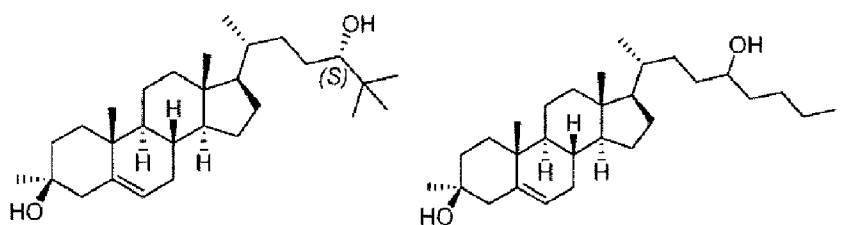




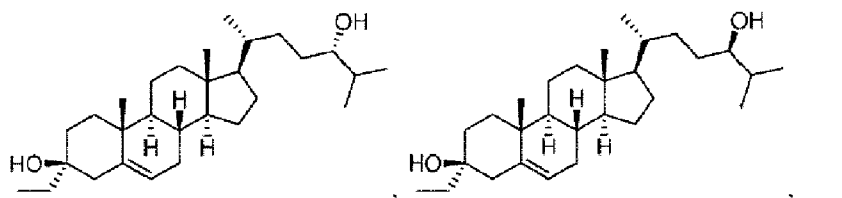
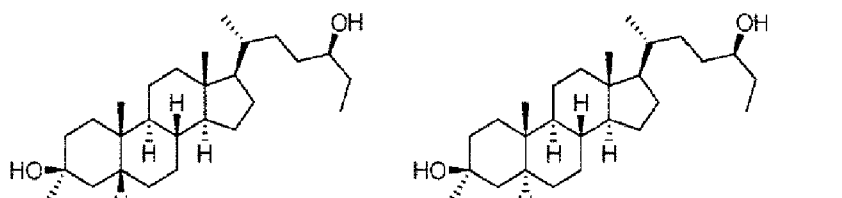
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele cazuri, conform compuşilor descrişi cu Formula (I), compusul cu Formula (I) este selectat dintre:

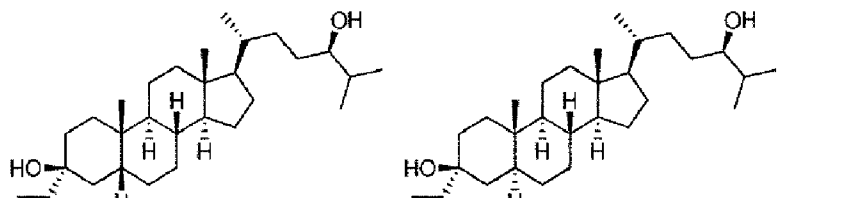
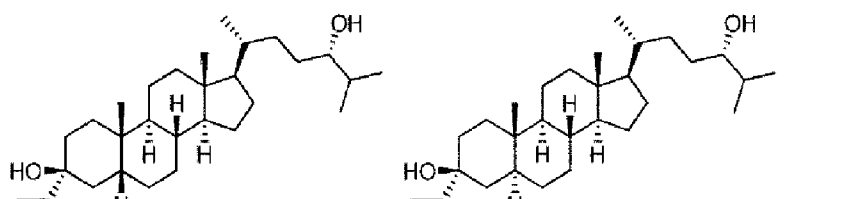


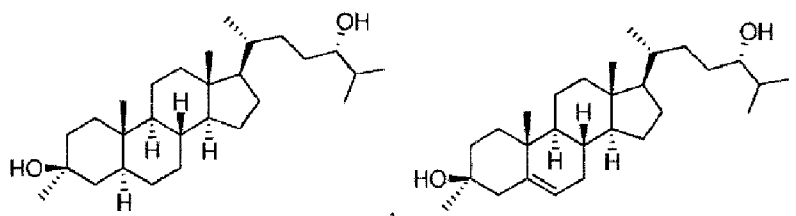
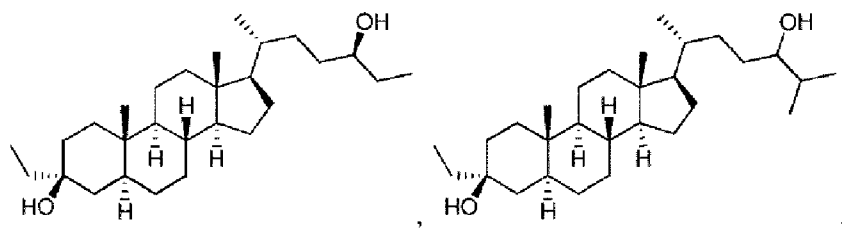
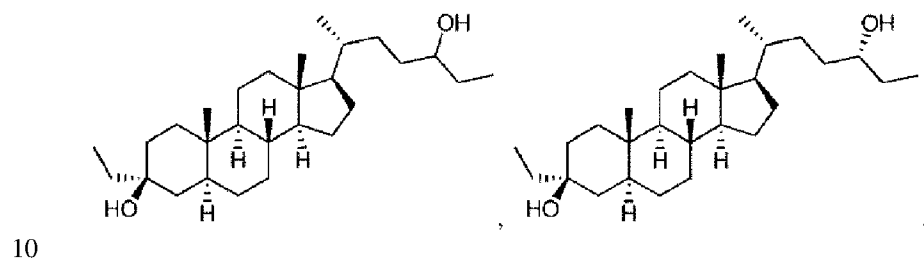
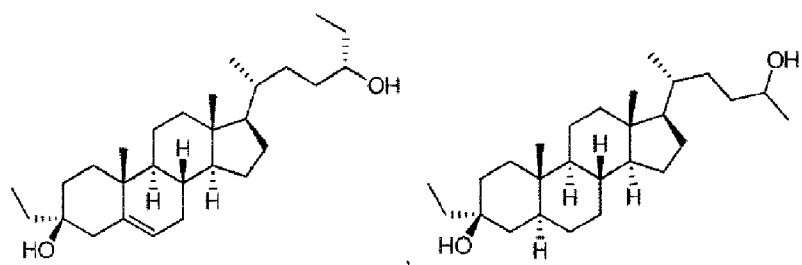
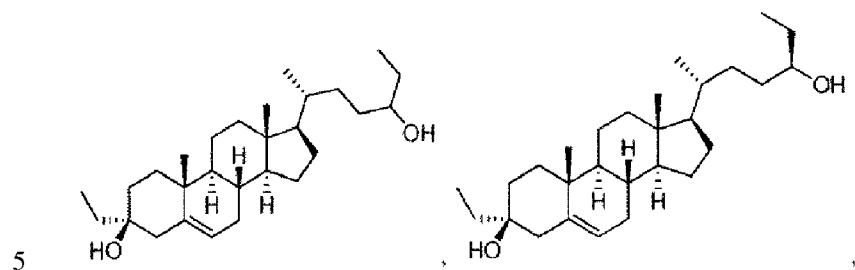
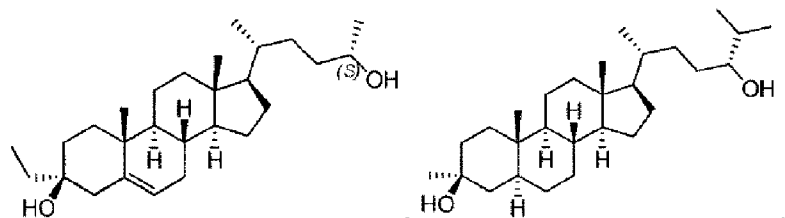
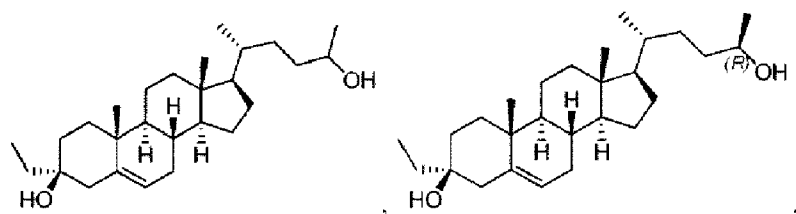


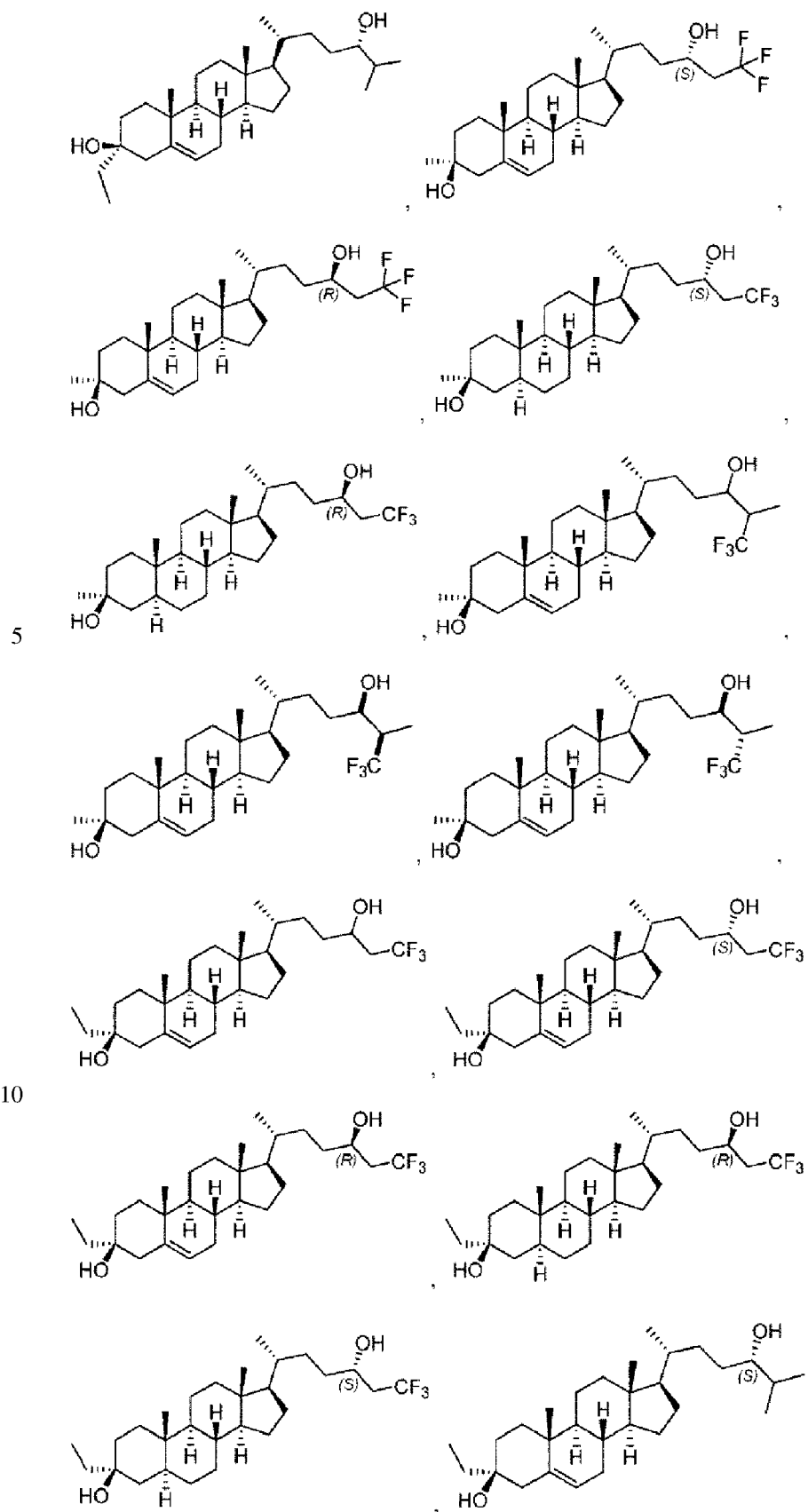
5

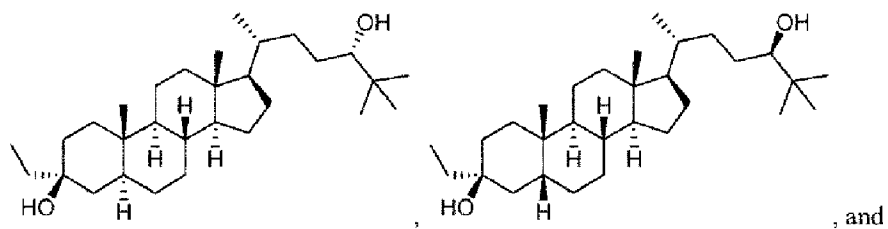
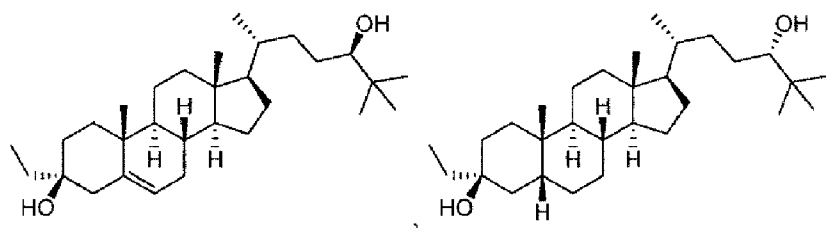
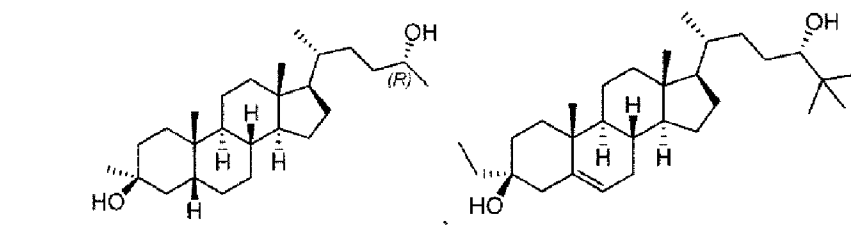
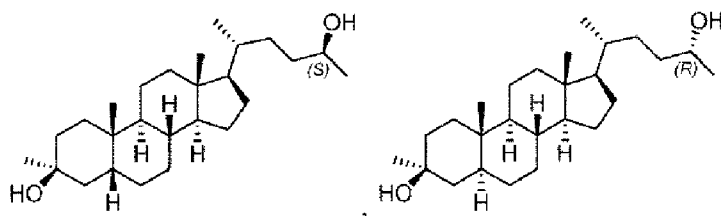
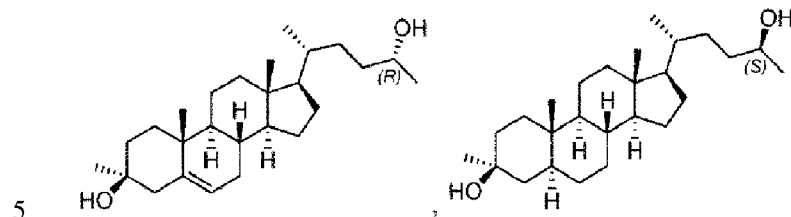
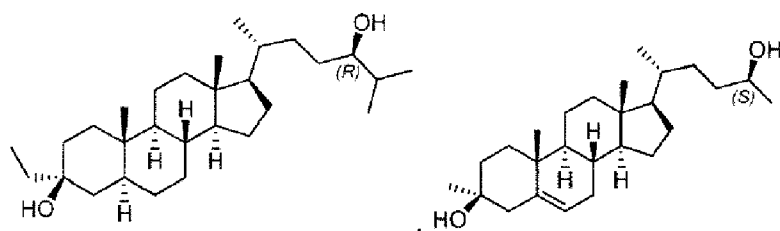
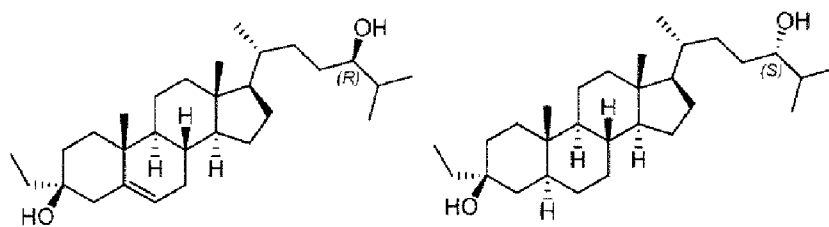


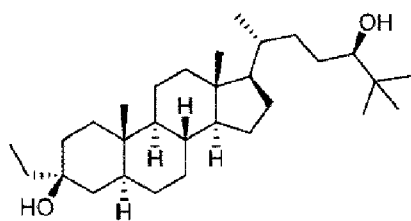
10







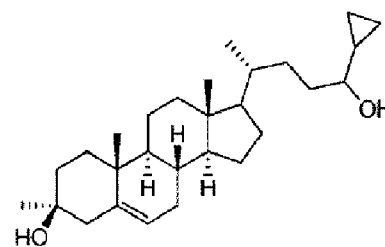
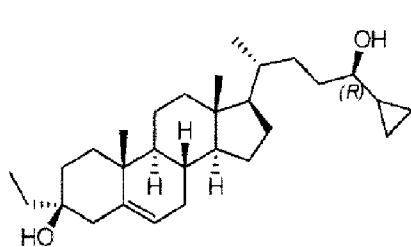
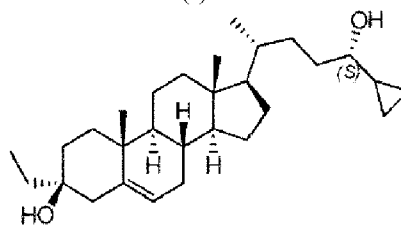
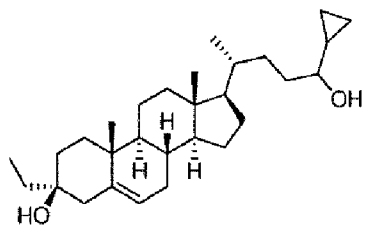




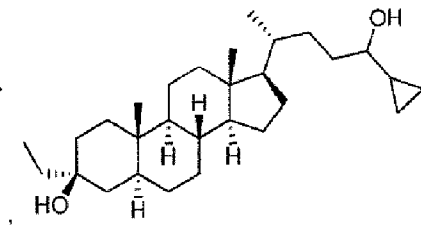
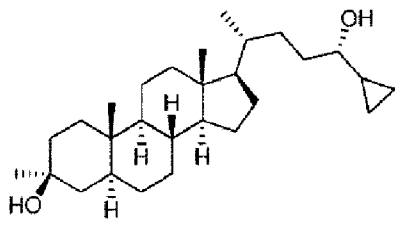
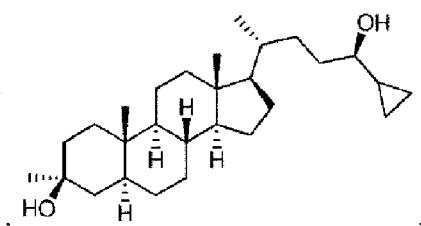
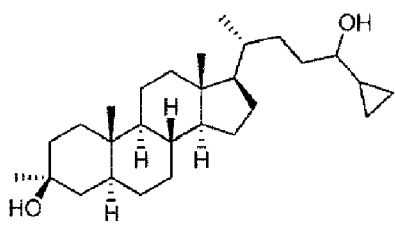
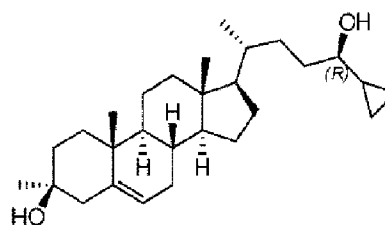
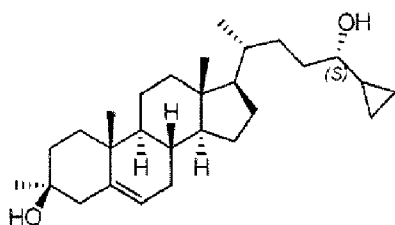
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele variante de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat dintre:

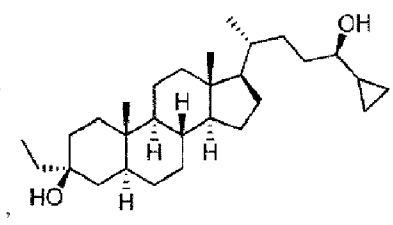
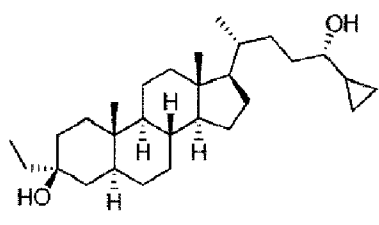
5

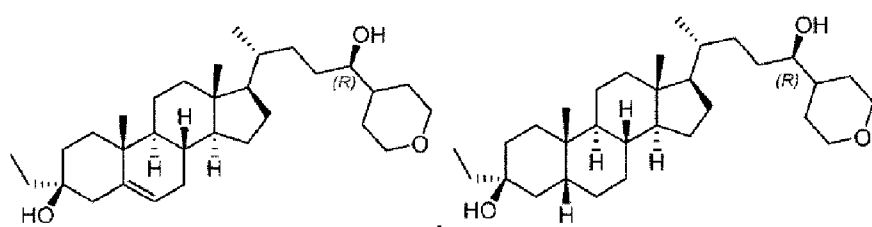
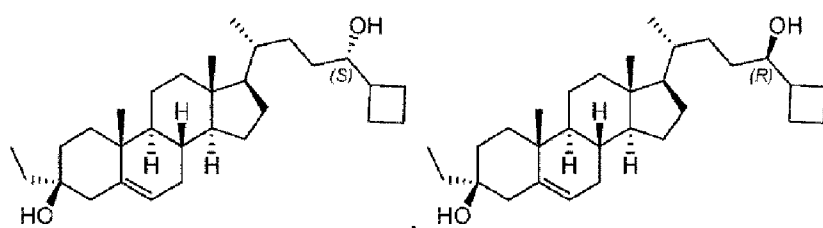
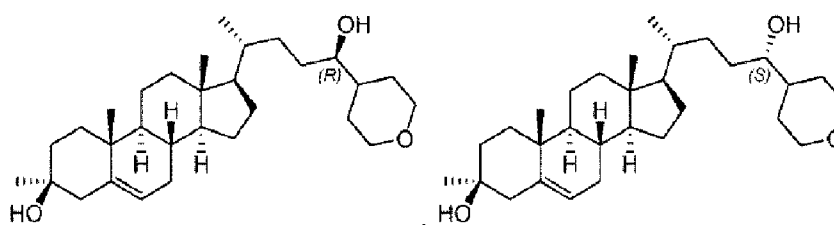
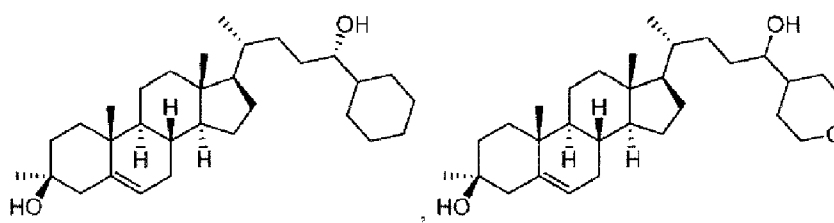
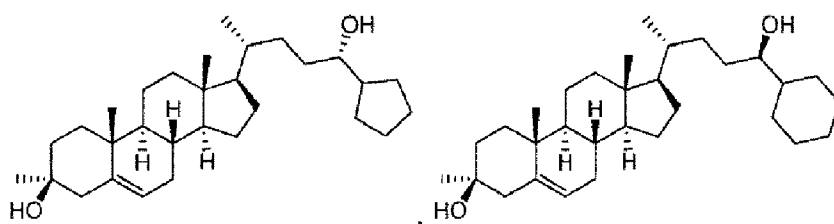
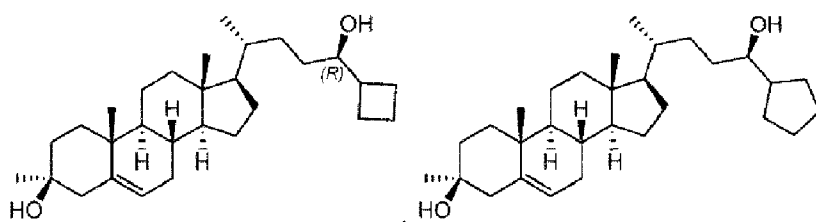
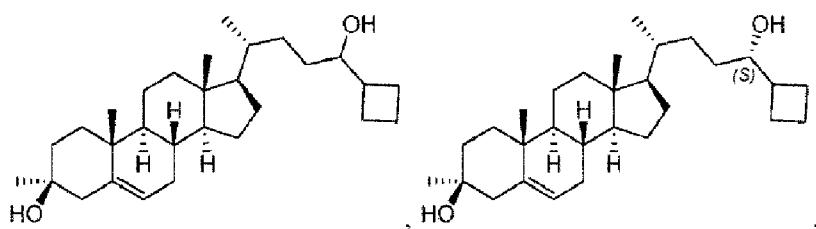


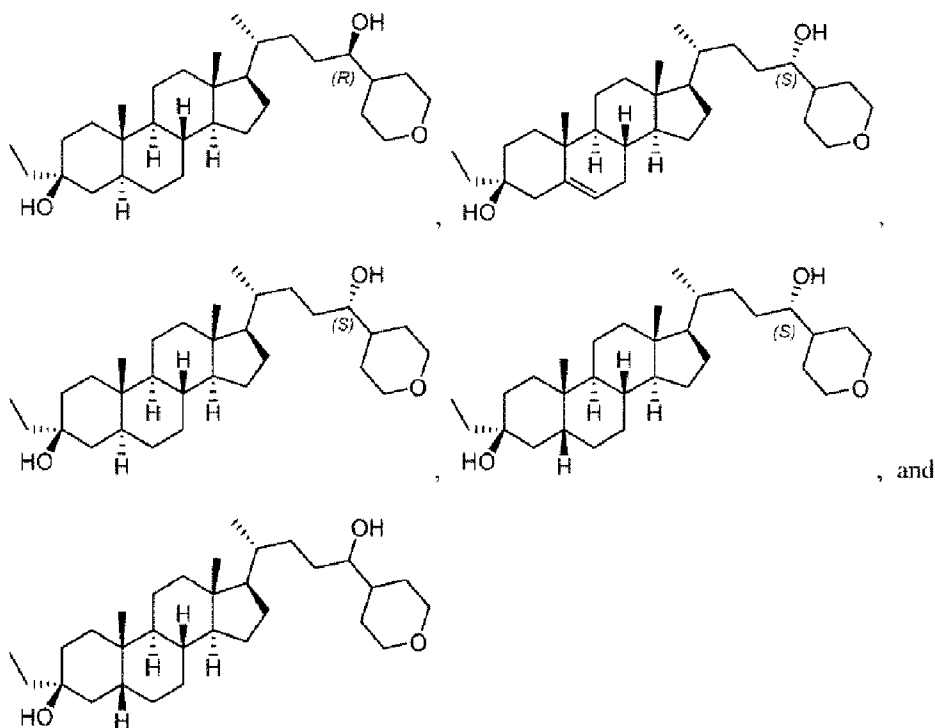
10



15







sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Compoziții farmaceutice

10 Intr-un alt aspect, invenția furnizează o compoziție farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și o cantitate eficientă de un compus din invenție conform cu formula (I), așa cum este revendicat.

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

15 Intr-o variantă de realizare, în ceea ce privește compoziția farmaceutică, purtătorul este un purtător parenteral, purtător oral sau topic.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la un compus din invenție conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare ca un compus farmaceutic sau ca un medicament.

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

25 Compozițiile farmaceutice furnizate aici pot fi administrate pe o varietate de căi incluzând oral, rectal, transdermic, subcutanat, intravenos, intramuscular și intranasal. În funcție de calea de administrare intenționată, compușii furnizați aici sunt formulați, preferabil, fie ca compoziții injectabile sau orale, fie ca salve, ca loțiuni sau ca plasturi, toate pentru administrare transdermică.

30 Compozițiile pentru administrare orală pot lua forma unor soluții sau suspensii lichide în vrac sau pulberi in vrac. Mai frecvent, totuși, compozițiile sunt prezentate în forme de dozare unitară pentru a facilita dozarea precisă. Termenul "forme de dozare unitară" se referă la unități discrete fizic adecvate ca doze unitare pentru subiecți umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ, calculată pentru a se obține efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient farmaceutic adecvat. Formele tipice de dozare unitară
35 includ fiole preumplute, măsurate în prealabil, sau seringi cu compoziții lichide, sau pastile, tablete, capsule sau altele asemenea, in cazul compozițiilor solide. În astfel de compoziții, compusul este, de obicei, o componentă minoritară (de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 50% in greutate sau, preferabil, de la aproximativ 1 până la aproximativ 40% în greutate), restul fiind diferite vehicule sau purtători și auxiliari pentru prelucrare utile pentru formarea formei de
40 dozare dorite.

Formele lichide adecvate pentru administrare orală pot include un vehicul apos sau neapos adecvat cu tampoane, agenți de suspendare și distribuire, coloranți, arome și altele asemenea. Formele solide pot include, de exemplu, oricare dintre următoarele ingrediente sau compuși de natură similară: un liant, cum ar fi celuloza microcristalină, guma tragacant sau gelatina; un excipient, cum ar fi amidonul sau lactoza, un agent de dezintegrare, cum ar fi acid alginic, Primogel sau amidon de porumb; un lubrifiant, cum ar fi stearat de magneziu; un agent de alunecare, cum ar fi dioxid de siliciu coloidal; un agent de îndulcire, cum ar fi zaharoză sau zaharină; sau un agent de aromatizare, cum ar fi mentă, salicilat de metil sau aromă de portocală.

Compozițiile injectabile sunt, de obicei, pe bază de soluție salină sterilă injectabilă sau soluție salină tamponată cu fosfat sau alți purtători injectabili cunoscuți în domeniu. Ca și înainte, compusul activ din astfel de compoziții este, în mod obișnuit, o componentă minoritară, fiind adesea de la aproximativ 0,05 până la 10% în greutate, restul fiind purtătorul injectabil și altele asemenea.

Compozițiile transdermice sunt formulate, în mod obișnuit, ca unguent sau cremă topică, care conține ingredientul (ingredientele) activ (active), în general într-o cantitate cuprinsă între aproximativ 0,01 și aproximativ 20% în greutate, preferabil, între aproximativ 0,1 și aproximativ 20% în greutate, preferabil, de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 10% în greutate, și mai preferabil, de la aproximativ 0,5 până la aproximativ 15% în greutate. Atunci când sunt formulate ca unguent, ingredientele active vor fi combinate, în mod obișnuit, fie cu o bază de unguent parafinic, fie cu un amestec de apă. În mod alternativ, ingredientele active pot fi formulate într-o cremă cu, de ex., o cremă pe bază de ulei-in-apă. Astfel de formulări transdermice sunt bine cunoscute în domeniu și includ, în general, ingrediente suplimentare pentru a spori penetrarea dermică sau stabilitatea ingredientelor active sau a formulării. Toate astfel de formulări și ingrediente transdermice cunoscute sunt incluse în sfera de întindere asigurată aici.

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

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

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

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

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la formulările acceptabile farmaceutic ale unui compus din invenție conform formulei (I), așa cum este revendicat. Într-o variantă de realizare, formularea cuprinde apă. Într-o altă variantă de realizare, formularea cuprinde un derivat de ciclodextrină. Cele mai frecvente ciclodextrine sunt ciclodextrinele α -, β - și γ - formate din 6, 7 și 8 unități de glucoză α -1, respectiv, 4, care cuprind opțional unu sau mai mulți substituenți pe porțiunile de zahar legate, care includ, dar nu sunt limitate la substituție metilată, hidroxialchilată, acilată și sulfoalchileterică. În anumite variante de realizare, ciclodextrina este un sulfoalchil eter β -ciclodextrină, de exemplu, sulfobutil eterul β -ciclodextrină, cunoscută, de asemenea, cu denumirea de Captisol®. Vezi, de ex., U.S. 5.376.645. În anumite variante de realizare, formularea cuprinde hexapropil- β -ciclodextrină. Într-o variantă de realizare mai particulară, formularea cuprinde hexapropil- β -ciclodextrină (10-50% în apă).

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la sarea de adiție acidă acceptabilă farmaceutic a unui compus din invenție conform formulei (I), așa cum este revendicat. Acidul care poate fi utilizat pentru prepararea sării acceptabile farmaceutic este cel care formează o sare de adiție acidă netoxică, adică o sare care conține anioni acceptabili farmacologic, cum ar fi clorhidratul, hidroxidul, bromhidratul, azotatul, sulfatul, bisulfatul, fosfatul, acetatul, lactatul, citratul, tartratul, succinatul, maleatul, fumaratul, benzoatul, para-toluensulfonatul, și altele asemenea.

Următoarele exemple de formulare ilustrează compoziții reprezentative sau farmaceutice care pot fi preparate în conformitate cu această invenție. Totuși, prezenta invenție nu este limitată la următoarele compoziții farmaceutice.

Formularea I exemplificatoare- Tablete: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi amestecat sub forma unei pulberi uscate cu un liant de gelatină uscată, într-un raport de greutate de aproximativ

1:2. O cantitate mică de stearat de magneziu este adăugată ca lubrifiant. Amestecul este format în tablete de 240-270 mg (80-90 mg de compus activ în fiecare tabletă) într-o presă pentru tablete.

Formulara 2 exemplificatoare - Capsule: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi amestecat sub forma unei pulberi uscate cu un diluant amidon, într-un raport de greutate de aproximativ 1:1. Amestecul este plasat în capsule de 250 mg (125 mg de compus activ în fiecare capsulă).

Formulara 3 exemplificatoare - Lichid: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), (125 mg) poate fi amestecat cu zaharoză (1,75 g) și gumă xantan (4 mg), și amestecul rezultat poate fi amestecat, trecut printr-o sită U.S. cu ochiuri nr. 10, și apoi este amestecat cu o soluție realizată anterior de celuloză microcristalină și carboximetil celuloză de sodiu (11:89, 50 mg) în apă. Benzoatul de sodiu (10 mg), aroma și culoarea sunt diluate cu apă, și sunt adăugate cu agitare. Apoi poate fi adăugată suficientă apă pentru a se obține un volum total de 5 ml.

Formulara 4 exemplificatoare - Tablete: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi amestecat sub forma unei pulberi uscate cu un liant de gelatină uscată, într-un raport de greutate de aproximativ 1:2. O cantitate mică de stearat de magneziu este adăugată ca lubrifiant. Amestecul este format în tablete de 450-900 mg (150-300 mg de compus activ) într-o presă pentru tablete.

Formulara 5 exemplificatoare - Injectabil: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi dizolvat sau suspendat într-un mediu apos injectabil cu soluție salină sterilă tamponată, la o concentrație de aproximativ 5 mg/ml.

Formulara 6 exemplificatoare - Tablete: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi amestecat sub forma unei pulberi uscate cu un liant de gelatină uscată într-un raport de greutate de aproximativ 1:2. O cantitate mică de stearat de magneziu este adăugată ca lubrifiant. Amestecul este format în tablete de 90-150 mg (30-50 mg de compus activ în fiecare tabletă) într-o presă pentru tablete.

Formulara 7 exemplificatoare - Tablete: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi amestecat sub forma unei pulberi uscate cu un liant de gelatină uscată, într-un raport de greutate de aproximativ 1: 2. O cantitate mică de stearat de magneziu este adăugată ca lubrifiant. Amestecul este format în tablete de 30-90 mg (10-30 mg de compus activ în fiecare tabletă) într-o presă pentru tablete.

Formulara 8 exemplificatoare - Tablete: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi amestecat sub forma unei pulberi uscate cu un liant de gelatină uscată, într-un raport de greutate de aproximativ 1:2. O cantitate mică de stearat de magneziu este adăugată ca lubrifiant. Amestecul este format în tablete de 0,3-30 mg (0,1-10 mg de compus activ în fiecare tabletă) într-o presă pentru tablete.

Formulara 9 exemplificatoare - Tablete: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi amestecat sub forma unei pulberi uscate cu un liant de gelatină uscată, într-un raport de greutate de aproximativ 1:2. O cantitate mică de stearat de magneziu este adăugată ca lubrifiant. Amestecul este format în tablete de 150-240 mg (50-80 mg de compus activ în fiecare tabletă) într-o presă pentru tablete.

Formulara 10 exemplificatoare - Tablete: Un compus din invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia), poate fi amestecat sub forma unei pulberi uscate cu un liant de gelatină uscat într-un raport de greutate de aproximativ 1:2. O cantitate mică de stearat de magneziu este adăugată ca lubrifiant. Amestecul este format în tablete de 270-450 mg (90-150 mg de compus activ în fiecare tabletă) într-o presă pentru tablete.

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

Pentru prevenirea și/sau tratamentul afecțiunilor pe termen lung, regimul de tratament se întinde, de obicei, pe mai multe luni sau ani, astfel că dministrarea orală este preferată pentru confortul și toleranța pacientului. La administrarea orală, una până la cinci și, în special, două până la patru și, de obicei, trei doze orale pe zi, sunt regimuri reprezentative. Folosind aceste modele de administrare, fiecare doză furnizează de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 20 mg/kg de compus furnizat aici, cu doze preferate care furnizează fiecare de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 10 mg/kg și, în special, aproximativ 1 până la aproximativ 5 mg/kg.

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

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

10 Indicații medicale

Compușii din prezenta invenție (adică conform cu formula (I), așa cum este revendicat, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora), așa cum este descris aici, sunt concepuți, în general, pentru a modula funcția NMDA și, prin urmare, pentru a acționa ca oxisteroli pentru tratamentul și prevenirea, *de ex.*, a afecțiunilor legate de CNS la un subiect. În unele variante de realizare, compușii descriși aici (*de ex.*, un compus cu Formula (I) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia), așa cum este descris aici, sunt concepuți, în general, astfel încât să pătrundă în bariera hematoencefalică (*de ex.*, concepuți astfel încât să fie transportați dincolo de bariera hematoencefalică). Modularea, așa cum este utilizat aici, se referă, *de ex.*, la inhibarea sau potențarea funcției receptorului NMDA. În anumite variante de realizare, compusul din invenție (adică, conform cu formula (I), așa cum este revendicat, și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia), poate acționa ca un modulator alosteric negativ (NAM) al NMDA și poate inhiba funcția receptorului NMDA. În anumite variante de realizare a prezentei invenții, un compus conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate acționa ca modulatori alosterici pozitivi (PAM) ai NMDA și poate potența funcția receptorului NMDA. În anumite variante de realizare, compusul conform prezentei invenții (adică conform formulei (I), așa cum este revendicat, și sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestuia), modulează funcția NMDA, dar nu acționează ca un modulator alosteric negativ (NAM) sau ca modulator alosteric pozitiv (PAM) din NMDA.

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

În unele variante de realizare, tulburarea este sindromul Smith-Lemli-Opitz (SLOS). În unele variante de realizare, tulburarea este desmosteroloză. În unele variante de realizare, tulburarea este sitosterolemia. În unele variante de realizare, tulburarea este xantomatoza cerebrotendinoasă (CTX). În unele variante de realizare, tulburarea este deficitul de Mevalonat kinază (MKD). În unele variante de realizare, tulburarea este mutația genei SC4MOL (deficit de SMO). În unele variante de realizare, tulburarea este boala Niemann-Pick. În unele variante de realizare, tulburarea este tulburare din spectrul autismului (TEA). În unele variante de realizare, tulburarea este asociată cu fenilcetomuria.

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

Afecțiuni exemplificatoare ale CNS legate de modularea NMDA includ, dar nu sunt limitate la, tulburări de ajustare, tulburări de anxietate (incluzând tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres posttraumatic, fobie socială, tulburare de anxietate generalizată), tulburări cognitive (incluzând boala Alzheimer și alte forme de demență (*de ex.*, demență frontotemporală)), tulburări disociative, tulburări alimentare, tulburări de dispoziție (incluzând depresie (*de ex.*, depresie postpartum), tulburare bipolară, tulburare distimică, suiciditate), schizofrenie sau alte tulburări psihotice (incluzând tulburare schizoafectivă), tulburări de somn (incluzând insomnie), tulburări legate de abuzul de substanțe, tulburări de personalitate (incluzând tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă), tulburări din spectrul autismului (incluzând pe cele care implică mutații ale grupării de proteine Shank (*de ex.*, Shank3)), tulburări de neurodezvoltare (incluzând sindromul Rett), scleroză multiplă, tulburări de sinteză a sterolului, durere (incluzând durere acută și cronică; dureri de cap, *de ex.*, dureri de cap de tip migrenă), tulburări convulsive (incluzând

status epilepticus și forme monogene de epilepsie, cum ar fi Boala Dravet și complexul de scleroză tuberoasă (TSC)), accident vascular cerebral, leziuni traumatice ale creierului, tulburări de mișcare (incluzând boala Huntington și boala Parkinson) și tinitus. În anumite variante de realizare, compusul din prezenta invenție, *de ex.*, un compus cu Formula (I) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia, pot fi utilizate pentru a induce sedarea sau anestezia. În anumite variante de realizare, compusul descris aici (*de ex.*, un compus cu Formula (I) și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia), este util în tratamentul sau prevenirea tulburărilor de ajustare, tulburărilor de anxietate, tulburărilor cognitive, tulburărilor disociative, tulburărilor de alimentație, tulburărilor de dispoziție, schizofreniei sau a altor tulburări psihotice, tulburărilor de somn, tulburărilor legate de consumul de substanțe, tulburărilor de personalitate, tulburărilor din spectrul autismului, tulburărilor de neurodezvoltare, tulburărilor de sinteză a sterolilor, durerii, tulburărilor convulsive, accidentului vascular cerebral, leziunilor cerebrale traumatice, tulburărilor de mișcare și tulburărilor de vedere, pierderii auzului și tinitus. În unele variante de realizare, tulburarea este boala Huntington. În unele variante de realizare, tulburarea este boala Parkinson. În unele variante de realizare, tulburarea este o boală inflamatorie (*de ex.*, lupusul).

Intr-un alt aspect, sunt furnizați compuși din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă de tratare sau prevenire a excitabilității creierului la un subiect susceptibil sau afectat de o afecțiune asociată cu excitabilitatea creierului, care cuprinde administrarea la subiect a unei cantități eficiente de un compus din prezenta invenție, adică un compus cu Formula (I), așa cum este revendicat, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție oferă o combinație a unui compus conform prezentei invenții, adică un compus conform cu formula (I), așa cum este revendicat, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un alt agent farmacologic activ. Compușii furnizați aici pot fi administrați ca agent activ unic sau pot fi administrați în combinație cu alți agenți. Administrarea în combinație poate fi relizată prin orice tehnică cunoscută specialiștilor în domeniu, incluzând, *de ex.*, administrare separată, succesivă, concurentă și alternativă.

Boli și tulburări

Aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metodele de tratare a unei tulburări de sinteză a sterolilor. Tulburări exemplificatoare sunt descrise aici. Metodele includ administrarea la un subiect, *de ex.*, un subiect care suferă de o tulburare de sinteză a sterolului, cum ar fi SLOS, un compus de modulare a receptorului NMDA. Compuși exemplificatori sunt descriși aici.

Tulburări de sinteză a sterolilor

Intr-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode pentru tratarea unei tulburări de sinteză a sterolilor. Colesterolul are un rol esențial în creștere și dezvoltare. Este o lipidă membranară și un precursor al multor molecule care joacă roluri importante în creșterea și diferențierea celulară, glicozilarea proteinelor și în căile de semnalizare. Biosinteza colesterolului implică o serie de enzime și intermediari. Tulburările, care rezultă din deficitul de oricare dintre enzimele implicate în biosinteza colesterolului, conduc la acumularea de intermediari și la dezechilibru în biomolecule, rezultând tulburări, care includ malformații scheletice congenitale, trăsături faciale dismorfice, întârziere psihomotorie și incapacitatea de a prospera. Într-o variantă de realizare, o tulburare de sinteză a sterolului sau simptom al unei tulburări de sinteză a sterolului poate fi tratat prin administrarea la un subiect care suferă de o tulburare de sinteză a sterolului a unui compus descris aici, cum ar fi un compus de modulare a receptorului NMDA, așa cum este descris aici. Tulburări suplimentare sunt descrise mai jos.

Sindromul Smith-Lemli-Opitz

Intr-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode pentru tratarea sindromului Smith-Lemli-Opitz (sau SLOS, sau deficit de 7-dehidrocolesterol reductază). SLOS este o eroare înăscută a sintezei colesterolului. În plus față de microcefalie, dizabilitate intelectuală moderată până la severă, hipersensibilitate senzorială, comportamente stereotipe, trăsături faciale dismorfice și sindactilia a degetelor al doilea/al treilea de la picioare, o caracteristică a bolii este nivelul redus de cerebrosterol (24(S)-hidroxicolesterol). SLOS este o afecțiune genetică autozomală recesivă rezultată din deficitul de enzimă finală a căii de sinteză a colesterolului, și provoacă niveluri scăzute sau normal-scăzute de colesterol plasmatic, și niveluri crescute de 7 și 8-dehidrocolesterol (DHC; 7DHC și 8DHC). Terapiile obișnuite utilizate în prezent includ suplimentarea colesterolului prin alimentație, tratamentul cu 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază (inhibitori de HMG CoA reductază, cunoscuți, de asemenea,

cu denumirea de statine), și tratamentul cu agenți care sporesc producția și/sau acumularea de colesterol; și reducerea acumulării de 7DHC și 8DHC, precursorii potențial toxici ai colesterolului.

Desmosteroloză

- 5 Desmosteroloză este un deficit de desmosterol reductază și are un fenotip similar cu SLOS. Într-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode pentru tratarea desmosterolozii.

Sitosterolemie

- 10 Sitosterolemia este o tulburare recesivă autozomală rară cauzată de mutații în două gene de transport ale casetei de legare la ATP (ABC) (ABCG5 și ABCG8). Sitosterolemia îmbunătățește absorbția sterolilor din plante și a colesterolului din intestine. Pacienții prezintă, de obicei, tendon și xantome tuberoase, și boală coronariană prematură. Într-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode pentru tratarea sitosterolemiei.

Xantomatoza cerebrotendinoasă (CTX)

- 15 Într-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode de tratare a xantomatozei cerebrotendinoase (denumită, de asemenea, colesteroză cerebrală sau sindromul Van Bogaert-Scherer-Epstein). CTX poate fi cauzată de o mutație a genei CYP27A1, care produce enzima sterol 27-hidroxiilază. Sterol 27-hidroxiilaza metabolizează colesterolul în acizi biliari (*de ex.*, acid chenodeoxicolic) care sunt importante în absorbția grăsimilor din intestin. Disfuncția enzimatică poate conduce la acumulare de colesterol în țesuturi. CTX este caracterizat prin diaree infantilă, cataractă, xantome tendinoase, capacitate mentală redusă și mișcări anormale la adulți.

Sindroame de deficit de mevalonat kinază (MKD)

- 25 Deficitul de mevalonat kinază (denumit, de asemenea, acidurie mevalonică (o formă mai severă de MKD) sau sindromul hiper IgD (HIDS sau hiperimmunoglobulinemia D) cu sindrom de febră menstruală (o formă mai benignă de MKD)) provoacă o acumulare de acid mevalonic în urină, ca urmare a acității insuficiente a mevalonat kinazei. MKD poate conduce la întârziere în dezvoltare, hipotonie, anemie, hepatosplenomegalie, caracteristici dismorifice, întârziere mintală și incapacitatea generală de a prospera. Aciduria mevalonică este caracterizată prin dezvoltare fizică și mentală întârziată, incapacitatea de a prospera, episoade recurente de febră cu vărsături și diaree, ficat, splină și ganglioni limfatici mărite, microcefalie (dimensiune mică a capului), cataractă, tonus muscular scăzut, statură mică, caracteristici faciale distincte, ataxie și anemie. HIDS este caracterizat prin episoade recurente de febră asociate cu ganglioni limfatici umflați, dureri articulare, probleme gastro-intestinale și erupții cutanate. Într-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode pentru tratarea MKD.

Mutația genei SC4MOL (deficit de SMO)

- 40 Deficitul de gene SC4MOL este o tulburare genetică în calea de biosinteză a colesterolului (*de ex.*, mutații în gena SC4MOL care codifică o nouă sterol oxidază). Deficitul de SC4MOL este caracterizat prin acumularea de dimetil și monometil steroli care pot fi detectați în sânge, coajă de piele sau fibroblaste primare ale pielii. Într-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode pentru tratarea deficitului de SMO.

Boala Niemann-Pick

- 50 Boala Niemann-Pick este o boală de depozitare lizozomală rezultată dintr-o mutație genetică care afectează metabolismul. Boala Niemann-Pick conduce la acumularea anormală de colesterol și alte substanțe grase (lipide) din cauza incapacității organismului de a transporta substanțele. Acumularea dăunează zonelor afectate.

Autism

- 55 Într-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode pentru tratarea tulburării din spectrul autismului, sau a autismului. Tulburarea din spectrul autismului (TSA) și autismul se referă la un grup de tulburări complexe ale dezvoltării creierului. Autismul este caracterizat, de obicei, prin dificultăți în interacțiunea socială, de exemplu, în comunicarea verbală și nonverbală. Comportamentele repetitive sunt adesea observate la indivizii cu autism. Autismul poate fi asociat cu dizabilități intelectuale, dificultăți de coordonare și atenție motorie și probleme de sănătate fizică, *de ex.*, somn și tulburări gastro-intestinale. Persoanele care au autism pot, de asemenea, să exceleze în abilități vizuale, muzică, matematică și artă. Autismul

se poate referi la tulburare autistă, tulburare dezintegrativă a copilăriei, tulburarea de dezvoltare omni prezentă - nespecificată altfel (PDD-NOS) și sindromul Asperger. Autismul se referă, de asemenea, la cauzele monogenetice ale autismului, cum ar fi cele ale sinaptofatului, *de ex.*, Sindrom Rett, sindrom X fragil, sindrom Angelman.

5

Tulburări asociate cu fenilcetonuria

Intr-un aspect, aici sunt descriși compușii din prezenta invenție pentru utilizare în metode pentru tratarea tulburărilor asociate cu fenilcetonuria (de ex., tulburări cognitive). Fenilcetonuria poate conduce la hipocolesterolemie și la scăderea vitaminei D. S-a constatat că colesterolii total și de joasă densitate și 25-hidroxi vitamina D sunt reduse la subiecții care suferă de fenilcetonurie, în comparație cei ai subiecților care nu suferă de fenilcetonurie (Clin. Chim. Acta 2013, 416: 54-59). 24S-hidroxicolesterol și 27S-hidroxicolesterol și 7 α -hidroxicolesterol (de ex., care reprezintă eliminarea colesterolului periferic și, respectiv, hepatic), s-au dovedit a fi semnificativ scăzuți la subiecții care suferă de fenilcetonurie, în timp ce 7 β -hidroxicolesterol (de ex., care reflectă stresul oxidativ) a crescut semnificativ la subiecții care suferă de fenilcetonurie. Modificările nivelurilor de 24S-OHC și 7 β -hidroxicolesterol sunt corelate cu nivelul de fenilalanină, iar nivelul de 27S-hidroxicolesterol poate fi corelat cu nivelul de 25-hidroxi vitamina D la subiecții care suferă de fenilcetonurie.

Exemple

Pentru ca invenția descrisă aici să fie înțeleasă mai bine, sunt prezentate următoarele exemple. Metode de sinteză sau intermediari pot fi găsite, de exemplu în WO2014/160480*. Exemplele de sinteză și biologice descrise în această cerere sunt furnizate pentru a ilustra compușii, compozițiile farmaceutice și metodele furnizate aici, și nu trebuie interpretate în niciun fel ca limitand sfera lor de întindere.

Dintre exemplele următoare, exemplele 14-17, 22-27, 35 și 36 sunt exemple ale prezentei invenții. Toate celelalte exemple sunt doar pentru comparare.

Stereochimia atribuită aici (*de ex.*, atribuirea "R" sau "S" la poziția C24 a steroidului) poate fi provizorie (*de ex.*, aleator). De exemplu, o poziție C24 poate fi trasată în configurația "R" atunci când configurația absolută este "S". Poziția C24 poate fi trasată și în configurația "S" atunci când configurația absolută este "R".

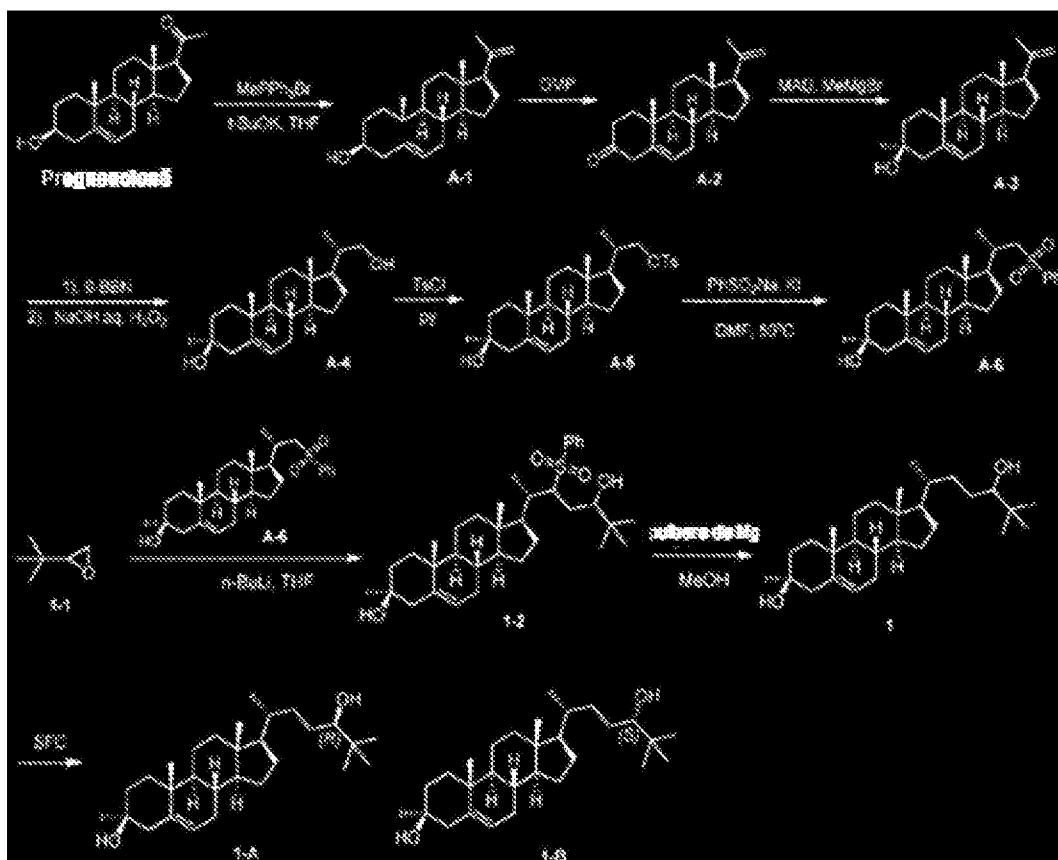
Lista de abrevieri

Me: metil; Ac: acetyl; Bu: butil; t-Bu: terț-butil; Ph: fenil; THF: tetrahidrofuran; Na₂SO₄: sulfat de sodiu; NaHCO₃: bicarbonat de sodiu; Na₂S₂O₃: tiosulfat de sodiu; PE: eter de petrol; DCM: diclorometan; DMF: N,N-dimetilformamidă; Et: etil; EtOAc: acetat de etil; EtOH: etanol; MeOH: alcool metilic; t-BuLi: terț-butil-litiu; MTBE: metil terț-butil eter; HMPA: triamidă hexametilfosforică; n-BuLi: n-butillitiu; TsCl: clorură de 4-metilbenzen-1-sulfonil; Ph₃PMeBr: bromură de metiltrifenilfosfoniu; PCC: clorocromat de piridiniu; t-BuOK: terț-butoxid de potasiu; TBAF: fluorură de tetra-n-butilamoniu; TBSCl: terț-butil (clor) dimetilsilan; AlMe₃: trimetilaluminu; DMP: periodinan Dess-Martin; (*i*-Pro)₄Ti: tetraizopropoxid de titan; LAH: hidruură de litiu aluminu; LDA: diizopropilamidă de litiu; MAD: metil aluminu bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenoxid); n-BuLi: butil-litiu normal; BHT: 2,6-di-t-butil-p-crezol (hidroxitoluen butilat); DIEA: diizopropiletilamină; NCS: N-clorosuccinimidă; iPrMgBr: bromură de izopropilmagneziu.

45

Metode de sinteză

Exemplul 1. Sinteza compusului 1.



Etapa 1. Sinteza intermediarului A-1. La o suspensie de PPh₃MeBr (2,13 kg, 5,97 moli) în THF (3000 mL), a fost adăugat t-BuOK (688 g, 6,14 moli) la 20 °C. Culoarea suspensiei a virat în galben. După agitare la 50 °C timp de 1 oră, a fost adăugată **Pregnenolonă** (630 g, 2,05 moli) la 50 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 50 °C timp de 2 ore. După răcire la 20 °C, amestecul a fost tratat cu NH₄Cl (aprox 10%, 5 L) și heptan (3,5 L), a fost agitat timp de 15 minute. Stratul organic a fost separat, a fost concentrat in vid, pentru a se obține un material brut sub forma unui ulei gros, care a fost turnat în MTBE (10 L) cu agitare violentă, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a format un solid alb murdar și a fost colectat prin filtrare, și a fost spălat cu MTBE (3 L). Filtratul combinat a fost amestecat cu MeOH (10 L) și a fost concentrat până la 6 L în vid. S-a format un solid alb murdar, care a fost colectat prin filtrare, a fost spălat cu MeOH (3 L), a fost uscat în aer, pentru a se obține 700 g de solid alb murdar umed. Filtratul MeOH combinat a fost concentrat in vid pentru a se obține un ulei gros. Uleiul a fost turnat în MTBE (3 L) cu agitare violentă, și amestecul a fost agitat timp de 3 ore. S-a format un solid alb murdar, și a fost colectat prin filtrare, a fost spălat cu MTBE (1 L). Filtratul combinat a fost amestecat cu MeOH (3 L) și a fost concentrat până la 1,5 L în vid. S-a format un solid alb murdar care a fost colectat prin filtrare, a fost spălat cu MeOH (500 ml), a fost uscat în aer, pentru a se obține 150 g de un solid alb murdar umed. Lotul anterior de 700 g și cel de 150 g au fost combinate, au fost uscate in vid, pentru a se obține **A-1** (552 g, 88%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,40-5,30 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,73-1,48 (m, 9H), 1,38-1,03 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 1,00-0,91 (m, 1H), 0,58 (s, 3H).

25 **Etapa 2. Sinteza intermediarului A-2.** La o soluție de **A-1** (184 g, 585 mmoli) în DCM (2000 mL) a fost adăugat în porții DMP (496 g, 1,17 moli) la 25 °C, urmat de adăugare de apă (42 mL). Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 30 min, apă (1500 ml) și NaHCO₃ (750 g) au fost adăugate în porții cu evoluție de gaz. Amestecul a fost apoi filtrat printr-un strat de celită, și solidul a fost spălat cu DCM (500 ml). Stratul organic al filtratului a fost separat, a fost spălat cu Na₂S₂O₃ (1000 ml, sat.), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat în vid la mai puțin decât 30 °C, pentru a se obține **A-2** (250 g, brut) de o gumă galben deschis. Produsul brut a fost utilizat
30 direct în etapa următoare.

Etapa 3. Sinteza intermediarului A-3. La o soluție de BHT (769 g, 3,49 moli) în toluen (1500 mL), a fost adăugat AlMe_3 (870 mL, 2M în toluen, 1,74 moli) la 0 °C. După agitare la 0 °C timp de 1 oră, amestecul de reacție a fost răcit la -78 °C, și a fost adăugată o soluție de **A-2** (250 g brut, masă teoretică: 182 g, 582 mmoli) în toluen (1000 mL). După agitare la -78 °C timp de 1 oră,

MeMgBr (580 ml, 3 M în eter, 1,74 mmoli) a fost adăugat la -78 °C, și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de încă o oră. Amestecul a fost stins prin turnare în porții în acid citric (4000 ml, 20% apos) cu eliberare de gaz. Alte două loturi au fost realizate și combinate împreună. Amestecul a fost extras cu EtOAc (10 L). Stratul organic a fost separat, a fost spălat cu saramură (5 L, 10%), NaHCO₃ (5 L, apos saturat), saramură (5 L, sat.), a fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrat în vid. Produsul brut a fost purificat pe coloană de silicagel (prin eluare PE la EtOAc), pentru a se obține **A-3** brut (440 g) sub forma unui solid galben deschis. La o soluție de **A-3** brut (440 g) în DCM (6 L), au fost adăugate DMAP (24,4 g) și Ac₂O (51 g). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 1 oră. La amestec a fost adăugat NaHCO₃ (1 L, apos saturat) și a fost agitat timp de 10 min. Stratul organic a fost separat, a fost concentrat în vid, și reziduul a fost triturat cu PE (2 L). Solidul a fost spălat cu PE (3 x 500 ml) și a fost uscat în vid, pentru a se obține **A-3** (262 g) sub forma unui solid alb murdar. Filtratul combinat a fost concentrat, a fost purificat pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 50/1 până la 8/1) și a fost triturat cu PE (1 L) pentru a se obține **A-3** (30 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,35-5,28 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 3H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,82-1,33 (m, 14H), 1,29-1,08 (m, 7H), 1,02 (s, 3H), 1,00-0,93 (m, 1H), 0,59 (s, 3H).

Etapa 4. Sinteza intermediarului A-4. **A-3** (100 g, 304 mmoli) a fost dizolvat în 9-BBN (1,21 L, 0,5 M în THF, 608 mmoli) la 0 °C în N₂. Soluția a fost agitată la 65 °C timp de 1 oră, și a fost răcită la 10 °C. A precipitat un solid alb murdar. La amestec au fost adăugate prin picurare etanol (279 g, 6080 mmoli) și NaOH apos (304 ml, 5 M, 1520 mmoli) la mai puțin decât 10 °C, pentru a se obține o soluție limpede. Apoi, a fost adăugat prin picurare peroxid de hidrogen (343 g, 30% în apă, 3040 mmoli) la mai puțin decât 10 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 75 °C timp de 1 oră. După răcire la 20 °C, un solid alb a precipitat și a fost colectat prin filtrare. Turta de filtrare a fost spălată cu apă (3 x 500 ml), a fost uscată în vid pentru a se obține un solid alb, care a fost triturat în etanol (1,5 L) la reflux pentru a se obține **A-4** (92 g, 88%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31-5,29 (m, 1H), 3,65-3,63 (m, 1H), 3,38-3,37 (m, 1H), 2,42 (d, J = 12,4, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,88-1,63 (m, 4H), 1,63-1,40 (m, 8H), 1,40-0,90 (m, 16H), 0,70 (s, 3H).

Etapa 5. Sinteza intermediarului A-5. La o soluție de **A-4** (124,5 g, 357 mmoli) în cloroform (1 L) și piridină (700 mL), a fost adăugat TsCl (204 g, 1071 mmoli) la 15 °C. Amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat în vid, pentru a îndepărta cea mai mare parte a cloroformului. Amestecul de piridină a fost adăugat în apă (6 L). Un solid alb murdar a fost produs și a fost colectat prin filtrare, care a fost spălat cu apă (6 x 1 L). Solidul alb murdar a fost dizolvat în DCM (3,5 L), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat în vid, pentru a se obține **A-5** (163 g, 92%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,29-5,28 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 3,2, 9,6 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 6,4, 9,2 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,99-1,91 (m, 3H), 1,77-1,39 (m, 11H), 1,26-0,86 (m, 16H), 0,64 (s, 3H).

Etapa 6. Sinteza compusului A-6. La o soluție de **A-5** (163 g, 325 mmoli) în DMF (1,7 L) a fost adăugat KI (258 g, 1560 mmoli) la 15 °C, și amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 2 ore. A fost adăugat benzensulfonat de sodiu (195 g, 975 mmoli), și amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 25 °C și a fost combinat cu un alt lot de la 83 g de **A-5**. Amestecul combinat a fost turnat în apă (20 L) și s-a produs ceva solid galben. Amestecul a fost filtrat și turta de filtrare a fost spălată cu apă (3 x 2 L). Turta de filtrare rezultată a fost dizolvată în DCM (5 L), a fost spălată cu apă (2 x 1 L), saramură (2 x 1 L), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată în vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid galben, care a fost recristalizat în toluen (2,5 L) pentru a se obține **A-6** (150 g, 65%) sub forma unui solid galben deschis. Filtratul de recristalizare a fost concentrat în vid pentru a se obține **A-6** (30 g) brut suplimentar sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 5,28-5,27 (m, 1H), 3,14 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 9,6, 14,0 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,17-2,03 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,81-1,65 (m, 3H), 1,60-1,32 (m, 8H), 1,25-0,85 (m, 15H), 0,65 (s, 3H). LCMS Rt = 2,057 min în 3,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₂₉H₄₁O₂S [M+ H-H₂O]⁺ 453, găsit 453.

Etapa 7. Sinteza compusului 1-2. La THF (2 ml) în N₂ la -70 °C a fost adăugat n-BuLi (1,69 ml, 4,24 mmoli), și o suspensie de **A-6** (500 mg, 1,06 mmoli) în THF (5 ml) a fost adăugată prin picurare pentru a se obține o suspensie galben deschis. După agitare la -70 °C timp de 30 de minute, a fost adăugată o soluție de **Compus 1-1** (212 mg, 2,12 mmoli) în THF (2 ml). Reacția a fost agitată la -70 °C timp de 10 minute și a fost agitată la 25 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (10 mL) și a fost extras cu EtOAc (3 x 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (100 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată în vid,

pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat pe o coloană de silicagel (PE/EtOAc = 10/1) pentru a se obține **Compus 1-2** (500 mg, brut) sub forma unui solid galben, care a fost utilizat direct.

5 **Etapa 8. Sinteza compusului 1.** La o soluție de **Compus 1-2** (500 mg, 0,876 mmoli) in MeOH (10 ml) a fost adăugată pulbere de Mg (630 mg, 26,3 mmoli) la 60 °C. Amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 2 ore, și a fost adăugat un alt lot de pulbere de Mg (630 mg, 26,3 mmoli). Reacția a fost agitată la 60 °C timp de încă 16 ore. După răcire, amestecul a fost stins cu HCl (100 ml, 1 M) până când reacția a devenit limpede, și a fost extrasă cu DCM (2 x 30 mL). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată, concentrată și purificată pe o coloană de silicagel (PE/EtOAc = 10/1 până la 8/1) pentru a se obține **Compus 1** (104 mg, 28%) sub forma unui solid alb murdar. **Compusul 1:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31-5,30 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 3H), 1,91-1,57 (m, 6H), 1,52-1,35 (m, 11H), 1,74-1,12 (m, 10H), 1,11-1,01 (m, 5H), 0,90 (s, 9H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,564 min in 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, găsit 395.

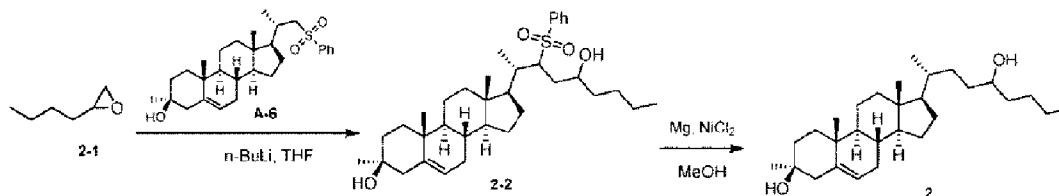
15 **Etapa 9. Compus 1** (0,83 g) a fost purificat prin SFC (Coloană: AD (250mm*30mm, 5μm), NH 0,1% H₂O ETOH, Gradient: de la 30% până la 100%, Debit (ml/min): 60ml/min, 25 °C) **Compus 1-A** (379 mg, 46%) și **Compus 1-B** (338 mg, 41%) sub forma unui solid alb murdar.

20 **Compusul 1-A:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,33-5,28 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,91-1,64 (m, 5H), 1,63-1,57 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 6H), 1,37-1,24 (m, 3H), 1,21-1,09 (m, 5H), 1,09-1,03 (m, 2H), 1,02-1,00 (m, 4H), 0,99-0,96 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,361 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, găsit 395.

25 **Compusul 1-B:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32-5,30 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,90-1,66 (m, 4H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,52-1,38 (m, 6H), 1,37-1,24 (m, 5H), 1,21-1,09 (m, 5H), 1,09-0,95 (m, 5H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,69 (s, 3H). LCMS Rt = 1,361 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, găsit 395.

Exemplul 2. Sinteza compusului 2.

30

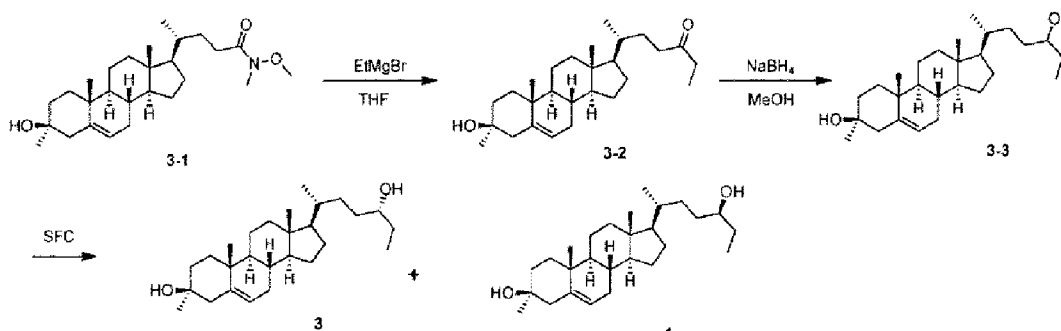


35 **Sinteza compusului 2-2.** La THF (6 ml) a fost adăugat n-BuLi (2,5 M, 2,65 mmol, 1,05 ml, 2,5 echiv.) in N₂ la -70 °C, și o suspensie de **A-6** (1,06 mmol, 500 mg, 1,0 echiv.) in THF (3 ml) a fost adăugată prin picurare, pentru a se obține o suspensie galben deschis. După agitare la -70 °C timp de 30 de minute, a fost adăugată prin picurare o soluție de **Compus 2-1** (1,27 mmol, 127 mg, 1,2 echiv.) in THF (1 ml). Reacția a fost agitată la 15 °C timp de 12 ore. Reacția a fost stinsă cu NH₄Cl saturat (30 mL) și a fost extrasă cu EtOAc (3 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține **Compus 2-2** (560 mg, brut) sub forma unei spume galben deschis, care a fost utilizată direct în etapa următoare.

40 **Sinteza Compusului 2.** La o soluție de **Compus 2-2** (560 mg, 0,98 mmoli) in MeOH (10 ml), a fost adăugat NiCl₂ (127 mg, 0,980 mmoli). După încălzire la 55 °C, au fost adăugate porțiuni de Mg (938 mg) și amestecul a fost agitat la 55 °C timp de 30 minute. După aceea, a fost adăugat un alt lot de porțiuni de Mg (938 mg), și reacția a fost agitată la 55 °C timp de 16 ore. 45 După răcire, amestecul a fost stins cu HCl (100 ml, 1 N) până când reacția a devenit limpede, și a fost extrasă cu DCM (2 x 30 ml). Faza organică combinată a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul brut a fost purificat pe coloană rapidă (0-10% EtOAc in PE/DCM (v/v = 2/1)) pentru a se obține **Compus 2** (26 mg, 6%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,85-1,58 (m, 4H), 1,56-1,24 (m, 18H), 1,23-0,92 (m, 19H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,359 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, găsit 395. 50

55

Exemplul 3. Sinteza compușilor 3 și 4.

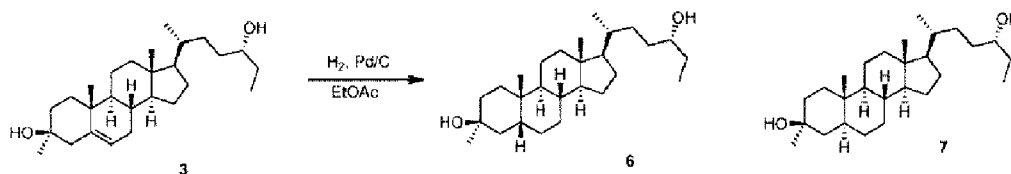


Sinteza Compusului 3-2. La o soluție de **Compus 3-1*** (7,0 g, 16,2 mmoli) în THF (70 ml), a fost adăugată prin picurare bromură de etilmagneziu (26,9 ml, 80,9 mmoli, 3M în Et₂O) la 0 °C în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost stins cu NH₄Cl apos saturat (100 ml), și a fost extras cu EtOAc (2 x 200 ml). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (200 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄ anhidru, a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 20/1) pentru a se obține **Compus 3-2** (500 mg, 8%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,28 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 5H), 1,98-1,63 (m, 8H), 1,53-0,84 (m, 27H), 0,66 (s, 3H).

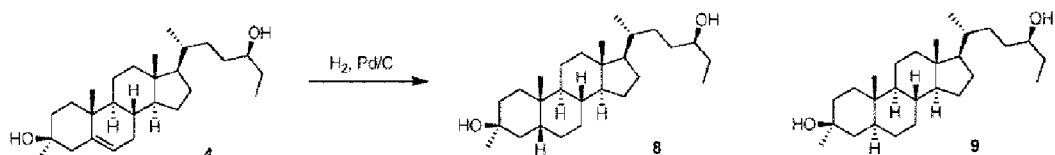
Sinteza Compusului 3-3. La o soluție de **Compus 3-2** (500 mg, 1,24 mmoli) în MeOH (10 ml), a fost adăugat NaBH₄ (93,8 mg, 2,48 mmoli) în porții. Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl apos saturat (10 ml) și a fost extras cu EtOAc (2 x 30 ml). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (30 ml) și a fost concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 20/1) pentru a se obține **Compus 3-3** (500 mg, brut), care a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a se obține **Compus 3-3** (60 mg, 12%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,33-5,28 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,02-1,57 (m, 14H), 1,57-0,92 (m, 26H), 0,67 (s, 3H).

Sinteza compușilor 3 și 4. **Compus 3-3** (60 mg, 149 μmoli) în MeOH (5 mL) a fost separat prin SFC (Coloană: AD (25 (mm*30mm, 5μm); Condiție: Bază-EtOH) pentru a se obține varful 1 ca **Compus 3** (33,6 mg, 56%) și vârful 2 ca **Compus 4** (18,3 mg, 31%) sub forma unui solid alb murdar. **Compusul 3:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32-5,28 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,02-1,57 (m, 11H), 1,54-0,92 (m, 29H), 0,67 (s, 3H). LCMS Rt = 1,443 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru C₂₇H₄₅O [M-H₂O+H]⁺ 385, găsit 385. **Compusul 4:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,33-2,8 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,02-1,57 (m, 11H), 1,54-0,92 (m, 29H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,446 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat. C₂₇H₄₅O [M-H₂O+H]⁺ 385, găsit 385.

Exemplul 4. Sinteza compușilor 6 și 7.

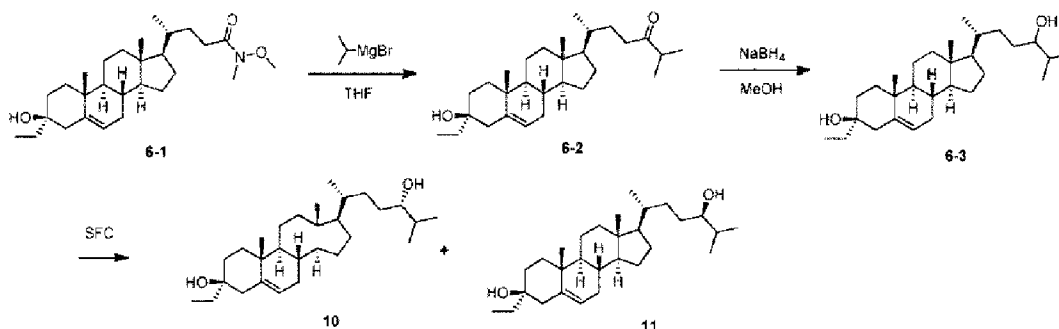


La o soluție de **Compus 3** (90 mg, 223 μm) în EtOAc (10 ml) a fost adăugat Pd/C (100 mg, 10%, uscat), apoi amestecul a fost agitat în hidrogen (344738 Pa - 50 psi) la 50 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită, și filtratul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc - 20/1 până la 10/1) pentru a se obține **Compus 6** (4,8 mg, 5%) și **Compus 7** (44,5 mg, 49%) sub forma unor solide albe. **Compusul 6:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,47-3,46 (m, 1H), 2,05-1,82 (m, 4H), 1,79-1,57 (m, 2H), 1,55-0,90 (m, 38H), 0,64 (s, 3H). LCMS Rt = 1,484 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru C₂₇H₄₅ [M-2H₂O+H]⁺ 369, găsit 369. **Compusul 7:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,49-3,46 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,90-1,55 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 4H), 1,53-1,24 (m, 19H), 1,23-0,82 (m, 15H), 0,80 (s, 3H), 0,64-0,63 (m, 4H). LCMS Rt = 1,474 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru C₂₇H₄₅ [M-2H₂O+H]⁺ 369, găsit 369.

Exemplul 5. Sinteza compușilor 8 și 9.

5 La o soluție de **Compus 4** (90 mg, 223 μ moli) în EtOAc (10 ml), a fost adăugat Pd/C (100 mg, 10%, anhidru), apoi amestecul a fost agitat în hidrogen (344738 Pa - 50 psi) la 50 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită, și filtratul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 20/1 până la 10/1) pentru a se obține **Compus 8** (5,5 mg, 6%) și **Compus 9** (64,7 mg, 72%) sub forma unor solide albe. **Compusul 8**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,47-3,46 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,65-0,90 (m, 40H), 0,64 (s, 3H). LCMS Rt = 1,484 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 369, găsit 369.

10 **Compus 9**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,47-3,46 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 6H), 1,50-0,90 (m, 35H), 0,64-0,63 (m, 4H). LCMS Rt = 1,472 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 369, găsit 369.

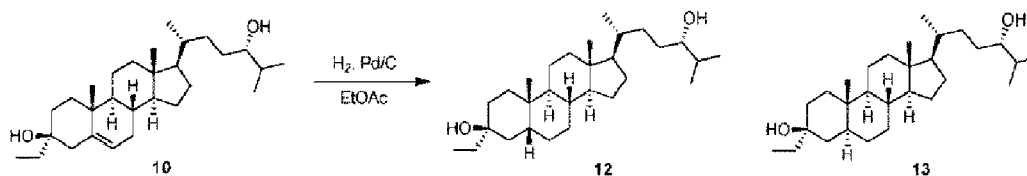
Exemplul 6. Sinteza compușilor 10 și 11.

20 **Sinteza compusului 6-2**. La o soluție de **Compus 6-1*** (3,6 g, 8,07 mmoli) în THF (50 ml) a fost adăugată prin picurare bromură de izopropilmagneziu (16,1 ml, 32,2 mmoli, 2M în THF) la 0 °C în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost stins cu NH_4Cl apos saturat (50 ml) și a fost extras cu EtOAc (2 x 100 ml). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (50 ml), a fost uscată pe Na_2SO_4 anhidră și a fost concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 20/1) pentru a se obține **Compus 6-2** (600 mg, 17%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30-5,26 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 3H), 2,01-1,59 (m, 8H), 1,55-1,25 (m, 11H), 1,23-0,83 (m, 21H), 0,67 (s, 3H).

25 **Sinteza compusului 6-3**. La o suspensie de **Compus 6-2** (500 mg, 1,16 mmoli) în MeOH (8 ml), a fost adăugat NaBH_4 (87,7 mg, 2,32 mmoli) în porții. Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl apos saturat (10 ml) și a fost adăugată H_2O (30 ml). Un solid alb murdar a precipitat, a fost filtrat, colectat și uscat în vid, pentru a se obține **Compus 6-3** (500 mg, 100%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30-5,26 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,04-1,63 (m, 7H), 1,55-1,25 (m, 15H), 1,23-0,84 (m, 22H), 0,67 (s, 3H).

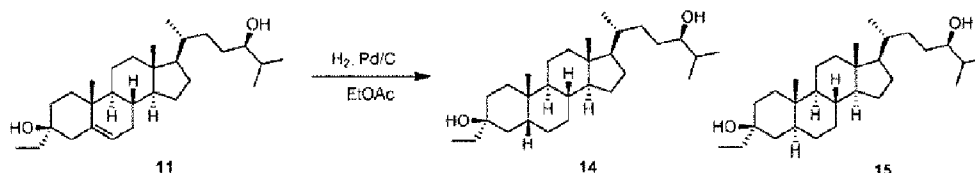
30 **Sinteza compușilor 10 și 11**. **Compus 6-3** (500 mg, 1,16 mmoli) în MeOH (10 ml) a fost separat prin SFC în condiții bazice (Coloană: AD (250mm*30mm, 5 μ m); Condiție: Bază-MeOH) pentru a se obține vârful 1 ca **Compus 10** și vârful 2 ca **Compus 11** (230 mg, 46%) sub forma unui solid alb murdar. **Compusul 10**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,30-5,24 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,90-1,57 (m, 10H), 1,55-1,25 (m, 9H), 1,23-0,82 (m, 22H), 0,67 (s, 3H). LCMS Rt = 1,648 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB. MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 413, găsit 413. **Compusul 11**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,29-5,25 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,04-1,57 (m, 6H), 1,54-1,25 (m, 17H), 1,23-0,84 (m, 21H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,641 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 413, găsit 413.

Exemplul 7. Sinteza compușilor 12 și 13.



La o soluție de **Compus 10** (150 mg, 348 μ moli) în EtOAc (15 ml), a fost adăugat Pd/C (200 mg, 10%, anhidru), apoi amestecul a fost agitat în hidrogen (344738 Pa - 50 psi) la 50 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită, și filtratul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 30/1 până la 20/1) pentru a se obține **Compus 12** (10,8 mg, 7%) și **Compus 13** (82,7 mg, 55%) sub forma unor solide albe. **Compusul 12**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,31-3,30 (m, 1H), 1,95-1,58 (m, 5H), 1,50-1,10 (m, 22H), 1,10-0,88 (m, 21H), 0,64 (s, 3H). LCMS Rt = 1,680 min in 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 397, găsit 397. **Compusul 13**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,31-3,30 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 4H), 1,58-1,25 (m, 17H), 1,25-0,82 (m, 24H), 0,64-0,63 (m, 4H). LCMS Rt = 1,682 min in 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 397, găsit 397.

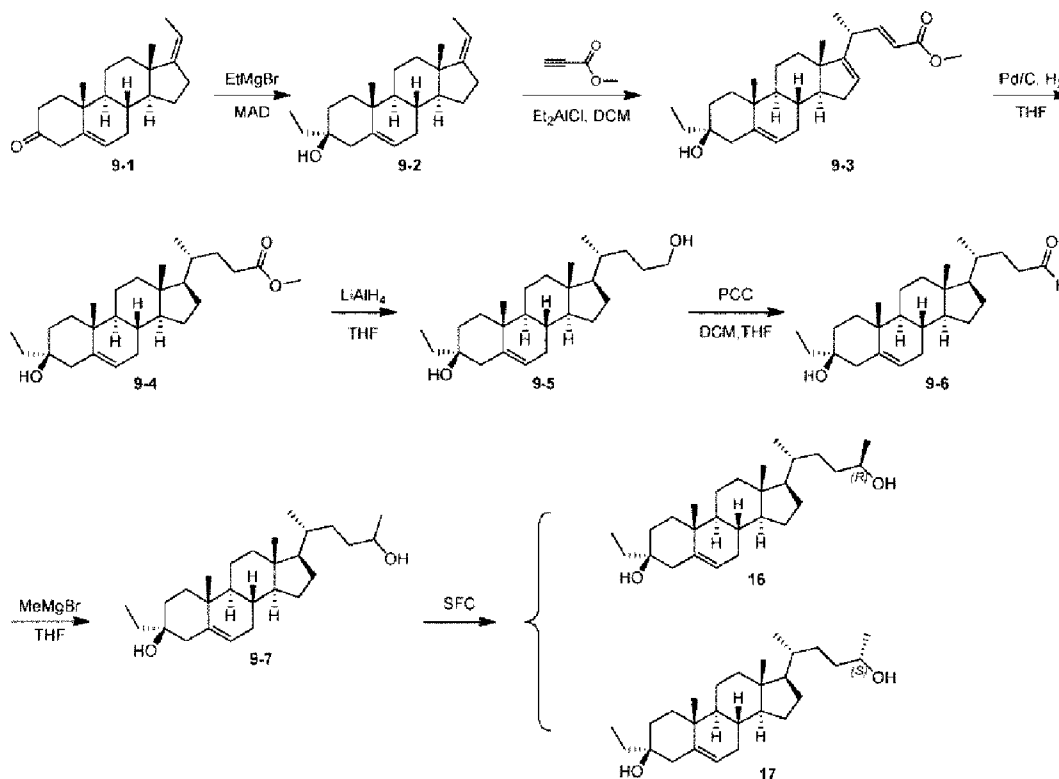
Exemplul 8. Sinteza compușilor 14 și 15.



La o soluție de **Compus 11** (150 mg, 348 μ m) în EtOAc (15 ml), a fost adăugat Pd/C (200 mg, 10%, anhidru), apoi amestecul a fost agitat în hidrogen (344738 Pa - 50 psi) la 50 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită, și filtratul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 30/1 până la 20/1) pentru a se obține **Compus 14** (10,1 mg, 7%) și **Compus 15** (65,8 mg, 44%) sub forma unor solide albe. **Compusul 14**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,31-3,30 (m, 1H), 1,95-1,57 (m, 7H), 1,50-1,10 (m, 22H), 1,10-0,90 (m, 19H), 0,65 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,702 min in 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 397, găsit 397. **Compusul 15**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,31-3,30 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,76-1,57 (m, 4H), 1,57-1,25 (m, 18H), 1,25-0,70 (m, 23H), 0,64-0,63 (m, 4H) LCMS Rt = 1,686 min in 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 397, găsit 397.

Exemplul 9. Sinteza compușilor 16 și 17.



Sinteza compusului 9-2. La o soluție de 2,6-di-terț-butil-4-metilfenol (220 g, 1,0 moli) în toluen (250 ml), a fost adăugat prin picurare AlMe_3 (250 ml, 501 mmoli, 2 M în toluen), la 25 °C. Soluția a fost agitată la 25 °C timp de 1 oră. Apoi o soluție de **Compus 9-1** (50 g, 167 mmoli) în DCM (400 ml) a fost adăugată prin picurare la -78 °C. După agitare la -78 °C timp de 1 oră, a fost adăugat prin picurare EtMgBr (167 ml, 501 mmol, 3M în eter etilic) la -78 °C. Soluția rezultată a fost agitată la -78 °C până la -50 °C timp de 3 ore. Reacția a fost stinsă cu acid citric saturat (100 ml) la -78 °C. După agitare la 25 °C timp de 0,5 ore, amestecul rezultat a fost filtrat, și filtratul a fost extras cu DCM (3 x 100 ml). Stratul organic combinat a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat și concentrat in vid. Reacția a fost efectuată în paralel de 2 ori. Produsul brut a fost combinat și purificat pe o coloană de silicagel (PE/ EtOAc = 5/1) pentru a se obține 38 g de produs brut sub forma unui solid alb murdar, care a fost recristalizat din PE, pentru a se obține un **Compus 9-2** sub forma unui solid alb murdar (13,5 g, 13%). ^1H RMN (CDCl_3) 400MHz δ 5,33-5,26 (m, 1H), 5,23-5,10 (m, 1H), 2,45-1,90 (m, 6H), 1,78-0,70 (m, 28H).

Sinteza compusului 9-3. La o soluție de **Compus 9-2** (13 g, 39,5 mmoli) și propiolat de metil (8,29 g, 98,7 mmoli) în DCM anhidru (100 mL) în N_2 la 0 °C, a fost adăugată prin picurare clorură de dietilaluminiu (1 M în hexan, 158 ml, 158 mmoli). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață, a fost extras cu DCM (3 x 300 ml). Extractele au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/ EtOAc = 5/1) pentru a se obține **Compus 9-3** (14 g, 86%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (CDCl_3) 400MHz δ 6,93 (dd, J = 15,6Hz, 8,0Hz, 1H), 5,81 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,42-5,38 (m, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,90-1,65 (m, 4H), 1,60-1,25 (m, 9H), 1,88 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15-0,95 (m, 6H), 0,84 (t, J = 7,6Hz, 3H), 0,78 (s, 3H).

Sinteza compusului 9-4. La o soluție de **Compus 9-3** (9 g, 21,8 mmoli) în THF (100 ml) a fost adăugat Pd/C (2 g, umed 10%) la 15 °C. După degazare și umplere cu H_2 de trei ori, amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 15 °C în balon cu H_2 . Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită. Filtratul a fost concentrat in vid pentru a se obține **Compus 9-4** (8,7 g, brut) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (CDCl_3) 400MHz δ 5,35-5,25 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,40-2,15 (m, 4H), 2,10-1,40 (m, 17H), 2,15-0,80 (m, 16H), 0,70 (s, 3H).

Sinteza compusului 9-5. La o soluție de **Compus 9-4** (5 g, 12,0 mmoli) în THF (100 mL), a fost adăugată hidruură de litiu aluminiiu (1,13 g, 30,0 mmoli) la 0 °C. Apoi reacția a fost agitată la 25 °C timp de 5 min. Apoi reacția a fost stinsă cu soluție apoasă de NH_4Cl (50 ml) și acid citric apos (30 ml) la pH = 4 □ 5. Apoi, soluția de reacție a fost extrasă cu EtOAc (3 x 100 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și concentrate in vid, pentru a se obține produsul **Compus 9-5** (4 g, 80%) brut sub forma unui solid alb murdar. ^1H

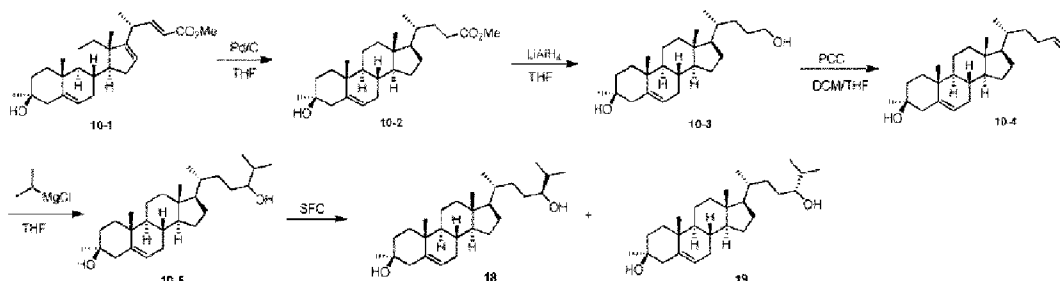
RMN (CDCl_3) 400MHz δ 5,35-5,25 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,08-1,80 (m, 18H), 1,80-0,80 (m, 19H), 0,68 (s, 3H).

Sinteza compusului 9-6. La o soluție de **Compus 9-5** (1g, 2,57 mmoli) în DCM (15 mL) și THF (15 mL), a fost adăugat PCC (1,10 g, 5,14 mmoli). Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la 25 °C timp de 2 ore. Faza organică combinată a fost uscată, a fost concentrată și purificată prin combi-flash (0-15% EtOAc în PE) pentru a se obține **Compus 9-6** (700 mg, 70%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (CDCl_3) 400MHz δ 9,77 (s, 1H), 5,30-5,26 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,04-1,57 (m, 12H), 1,50-0,83 (m, 23H), 0,68 (m, 3H).

Sinteza compusului 9-7. La o soluție de **Compus 9-6** (100 mg, 0,258 mmoli) în THF (5 ml), a fost adăugată bromură de metilmagneziu (0,513 ml, 1,54 mmoli) în N_2 . Amestecul de reacție rezultat a fost agitat la 25 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție saturată de NH_4Cl (10 ml) și apoi a fost concentrat, pentru a se obține un reziduu care a fost extras cu EtOAc (3 x 10 ml). Faza organică combinată a fost uscată, a fost concentrată și purificată prin combi-flash (0-15% EtOAc în PE), pentru a se obține **Compus 9-7** (10 mg, 10%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (CDCl_3) 400MHz δ 5,30-5,24 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 2,38-2,35 (m, 1H), 2,05-0,83 (m, 40H), 0,68 (m, 3H). LCMS MS ESI calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ 385, găsit 385.

Sinteza compușilor 16 și 17. **Compus 9-7** (150 mg, 0,372 mmoli) a fost purificat prin SFC (Coloană: AD (250mm*30mm, 10 μm), Condiție: Baza-MEOH) pentru a se obține **Compus 16** (10,6 mg, 7%) și **Compus 17** (25,2 mg, 17%) sub forma unor solide alb murdar. **Compusul 16:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,05-0,80 (m, 40H), 0,67 (s, 3H). LCMS t_R = 1,221 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ 385, găsit 385. **Compusul 17:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,05-0,80 (m, 40H), 0,67 (s, 3H). LCMS t_R = 1,216 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ 385, găsit 385.

Exemplul 10. Sinteza compușilor 18 și 19.



Sinteza compusului 10-2. O soluție de **Compus 10-1*** (2 g, 5,01 mmoli) și Pd/C (200 mg, 10%) în THF (30 ml), au fost hidrogenate sub: 103421 Pa (15 psi) de hidrogen la 25 °C timp de 3 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită, și filtratul a fost concentrat în vid, pentru a se obține **Compus 10-2** (1,8 g, brut) sub forma unui solid alb murdar.

Sinteza compusului 10-3. La o soluție de **Compus 10-2** (1,8 g, 4,47 mmoli) în THF (25 ml), a fost adăugată prin picurare o soluție de LiAlH_4 (339 mg, 8,94 mmoli) în THF (5 ml), la mai puțin decât 15 °C. Soluția a fost agitată la 15 °C timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugare de NH_4Cl apos saturat (20 ml) la 0 °C. Amestecul rezultat a fost extras cu EtOAc (2 x 50 ml). Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură (2 x 30 ml) și a fost concentrată în vid, pentru a se obține **Compus 10-3** (1,6 g, brut) sub forma unui solid galben deschis.

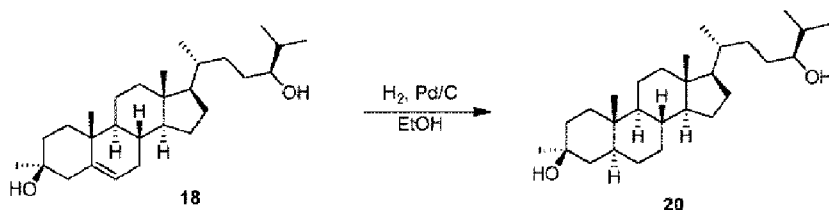
Sinteza compusului 10-4. Un amestec de **Compus 10-3** (1,6 g, 4,27 mmoli) în DCM (10 ml) și THF (10 ml), a fost adăugat PCC (2,27 g, 10,6 mmoli) la 25 °C. Reacția a fost agitată la 25 °C timp de 3 ore. Soluția a fost filtrată, și turta de filtrare a fost spălată cu DCM (25 ml). Filtratul combinat a fost concentrat în vid. Reziduu a fost purificat pe coloană de silicagel, prin eluare cu PE/EtOAc = 8/1, pentru a se obține **Compus 10-4** (0,9 g, 54%) sub forma unui solid alb murdar.

Sinteza compusului 10-5. La o soluție de **Compus 10-4** (0,9 g, 2,41 mmoli) în THF (30 ml), a fost adăugată prin picurare clorură de izopropil magneziu (3,61 ml, 7,23 mmoli, 2 M în THF) la -78 °C. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 2 ore. Apoi, amestecul a fost lăsat să se încălzească la 25 °C și a fost agitat timp de 3 ore. Reacția a fost turnată în apă (100 ml) și a fost extrasă cu EtOAc (2 x 30 ml). Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură (50 ml), a fost uscat pe Na_2SO_4 și a fost concentrat în vid. Reziduu a fost purificat pe coloană de silicagel, prin

eluare cu PE/EtOAc = 5/1, pentru a se obține **Compus 10-5** (0,6 g, 57%) sub forma unui solid alb murdar.

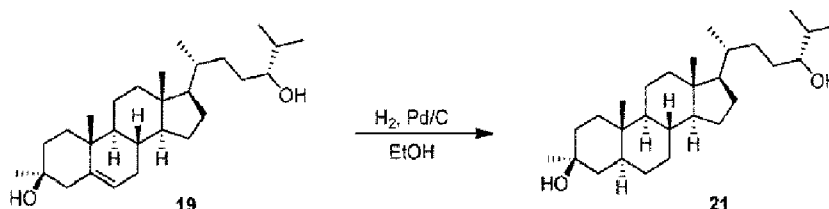
Sinteza compușilor 18 și 19. **Compus 10-5** (0,6 g) a fost purificat prin SFC în condiții bazice (Coloană: AD (250mm*30mm, 5μm); Condiție: Baza-MEOH) pentru a se obține vârful 1 ca **Compus 18** (140 mg, 23%) sub forma unui solid alb murdar, și vârful 2 ca **Compus 19** (220 mg, 37%) sub forma unui solid galben deschis. **Compusul 18:** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,35-5,27 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 2,52-2,37 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,90-1,59 (m, 6H), 1,56-1,35 (m, 7H), 1,33-1,21 (m, 3H), 1,18-1,10 (m, 7H), 1,03-1,00 (m, 6H), 0,97-0,87 (m, 10H), 0,68 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,298 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 399, găsit 399. **Compusul 19:** $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,33-5,25 (m, 1H), 3,30 (br. s., 1H), 2,41 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,90-1,55 (m, 6H), 1,51-1,04 (m, 19H), 1,03-0,96 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 10H), 0,67 (s, 3H). **LCMS** R_t = 1,294 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 399, găsit 399.

15 Exemplul 11. Sinteza compusului 20.



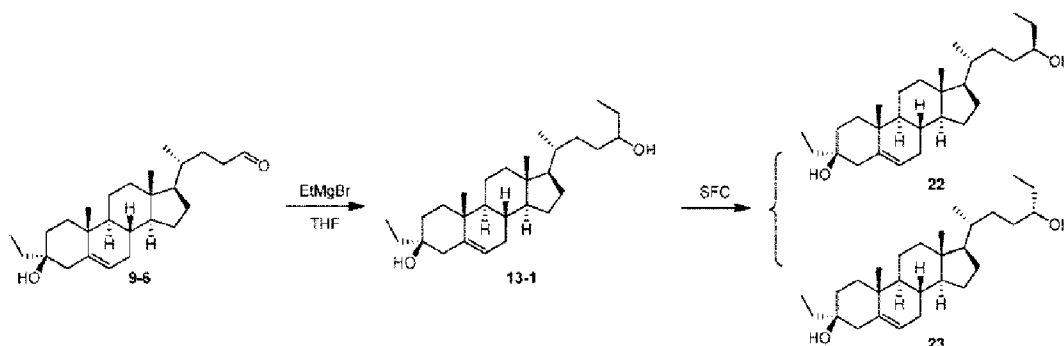
Un amestec de **Compus 18** (50 mg, 119 μmoli) și Pd/C (50 mg, 10%) în EtOH (10 ml) a fost hidrogenat timp de 12 ore la 50 °C în H_2 (344738 Pa - 50 psi). Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celită, și turta a fost spălată cu EtOAc (2 x 20 ml). Filtratele combinate au fost concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 20/1 până la 10/1), pentru a se obține **Compus 20** (38,5 mg, 76%) sub forma unei pulberi alb murdar. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,31-3,30 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,54-0,80 (m, 39H), 0,65-0,64 (m, 4H). **LCMS** R_t = 1,578 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 383, găsit 383.

Exemplul 12. Sinteza compusului 21.



Un amestec de **Compus 19** (50 mg, 119 μmoli) și Pd/C (50 mg, 10%) în EtOH (10 ml) a fost hidrogenat timp de 12 ore la 50 °C în H_2 (344738 Pa - 50 psi). Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celită, și turta a fost spălată cu EtOAc (20 ml x2). Filtratele combinate au fost concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 20/1 până la 10/1), pentru a se obține **Compus 21** (9,8 mg, 20%) sub forma unei pulberi alb murdar. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,31-3,30 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 1H), 1,75-1,57 (m, 27H), 1,54-0,80 (m, 16H), 0,65-0,64 (m, 4H). **LCMS** R_t = 1,535 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 383, găsit 383.

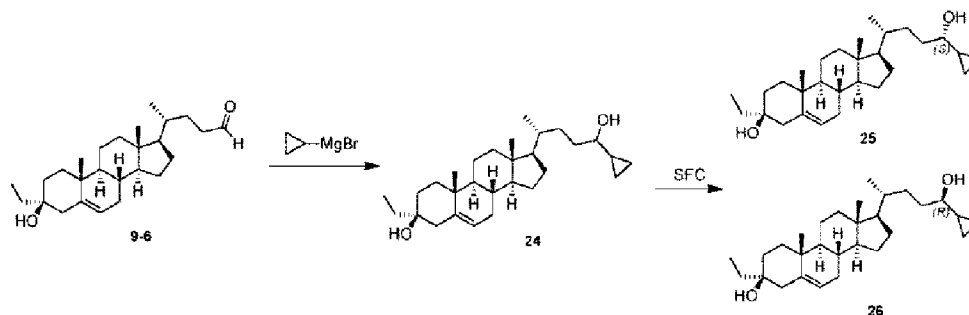
Exemplul 13. Sinteza compușilor 22 și 23.



Sinteza compușilor 22 și 23. La o soluție de **Compus 9-6** (340 mg, 879 μ mol) în THF (20 ml) la 0 °C a fost adăugată bromură de etilmagneziu (876 μ L, 3,0 M, 2,63 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 15 °C timp de 2 ore, apoi a fost stins cu NH_4Cl saturat (10 ml), și a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 ml). Fazele organice combinate au fost spălate cu sare (60 ml), au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și concentrate în vid, pentru a se obține **Compus 13-1** sub forma unui solid alb murdar (240 mg). Solidul a fost purificat prin SFC (Coloană: AD (250mm*30mm, 5 μ m); Condiție: Bază-MeOH) pentru a se obține vârful 1 ca **Compus 22** (13 mg, 4%) sub forma unui solid alb murdar, și vârful 2 ca **Compus 23** (54,0 mg, impur) sub forma unui solid alb murdar. **Compusul 22:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,49 (br. s., 1H), 2,39 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,09-1,94 (m, 3H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,69-1,37 (m, 16H), 1,35-1,23 (m, 4H), 1,22-0,92 (m, 14H), 0,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,70 (s, 3H). LCMS $R_t = 2,334$ min în 4,0 min de cromatografie, 50-100AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}$ $[[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+]$ 399, găsit 399.

Purificarea suplimentară a compusului 23. **Compusul 23** (54 mg, 129 μ mol, impur) a fost purificat prin SFC (Coloană: AD (250mm*30mm, 5 μ m); Condiție: Baza-MEOH) pentru a se obține un solid galben deschis (34 mg), care a fost purificat suplimentar prin triturare din n-hexan pentru a se obține **Compus 23** (8,5 mg, 16%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32 (br. s., 1H), 3,51 (br. s., 1H), 2,39 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,11-1,95 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,75 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 1,69-1,35 (m, 18H), 1,33-1,24 (m, 3H), 1,23-0,91 (m, 13H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,70 (s, 3H). LCMS $R_t = 2,340$ min în 4,0 min de cromatografie, 50-100AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}$ $[[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+]$ 399, găsit 399.

Exemplul 14. Sinteza compușilor 24, 25 și 26.



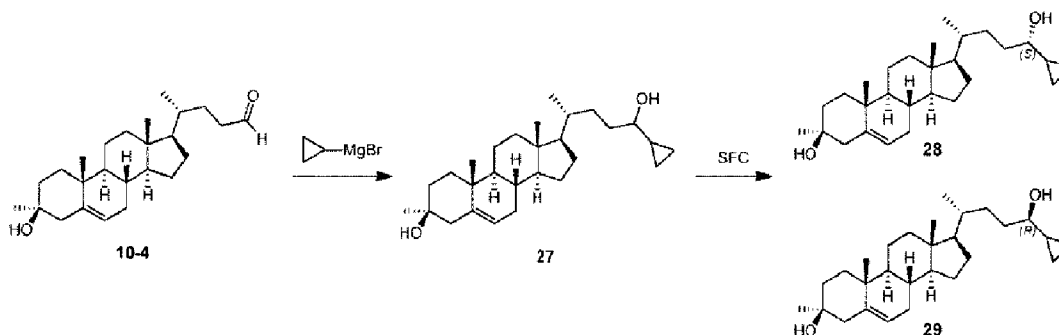
Sinteza compusului 24: La o soluție de **Compus 9-6** (0,7 g, 1,80 mmoli) în THF (10 ml) a fost adăugată bromură de ciclopropilmagneziu (180 ml, 90 mmoli, 0,5 M în THF) în porții. Amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost stins cu soluție saturată de NH_4Cl (100 ml) și apoi a fost extras cu EtOAc (2 x 30 ml). Faza organică combinată a fost uscată, a fost concentrată și purificată prin HPLC preparativă, pentru a se obține **Compus 24** (50 mg, 6%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,05-0,85 (m, 38H), 0,67 (s, 3H), 0,60-0,45 (m, 2H), 0,30-0,15 (m, 2H). LCMS $R_t = 1,284$ min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{45}$ $[[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+]$ 393, găsit 393.

Sinteza compușilor 25 și 26: 90 mg de **Compus 24** (90 mg, 0,209 mmoli) au fost purificate prin SFC (Coloană: AD (250mm*30mm, 5 μ m); Condiție: Baza-MEOH) pentru a se obține vârful 1 ca **Compus 25** (24,0 mg, 27%) și vârful 2 ca **Compus 26** (11,1 mg, 12%) sub forma unui solid alb murdar. **Compusul 25:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,05-0,80 (m, 38H), 0,67 (s, 3H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,30-0,15 (m, 2H). LCMS $t_R = 1,280$ min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI

calculat pentru $C_{29}H_{45}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 393, găsit 393. **Compusul 26:** 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,05-0,80 (m, 38H), 0,67 (s, 3H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,30-0,15 (m, 2H). LCMS $R_t = 1,282$ min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $C_{29}H_{45}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 393, găsit 393.

5

Exemplul 15. Sinteza compușilor 27,28 și 29.

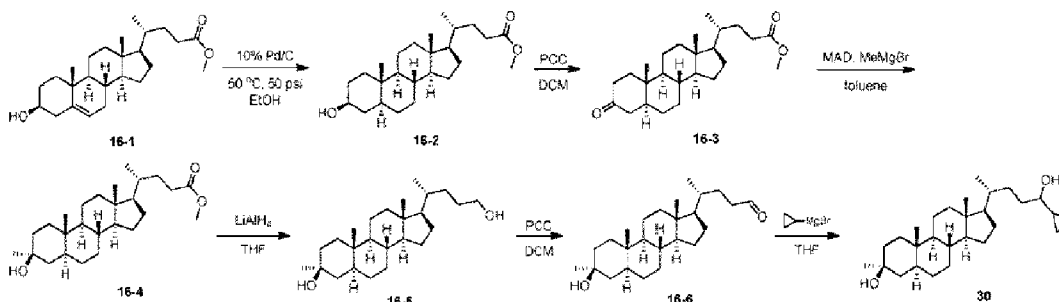


La o soluție de **Compus 10-4** (4 g, 10,7 mmoli) în THF (50 ml), a fost adăugată bromură de ciclopropilmagneziu (428 ml, 214 mmoli, 0,5M în THF) în porții. Amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost stins cu soluție saturată de NH_4Cl (500 mL) și apoi a fost extras cu EtOAc (2 x 100 mL). Faza organică combinată a fost uscată, a fost concentrată și purificată prin combi-flash (0-20% EtOAc în PE) pentru a se obține **Compus 27** (2 g, 45%) sub forma unui solid alb murdar. **Compusul 27:** 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,02-1,43 (m, 16H), 1,40-0,80 (m, 20H), 0,67 (s, 3H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,30-0,15 (m, 2H). LCMS $R_t = 1,231$ min în 2,0 min de cromatografie. 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $C_{28}H_{43}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 379, găsit 379.

Sinteza compușilor 28 și 29. 0,17 g de **Compus 27** (170 mg, 0,409 mmoli) au fost purificate prin SFC (Coloană: AY (250mm*30mm, 10 μ m); Condiție: Baza-IPA) pentru a se obține varful 1 ca **Compus 28** (37 mg, 22%) și vârful 2 ca **Compus 29** (50 mg, 30%) sub forma unui solid alb murdar. **Compusul 28:** 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,05-0,80 (m, 36H), 0,67 (s, 3H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,30-0,15 (m, 2H). LCMS $R_t = 1,217$ min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $C_{28}H_{43}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 379, găsit 379. **Compusul 29:** 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,05-0,80 (m, 36H), 0,68 (s, 3H), 0,55-0,40 (m, 2H), 0,30-0,15 (m, 2H). LCMS $R_t = 1,218$ min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $C_{28}H_{43}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 379, găsit 379.

Exemplul 16. Sinteza compusului 30.

30



Sinteza compusului 16-2. La o soluție de **Compus 16-1** (5 g, 12,8 mmoli) în etanol (100 ml), a fost adăugat Pd/C (anhidru, 10% pe cărbune, 1 g). Amestecul a fost degazat și purtat cu H_2 de trei ori, și a fost agitat la 50 °C la 344738 Pa (50 psi) timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite, și turta filtrată a fost spălată cu DCM (100 mL). Filtratul a fost concentrat pentru a se obține **Compus 16-2** (5 g, 100%) sub forma unui solid alb murdar. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,66 (s, 3H), 3,63-3,53 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,86-1,55 (m, 6H), 1,51-1,17 (m, 12H), 1,15-0,95 (m, 5H), 0,94-0,82 (m, 5H), 0,79 (s, 3H), 0,67-0,56 (m, 4H).

Sinteza compusului 16-3. La o soluție de **Compus 16-2** (11 g, 28,1 mmoli) în DCM (200 mL) au fost adăugate silicagel (9 g) și PCC (9,07 g, 42,1 mmoli). Amestecul a devenit întunecat și a fost agitat la 15 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost

concentrat. Reziduul întunecat a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc/DCM = 15/1/1), pentru a se obține **Compus 16-3** (10,5 g, 96%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 53,66 (s, 3H), 2,43-2,16 (m, 5H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 3H), 1,43-1,23 (m, 8H), 1,18-0,98 (m, 7H), 0,94-0,83 (m, 4H), 0,76-0,65 (m, 4H). LCMS Rt = 1,257 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389, găsit 389.

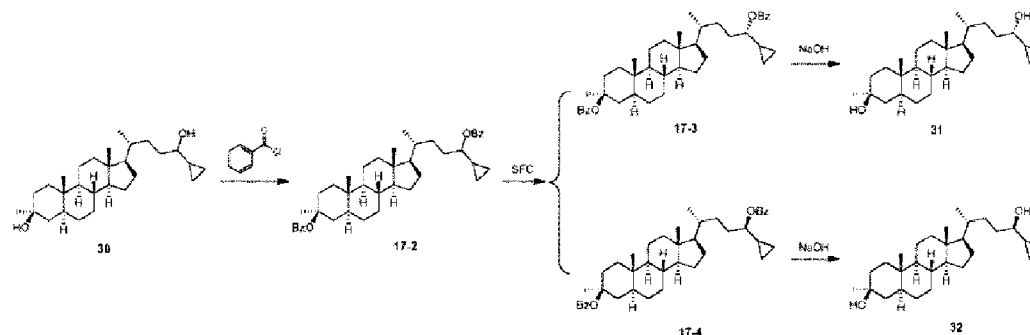
Sinteza compusului 16-4. La soluție de 2,6-di-terț-butil-4-metilfenol (20,41 g, 92,5 mmoli) în toluen anhidru (70 ml) în N_2 la 0 °C, a fost adăugat prin picurare trimetilaluminiiu (2 M în toluen, 23,1 ml, 46,2 mmoli). Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră, și a fost răcit la -70 °C. La soluția de mai sus a fost adăugată prin picurare o soluție de **Compus 16-3** (6 g, 15,4 mmoli) în toluen anhidru (100 ml). Amestecul a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră, și apoi a fost adăugată prin picurare bromură de metilmagneziu (3 M în dietil eter, 15,4 ml, 46,2 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la -70 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu acid citric apos (200 mL), a fost extras de trei ori cu EtOAc și THF (200 mL/50 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, au fost filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc/THF = 20/1/1) pentru a se obține **Compus 16-4** (6 g, 96%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,66 (s, 3H), 2,40-2,16 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,68-0,83 (m, 29H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H). LCMS Rt = 1,273 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 387, găsit 387.

Sinteza compusului 16-5. La o soluție de **Compus 16-4** (3 g, 7,41 mmoli) în THF anhidru (50 ml) la 0 °C, a fost adăugat LiAlH_4 (421 mg, 11,1 mmoli) în porții. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 30 de minute. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (5 ml) și a fost adăugat prin picurare NaOH apos (10%, 5 ml), apoi a fost filtrat printr-un strat de celită. Turta de filtrare a fost spălată cu THF (5 x 20 ml). Filtratul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, a fost filtrat și concentrat, pentru a se obține **Compus 16-5** (2,5 g, randament 90%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,61 (s, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 6H), 1,50-1,18 (m, 16H), 1,17-0,84 (m, 11H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H). LCMS Rt = 1,137 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 359, găsit 359.

Sinteza compusului 16-6. La o soluție de **Compus 16-5** (2 g, 5,31 mmoli) în DCM anhidru (30 ml), au fost adăugate silicagel (2,5 g) și PCC (2,28 g, 10,6 mmoli). Amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc/THF = 20/1/1), pentru a se obține **Compus 16-6** (1,3 g, 66%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 2,51-2,26 (m, 2H), 1,99-1,73 (m, 3H), 1,69-1,18 (m, 19H), 1,17-0,83 (m, 10H), 0,80 (s, 3H), 0,72-0,59 (m, 4H). LCMS Rt = 1,212 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{25}\text{H}_{39}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 339, găsit 339.

Sinteza compusului 30. La o soluție de bromură de ciclopropilmagneziu (0,5 M în THF, 21,2 ml, 10,6 mmoli) în N_2 , a fost adăugat **Compus 16-6** (200 mg, 0,533 mmoli) la 25 °C. Amestecul a fost agitat la 50 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl apos (50 mL), a fost extras cu EtOAc (3 x 50 mL), a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru, a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 20/1) pentru a se obține **Compus 30** (100 mg, 45%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,85-2,75 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,93-1,73 (m, 1H), 1,73-0,83 (m, 34H), 0,80 (s, 3H), 0,70-0,59 (m, 4H), 0,57-0,43 (m, 2H), 0,30-0,16 (m, 2H). LCMS Rt = 1,443 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 381, găsit 381.

Exemplul 17. Sinteza compușilor 31 și 32.



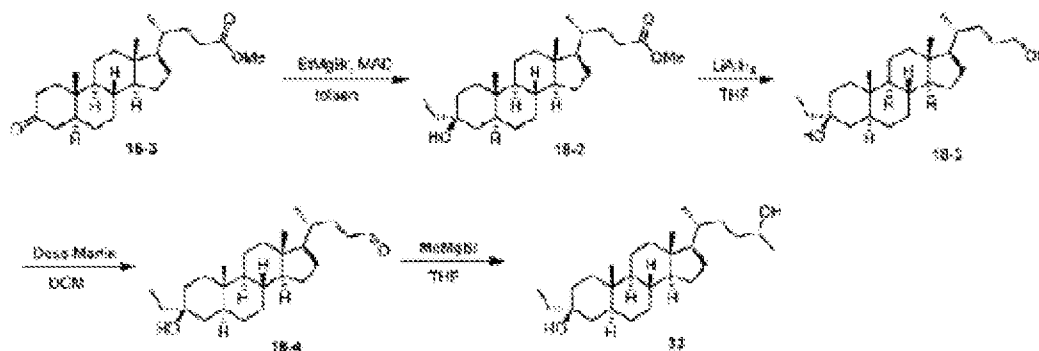
Sinteza compusului 17-2. La o soluție de **Compus 30** (440 mg, 1,05 mmoli) în piridină (10 ml), a fost adăugată clorură de benzoil (295 mg, 2,10 mmoli) la 25 °C. Apoi reacția a fost agitată la 50 °C timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugare de apă (10 ml), și a fost extrasă cu EtOAc (2 x 10 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate in vid. Produsul brut a fost purificat pe o coloană de silicagel (PE/EtOAc = 40/1) pentru a se obține compus **17-2** (420 mg, 64%) sub formă de ulei galben.

Sinteza compușilor 17-3 și 17-4. Un amestec de **Compus 17-2** a fost purificat prin separare SFC (coloană: AD (250mm*30mm, 10μm) gradient: B în A (A = NH₃·H₂O, B = EtOH), debit: 30 ml/min), pentru a se obține vârful 1 ca **Compus 17-3** (170 mg, 41%) sub forma unui solid alb murdar și vârful 2 ca **Compus 17-4** (160 mg, 38%) sub forma unui solid alb murdar. **Compusul 17-3:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 4H), 4,55-4,45 (m, 1H), 2,11-0,77 (m, 37H), 0,73-0,55 (m, 5H), 0,52-0,45 (m, 2H), 0,39-0,31 (m, 1H). **Compusul 17-3:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 4H), 4,55-4,45 (m, 1H), 2,11-0,77 (m, 37H), 0,73-0,55 (m, 5H), 0,52-0,45 (m, 2H), 0,39-0,31 (m, 1H).

Sinteza compusului 31. La o soluție de **Compus 17-3** (50 mg, 0,08 mmoli) în THF (1 ml) și MeOH (1 ml), au fost adăugate NaOH (63,5 mg, 1,59 mmoli) și H₂O (1 ml) la 25 °C. Soluția a fost agitată la 50 °C timp de 16 ore. Soluția de reacție a fost extrasă cu EtOAc (2 x 5 ml). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate in vid. Produsul brut a fost purificat pe o coloană de silicagel (PE/EtOAc = 3/1) pentru a se obține produsul dorit, **Compusul 31** (4,0 mg, 12%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,85-2,75 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 1H), 1,76-0,75 (m, 37H), 0,70-0,60 (m, 4H), 0,58-0,45 (m, 2H), 0,30-0,15 (m, 2H). LCMS Rt = 1,437 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80AB, MS ESI calculat pentru C₂₈H₄₅ 381 ([M-2H₂O+H]⁺), găsit 381.

Sinteza compusului 32. La o soluție de **Compus 17-4** (50 mg, 0,08 mmoli) în THF (1 ml) și MeOH (1 ml), au fost adăugate NaOH (63,5 mg, 1,59 mmoli) și H₂O (1 ml) la 25 °C. Soluția de reacție a fost extrasă cu EtOAc (5 ml x 2). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate în vid. Produsul brut a fost purificat pe o coloană de silicagel (PE/EtOAc = 3/1), pentru a se obține produsul dorit, **Compusul 32** (8,0 mg, 24%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,84-2,76 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,73-0,83 (m, 34H), 0,81 (s, 3H), 0,70-0,61 (m, 4H), 0,58-0,44 (m, 2H), 0,29-0,19 (m, 2H). LCMS Rt = 1,436 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80AB, MS ESI calculat pentru C₂₈H₄₅ 381 ([M-2H₂O+H]⁺), găsit 381.

Exemplul 18. Sinteza compusului 33.



Sinteza compusului 18-2. La o soluție de 2,6-di-terț-butil-4-metilfenol (17 g, 77,1 mmoli) în toluen (50 ml), a fost adăugat trimetilaluminu (19,2 ml, 2 M în toluen) la 10 °C. Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 1 oră. La soluție a fost adăugată prin picurare o soluție de **Compus 16-3** (5 g, 12,8 mmoli) în toluen (20 ml) la -70 °C în N₂. Amestecul a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră. O soluție de EtMgBr (12,7 ml, 3M) a fost adăugată prin picurare la -70 °C. Amestecul a fost agitat la -70 °C timp de încă 3 ore, și apoi amestecul de reacție a fost stins cu acid citric (150 ml, soluție apoasă saturată). Reacția a fost încălzită la 25 °C. Stratul organic a fost separat și a fost concentrat în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 200/1 până la 10/1) pentru a se obține **Compus 18-2** (3,8 g) sub forma unui solid alb murdar.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,94 (td, J = 3,3, 12,5 Hz, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,56-0,84 (m, 28H), 0,82 (s, 3H), 0,64 (s, 4H).

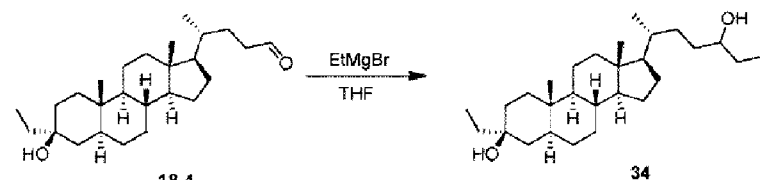
Sinteza compusului 18-3. LiAlH₄ (500 mg, 13,17 mmoli) a fost adăugat la THF (50 ml) în N₂ la 0 °C. La amestec a fost adăugată o soluție de **Compus 18-2** (1,5 g, 3,58 mmoli) în THF (15 ml) la 0 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 20 min. A fost adăugată apă (1 ml) în THF (1 ml), și din soluție s-a format un solid alb murdar. Amestecul a fost filtrat, a fost concentrat în vid, pentru a se obține **Compus 18-3** (700 mg, brut) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,70-3,55 (brs, 2H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 1H), 1,72-0,72 (m, 39H), 0,64 (s, 3H).

Sinteza compusului 18-4. La o soluție de **Compus 18-3** (100 mg, brut) în DCM (5 ml), a fost adăugat reactiv Dess Martin (215 mg) la 0 °C în N₂. Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 2 ore. A fost adăugată o soluție de NaHCO₃ (215 mg) și Na₂S₂O₃ (348 mg) în apă (10 ml). Amestecul a fost extras cu eter de petrol (3 x 10 ml). Stratul organic a fost separat, a fost spălat cu apă (20 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și a fost concentrat în vid, pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 100/1 până la 8/1) pentru a se obține **Compus 18-4** (52 mg) sub forma unui solid alb murdar.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,76 (s, 1H), 2,51-2,24 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 3H), 1,54-0,77 (m, 30H), 0,65 (s, 5H).

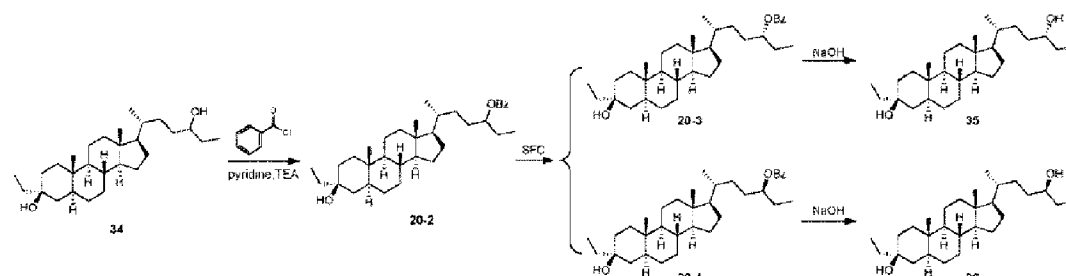
Sinteza compusului 33. La o soluție de **Compus 18-4** (52 mg, 0,134 mmoli) în THF (1 ml), a fost adăugată bromură de metilmagneziu (0,5 ml, 1,5 mmol, 3M în eter) la -70 °C în N₂. Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 20 min și apoi au fost adăugate NH₄Cl saturat (4 ml), EtOAc (5 ml) și H₂O (3 ml). Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 6 ml), a fost spălat cu NaCl saturat (2 x 15 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și a fost concentrat în vid, pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 100/1 până la 12/1) pentru a se obține **Compus 33** (18,4 mg, 30%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,78-3,70 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,68-0,80 (m, 41H), 0,65 (s, 4H). LCMS R_t = 1,448 min în 2,0 min de cromatografie, 10-80AB_E, MS ESI calculat pentru C₂₇H₄₅ [M-2H₂O+H]⁺ 369, găsit 369.

Exemplul 19. Sinteza compusului 34.



Sinteza compusului 34. La o soluție de **Compus 18-4** (250 mg, brut) în THF (20 mL), a fost adăugată bromură de etilmagneziu (2,2 mL, 6,6 mmol, 3M în eter) la -70 °C în N₂. Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 1 oră, și apoi au fost adăugate NH₄Cl saturat (20 ml), EtOAc (20 ml) și H₂O (10 ml). Amestecul a fost extras cu EtOAc (20 ml x 3), a fost spălat cu NaCl saturat (60 ml x 2), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și a fost concentrat în vid, pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 100/1 până la 12/1) pentru a se obține **Compusul 34** (80 mg) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,53-3,42 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,56-0,84 (m, 37H), 0,82 (s, 3H), 0,68-0,59 (m, 4H). LCMS R_t = 1,526 min în 2 minute de cromatografie, 10-80AB_E, MS ESI calculat pentru C₂₈H₄₇ [M-2H₂O+H]⁺ 383, găsit 383.

Exemplul 20. Sinteza compușilor 35 și 36.



Sinteza compusului 20-2. La o soluție de **Compus 34** (64 mg, 0,153 mmoli) în piridină (3 ml), au fost adăugate clorură de benzoil (32,2 mg, 0,229 mmoli) și trietilamină (23,1 mg, 0,229 mmoli). Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 5 ore, și apoi amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl saturat (6 ml). Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 6 ml), a fost spălat cu NaCl saturat (2

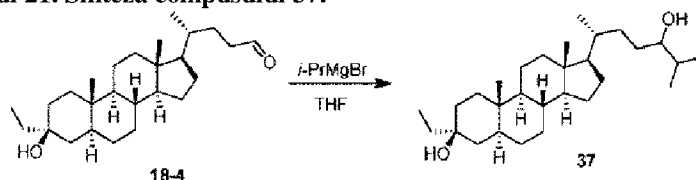
x 15 ml), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat, a fost concentrat in vid, pentru a se obține un produs brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 50/1 până la 10/1) pentru a se obține **Compus 20-2** (70 mg, brut). LCMS $R_t = 1,257$ min în 1,5 minute de cromatografie, 5-95AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$ $[\text{M}-\text{BzOH}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 383, găsit 383.

5 **Sinteza compuşilor 20-3 și 20-4.** (SFC). **Compus 20-2** (70 mg, brut) a fost separat prin SFC (coloană: IC (250mm*30mm, 10 μm); Condiție: IPA bazic; Gradient: 35% B; debit: 80 ml/min) pentru a se obține **Compus 20-3** (18 mg, $R_t = 5,988$ min) și **Compus 20-4** (30 mg, $R_t = 6,229$ min).

10 **Sinteza compusului 35.** La o soluție de **Compus 20-3** (18 mg, 0,03442 mmoli) în THF (1 ml) și MeOH (1 ml), a fost adăugat NaOH apos (1 ml, 20%). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 20 de ore. Amestecul a fost concentrat in vid, a fost extras cu EtOAc (2 x 2 ml), a fost spălat cu NaHCO_3 (3 x 4 mL) și saramură (2 x 3 mL), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat, a fost concentrat in vid, pentru a se obține **Compusul 35** (8,5 mg, 59%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,55-3,40 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,50-0,85 (m, 36H), 0,82 (s, 3H), 0,65-0,60 (m, 4H). LCMS $t_R = 1,322$ min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 383, găsit 383.

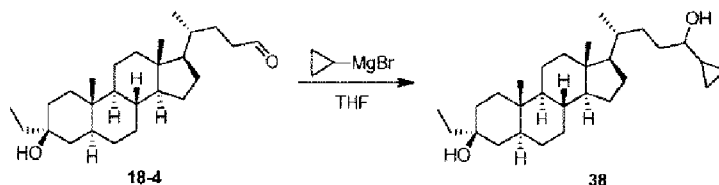
20 **Sinteza compusului 36.** La o soluție de **Compus 20-4** (30 mg, 0,057 mmoli) în THF (1 ml) și MeOH (1 ml), a fost adăugat NaOH apos (1 ml, 20%). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 20 de ore. Amestecul a fost concentrat în vid, a fost extras cu EtOAc (2 x 2 ml), a fost spălat cu NaHCO_3 (3 x 4 mL) și saramură (2 x 3 mL), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat, a fost concentrat in vid, pentru a se obține **Compus 36** (5,2 mg, 22%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,55-3,40 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 4H), 1,50-0,85 (m, 36H), 0,82 (s, 3H), 0,65-0,60 (m, 4H). LCMS $t_R = 1,507$ min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 383, găsit 383.

Exemplul 21. Sinteza compusului 37.



30 La o soluție de **Compus 18-4** (50 mg, brut) în THF (20 ml), a fost adăugată bromură de izopropilmagneziu (3,2 ml, 6,4 mmoli, 2 M în THF) la -70 °C în N_2 . Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 1 oră. La amestec au fost adăugate NH_4Cl saturat (20 ml), EtOAc (20 ml) și H_2O (10 ml). Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 20 mL), a fost spălat cu NaCl saturat (2 x 60 mL), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat și a fost concentrat în vid, pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 100/1 până la 12/1) pentru a se obține **Compus 37** (5,3 mg) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,35-3,27 (m., 1H), 1,96 (d. $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 5H), 1,53-0,84 (m, 37H), 0,82 (s, 3H), 0,68-0,59 (m, 4H). LCMS $t_R = 1,371$ min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 397, găsit 397.

40 Exemplul 22. Sinteza compusului 38.

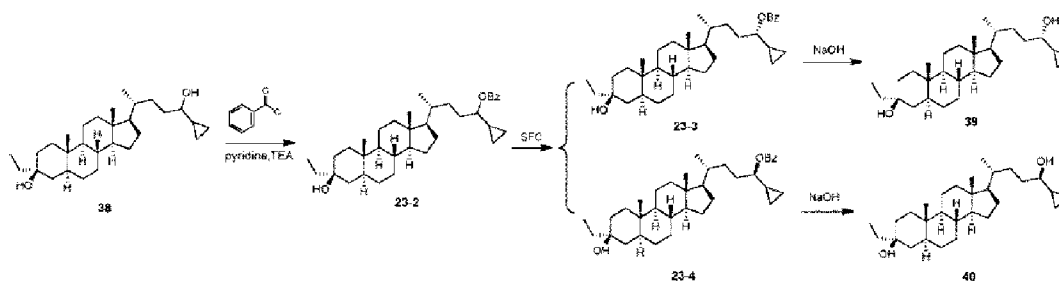


45 O soluție de **Compus 18-4** (250 mg, brut) în THF (20 ml) a fost adăugată la bromură de ciclopropilmagneziu (12,8 ml, 6,4 mmoli, 0,5 M în THF) la -70 °C în N_2 . Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 1 oră. La amestec au fost adăugate NH_4Cl saturat (20 ml), EtOAc (20 ml) și H_2O (10 ml). Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 20 mL), a fost spălat cu NaCl saturat (2 x 60 mL), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat, a fost concentrat in vid, pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 100/1 până la 12/1) pentru a se obține **Compus 38** (110 mg, 40%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,85-2,75 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,55-0,85 (m, 32H), 0,82 (s, 3H), 0,65 (s, 4H), 0,56-0,43 (m, 2H), 0,29-0,16 (m, 2H). LCMS $t_R = 1,518$ min

in 2,0 min de cromatografie, 10-80AB_E, MS ESI calculat pentru $C_{29}H_{47}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 395, găsit 395.

Exemplul 23. Sinteza compușilor 39 și 40.

5



Sinteza compusului 23-2. La o soluție de **Compus 38** (80 mg, 0,186 mmoli) în piridină (3 ml), au fost adăugate clorură de benzoil (39,1 mg, 0,279 mmoli) și trietilamină (28,1 mg, 0,279 mmoli). Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl saturat (6 ml). Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 6 ml), a fost spălat cu NaCl saturat (2 x 15 ml), uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat, a fost concentrat in vid, pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 50/1 până la 10/1) pentru a se obține **Compus 23-2** (80 mg, brut). **LCMS** t_R = 1,247 min in 1,5 minute de cromatografie, 5-95 AB_E, MS ESI calculat pentru $C_{29}H_{47}$ $[M-BzOH-H_2O+H]^+$ 395, găsit 395.

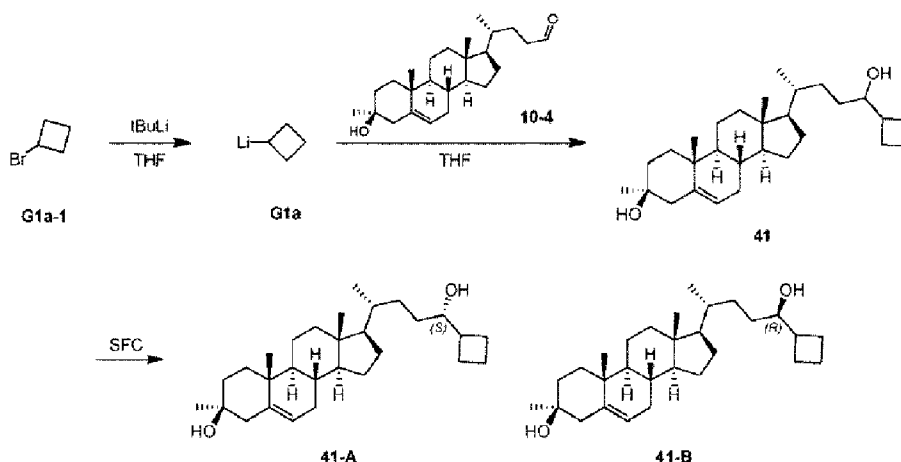
Sinteza compușilor 23-3 și 23-4. **Compusul 23-2** (80 mg, brut) a fost separat prin SFC (coloană: IC (250 mm x 30mm, 10μm); Condiție: bază-IPA; Gradient: 30% B; debit: 50 ml/min) pentru a se obține **Compus 23-3** (23 mg, R_t = 6,153) și **Compus 23-4** (35 mg, R_t = 6,357).

Sinteza compusului 39. La o soluție de **Compus 23-3** (23 mg, 0,04 mmoli) in THF (1 ml) și MeOH (1 ml), a fost adăugat NaOH apos (2 ml, 20%). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 20 de ore. Amestecul a fost concentrat in vid, a fost extras cu EtOAc (2 x 2 ml), a fost spălat cu $NaHCO_3$ (3 x 4 mL) și saramură (2 x 3 mL), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat și a fost concentrat in vid, pentru a se obține un solid, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 100/1 până la 8/1) pentru a se obține **Compus 39** (9 mg, 49%) sub forma unui solid alb murdar. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,85-2,75 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 6H), 1,55-0,89 (m, 30H), 0,82 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H), 0,56-0,43 (m, 2H), 0,29-0,16 (m, 2H). **LCMS** t_R = 1,484 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E, MS ESI calculat pentru $C_{29}H_{47}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 395, găsit 395.

Sinteza compusului 40. La o soluție de **Compus 23-4** (35 mg, 0,065 mmoli) in THF (1 ml) și MeOH (1 ml), a fost adăugat NaOH apos (2 ml, 20%). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 20 de ore. Amestecul a fost concentrat in vid, a fost extras cu EtOAc (2 x 2 ml), a fost spălat cu $NaHCO_3$ (3 x 4 mL) și saramură (2 x 3 mL), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat și a fost concentrat in vid, pentru a se obține **Compus 40** (14 mg, 50%) sub forma unui solid alb murdar. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,85-2,75 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,55-0,85 (m, 34H), 0,82 (s, 3H), 0,65 (m, 4H), 0,56-0,43 (m, 2H), 0,29-0,16 (m, 2H). **LCMS** t_R = 1,510 min in 2 minute de cromatografie. 30-90AB_E. MS ESI calculat pentru $C_{29}H_{47}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 395, găsit 395.

Exemplul 24. Sinteza compusului 41.

66



Etapa 1. La o soluție de **G1a-1** (1 g, 7,4 mmoli) în THF (7 ml) în N_2 , a fost adăugat prin picurare $t\text{-BuLi}$ (9,25 ml, 1,6 M în pentani, 14,8 mmoli) la -60°C . După adăugare, amestecul a fost încălzit lent până la -40°C timp de 0,5 ore, pentru a se obține o soluție de **G1a** în THF, care a fost utilizată direct în etapa următoare.

Etapa 2. La THF (2 ml) în N_2 , a fost adăugat **G1a** (0,87 ml, 0,46 M în THF și pentani, 0,402 mmoli) la -70°C . După agitare la -70°C timp de 5 minute, a fost adăugată o soluție de **Compus 10-4** (50 mg, 0,314 mmoli) în THF (3 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit treptat până la 15°C , timp de 10 ore. Amestecul a fost stins cu 10 ml de NH_4Cl saturat, și a fost extras cu 50 ml de EtOAc. Faza organică separată a fost spălată cu 10 ml de saramură, a fost uscată pe Na_2SO_4 , a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel prin eluare cu PE/EtOAc = 10/1□2/1, pentru a se obține **Compus 41** (7,3 mg, 13%) sub forma unui solid alb murdar.

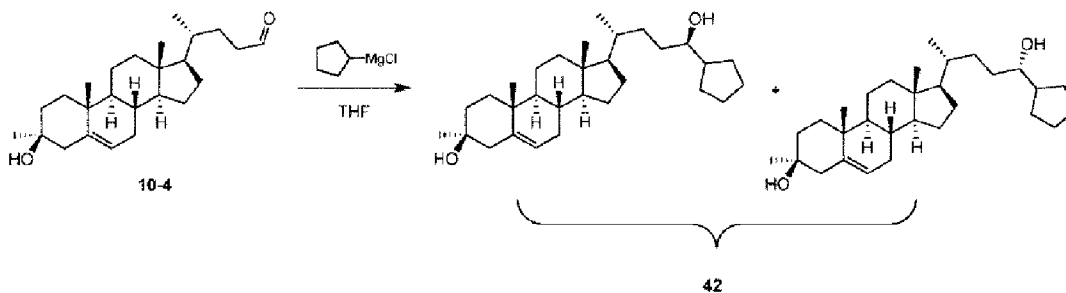
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,35-5,25 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,05-1,71 (m, 12H), 1,50-0,86 (m, 29H), 0,72-0,63 (m, 3H). LCMS Rt = 1,300 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E.M, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{45} [\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 393, găsit 393.

Etapa 3. **Compusul 41** (800 mg, 1,86 mmoli) a fost separat prin SFC (Coloană: AD (250mm□30mm, 5μm). Condiție: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH. Gradient: 40% B. Debit: 40 ml/min), pentru a se obține **Compus 41-A** (123 mg, 15%) sub forma unui solid alb murdar și **Compus 41-B** (109 mg, 14%) sub forma unui solid alb murdar.

Compusul 41-A: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,32-5,28 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,46-2,27 (m, 2H), 2,02-1,67 (m, 13H), 1,55-1,36 (m, 8H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,19-1,06 (m, 8H), 1,05-0,89 (m, 10H), 0,67 (s, 3H). LCMS Rt = 1,321 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{45} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 393, găsit 393.

Compusul 41-B: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5,33-5,28 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,04-1,66 (m, 12H), 1,53-1,22 (m, 10H), 1,20-0,98 (m, 12H), 0,96-0,77 (m, 7H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,316 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{45} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 393, găsit 393.

Exemplul 25. Sinteza compusului 42.

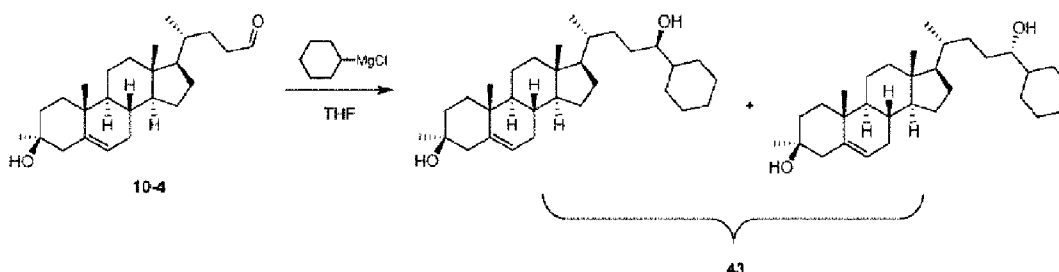


La THF (1 ml) în N_2 , a fost adăugată clorură de ciclopentilmagneziu (0,402 ml, 1,0 M în THF, 0,402 mmoli) la -70°C . După agitare la -70°C timp de 5 minute, a fost adăugată o soluție de **Compus 10-4** (50 mg, 0,134 mmoli) în THF (4 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit treptat până la 15°C timp de 18 ore. Amestecul a fost stins cu 10 ml de NH_4Cl saturat, și a fost extras cu 50 ml de EtOAc. Faza organică separată a fost spălată cu 10 ml de saramură, a fost uscată pe

Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat pe coloană rapidă prin eluare cu PE/EtOAc = 10/1 până la 2/1, pentru a se obține **Compus 42** (4,1 mg, 7%) sub forma unui solid alb murdar.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 5,35-5,25 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,05-1,60 (m, 12H), 1,55-0,82 (m, 32H), 0,72-0,61 (m, 3H). LCMS Rt = 1,389 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E.M, MS ESI calculat pentru C₃₀H₄₇ [M-2H₂O+H]⁺ 407, găsit 407.

Exemplul 26. Sinteza compusului 43.



10

La THF (1 ml) în N₂, a fost adăugată clorură de ciclohexilmagneziu (0,402 ml, 2,0 M în THF, 0,804 mmoli) la -70 °C. După agitare la -70 °C timp de 5 minute, a fost adăugată o soluție de **Compus 10-4** (100 mg, 0,268 mmoli) în THF (1 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit treptat până la 15 °C timp de 18 ore. Amestecul a fost stins cu 10 ml de NH₄Cl saturat și a fost extras cu 50 ml de EtOAc. Faza organică separată a fost spălată cu 10 ml de saramură, a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat pe coloană rapidă prin eluare cu PE/EtOAc, 10/1 până la 2/1, pentru a se obține **Compus 43** (20 mg, 16%) sub forma unui solid alb murdar.

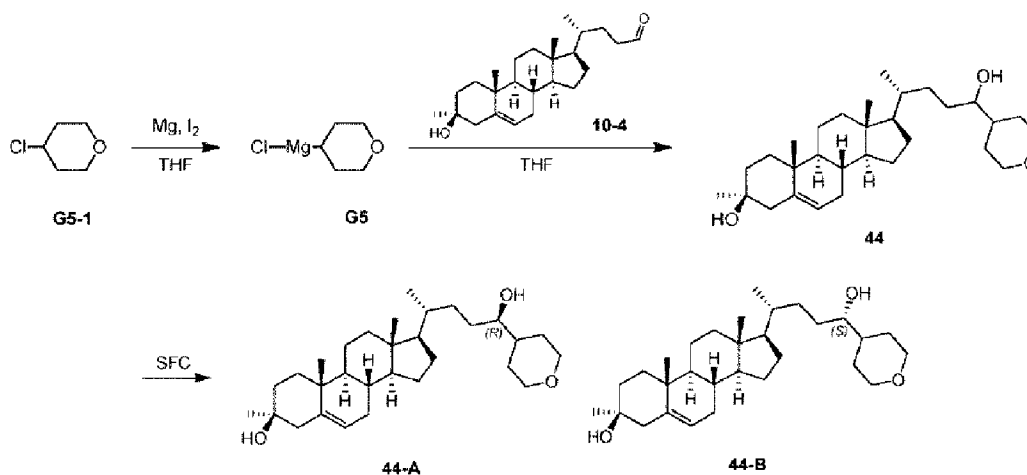
15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 5,40-5,25 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 1H), 2,51-2,30 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 3H), 1,90-1,59 (m, 10H), 1,55-0,85 (m, 33H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,490 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E.M, MS ESI calculat pentru C₃₁H₄₉ [M-2H₂O+H]⁺ 421, găsit 421.

20

Exemplul 27. Sinteza compusului 44.

25



30

Etapa 1. La o suspensie puternic agitată de porțiuni de Mg (602 mg, 24,8 mmoli) și iod (31,3 mg, 0,124 mmoli) în THF (5 ml) în N₂, a fost adăugat **G5-1** (0,15 g, 1,24 mmoli). Amestecul a fost încălzit la 60 °C. După inițierea reacției, **G5-1** (1,35 g, 11,16 mmoli) în THF (6 ml) a fost adăugat încet. După adăugare, amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 2 ore, pentru a se obține o suspensie gri de **G5** în THF, care a fost utilizată direct în etapa următoare.

35

Etapa 2. La THF (2 ml) în N₂, a fost adăugat **G5** (0,402 ml, 1,0 M în THF, 0,402 mmoli) la -70 °C. După agitare la -70 °C timp de 5 minute, a fost adăugată o soluție de **Compus 10-4** (50 mg, 0,314 mmoli) în THF (3 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit treptat până la 15 °C, și a fost agitat timp de 18 ore. Amestecul a fost stins cu 10 ml de NH₄Cl saturat și a fost extras cu 50 ml de EtOAc. Faza organică separată a fost spălată cu 10 ml de saramură, a fost uscată pe Na₂SO₄ și a fost concentrată. Reziduul a fost purificat pe coloană rapidă prin eluare cu PE/EtOAc = 10/1 până la 2/1, pentru a se obține **Compus 44** (10 mg, 16%) sub forma unui solid alb murdar.

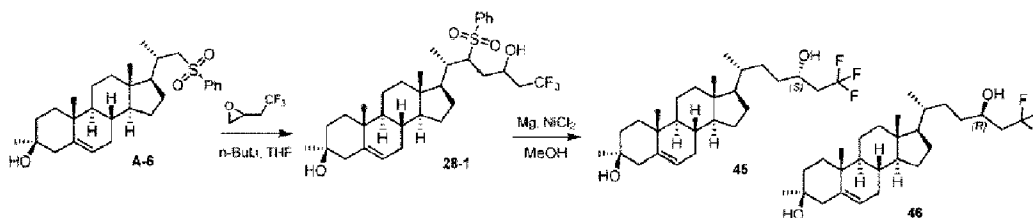
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,38-5,25 (m, 1H), 4,11-3,89 (m, 2H), 3,42-3,24 (m, 3H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 3H), 1,90-1,59 (m, 6H), 1,53-1,45 (m, 14H), 1,40-0,86 (m, 17H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,187 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E.M, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 441, găsit 441.

5 **Etapa 3.** Produsul **Compus 44** (830 mg, 1,80 mmoli) a fost purificat prin SFC (Coloană: AD (250mm.) $\square$ 30mm, 5 μ m); Condiție: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA; Gradient 40% B; Gradient de timp (min): 30; Debit (ml/min): 60.), pentru a se obține **Compus 44-A** (142 mg, 17%) sub forma unui solid alb și **Compus 44-B** (220 mg, 27%) sub forma unui solid alb.

10 **Compusul 44-A:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,33-5,28 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,43-3,30 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,91-1,66 (m, 4H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 10H), 1,40-1,20 (m, 5H), 1,19-1,06 (m, 7H), 1,05-0,88 (m, 9H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,167 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 441, găsit 441.

15 **Compusul 44-B:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,34-5,27 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,43-3,28 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 3H), 1,89-1,66 (m, 4H), 1,64-1,57 (m, 5H), 1,53-1,35 (m, 9H), 1,33-1,21 (m, 3H), 1,21-1,07 (m, 7H), 1,06-0,90 (m, 9H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,163 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 441, găsit 441.

20 **Exemplul 28. Sinteza compușilor 45 și 46.**



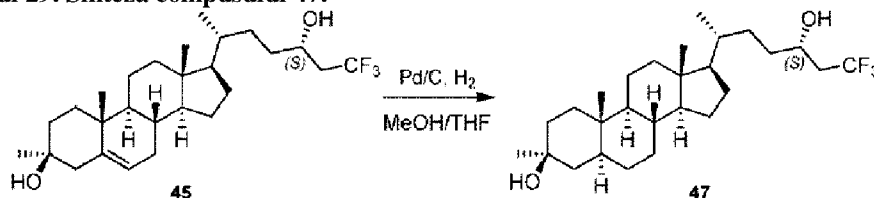
25 **Sinteza compusului 28-1.** La THF (5 ml) in N_2 la -70°C , a fost adăugat n-BuLi (2,96 ml, 2,5 M în hexan, 7,42 mmoli). După aceea, a fost adăugată prin picurare o suspensie de A-6 (1 g, 2,12 mmoli) în THF (8 ml) pentru a se obține o suspensie galben deschis. După agitare la -70°C timp de 30 de minute, a fost adăugată o soluție de 2-(2,2,2-trifluoretil)oxiran (320 mg, 2,52 mmoli) în THF (5 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la -70°C timp de 10 minute, a fost încălzit la 15°C și a fost agitat timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu NH_4Cl saturat (40 ml), a fost extras cu EtOAc (100 ml x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și concentrate, pentru a se obține **Compus 28-1** (1,15 g, brut) sub forma unui solid galben deschis, care a fost utilizat direct în etapa următoare.

30 **Sinteza compușilor 45 și 46.** La o soluție de **Compus 28-1** (1,15 g, 1,92 mmoli) în 25 ml de MeOH anhidru, au fost adăugate în N_2 porțiuni de magneziu (0,2 g, 8,22 mmoli) (activate cu 0,5% HCl apos, apă, EtOH anhidru și MTBE) și NiCl_2 (49,7 mg, 0,384 mmoli) cu agitare la 50°C , pentru a iniția generarea continuă de hidrogen. După ce au fost adăugate zece loturi de 0,2 g de porțiuni de magneziu, amestecul de reacție a fost stins cu HCl 2M (250 ml) la 10°C până când solidul s-a dizolvat. Amestecul a fost extras cu EtOAc (400 ml). Stratul organic a fost spălat cu NaHCO_3 saturat (50 mL), saramură (50 mL), a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat și concentrat. Reziduu a fost purificat pe coloană rapidă, prin eluare cu PE:EtOAc = 20:1-5:1, pentru a se obține 300 mg de produs impur sub forma unui solid alb murdar. Produsul impur a fost purificat suplimentar prin SFC (Coloană: Chiralpak AD-3 150 $\times$ 4,6 mm ID, 3 μ m de Faza mobilă: A: CO_2 B: metanol (0,05% DEA) Gradient: de la 5% până la 40% din B în 5 min și menținere 40% timp de 2,5 min, apoi 5% din B timp de 2,5 min, Debit: 2,5 ml/min Temperatura coloanei: 35°C), pentru a se obține **Compus 45** (99,9 mg, 11%) și **Compus 46** (84 mg, 10%).

45 **Compusul 45:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,38-5,25 (m, 1H), 4,06-3,88 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,87-1,63 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 12H), 1,40-0,83 (m, 16H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,203 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 439, găsit 439. SFC Rt = 4,933 min in 10 min de cromatografie, AD_3_MeOH_DEA_5_40_25ML.

50 **Compus 46:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,35-5,25 (m, 1H), 4,01-3,88 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,90-1,60 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 12H), 1,40-0,83 (m, 16H), 0,69 (s, 3H). LCMS Rt = 1,205 min in 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 439, găsit 439. SFC Rt = 5,640 min in 10 min de cromatografie, AD_3_MeOH_DEA_5_40_25ML.

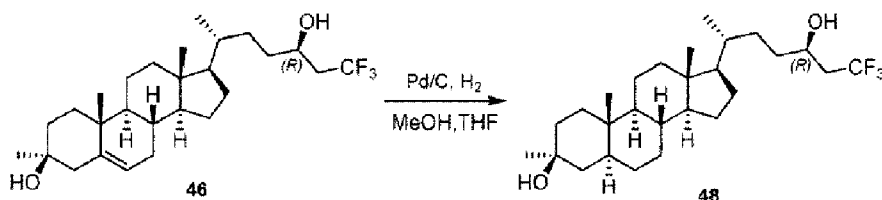
55

Exemplul 29. Sinteza compusului 47.

La o soluție de **Compus 45** (140 mg, 0,307 mmoli) în MeOH/THF (10 ml/1 ml), a fost adăugat Pd/C (anhidru, 10%, 350 mg) în Ar. După degazare de trei ori cu N₂, amestecul de reacție a fost degazat de trei ori cu H₂. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 55 °C în atmosferă de H₂ (344738 Pa - 50 psi).

Catalizatorul a fost îndepărtat prin aspirație, și filtratul a fost concentrat pentru a se obține produs brut, care a fost purificat pe o coloană de silicagel (EtOAc în PE, 10% -15%) pentru a se obține **Compus 47** (30 mg, 21%) sub forma unui solid alb.

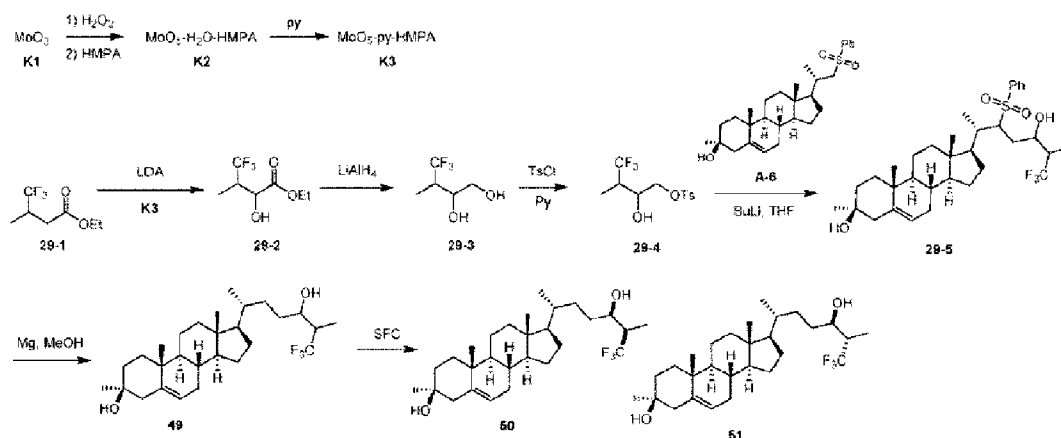
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,96-3,94 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 4H), 1,55-1,26 (m, 6H), 1,24-1,20 (m, 11H), 1,19-0,93 (m, 11H), 0,80 (s, 3H), 0,66-0,62 (m, 4H). LCMS Rt = 1,220 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₂₇H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 441, găsit 441.

Exemplul 30. Sinteza compusului 48.

La o soluție de **Compus 46** (102 mg, 0,223 mmoli) în MeOH/THF (10 ml/1 ml), a fost adăugat Pd/C (anhidru, 10%, 350 mg) în Ar. După degazare de trei ori cu N₂, amestecul de reacție a fost degazat de trei ori cu H₂. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 55 °C în atmosferă de H₂ (344738 Pa - 50 psi).

Catalizatorul a fost îndepărtat prin aspirație și filtratul a fost concentrat pentru a se obține produs brut, care a fost purificat pe o coloană de silicagel (EtOAc în PE, 10% -15%) pentru a se obține **Compus 48** (25 mg, 24%) sub forma unui solid alb.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,00-3,95 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 4H), 1,55-1,26 (m, 6H), 1,24-1,20 (m, 11H), 1,19-0,93 (m, 11H), 0,80 (s, 3H), 0,66-0,64 (m, 4H). LCMS Rt = 1,218 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₂₇H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 441, găsit 441.

Exemplul 31. Sinteza compușilor 49, 50 și 51.

Sinteza lui K2. La 150 ml de 30% H₂O₂ în apă, a fost adăugat MoO₃ (3 g, 208 mmoli). Amestecul a fost agitat la 40 °C timp de 5 ore pentru a forma o soluție galbenă care conține un solid alb suspendat. După răcire la 20 °C, suspensia a fost filtrată printr-un covor de 1 cm de Celite. Filtratul galben este răcit la 10 °C (cu o baie de gheață și agitare magnetică), și a fost adăugat prin picurare HMPA (37,2 g, 208 mmoli). A fost produs un precipitat cristalin galben.

După filtrare, produsul galben a fost recristalizat din 100 ml de EtOH la -20 °C, pentru a se obține 52 g de **K2** brut sub forma unui solid galben.

Sinteza lui K3. K2 (52 g, 138 mmoli) a fost uscat pe P₂O₅ în vid timp de 6 ore, pentru a se obține 50 g de un solid galben. Solidul galben a fost dizolvat în 150 ml de THF la 20 °C. A fost adăugată piridină (11,1 g, 140 mmoli). După agitare la 20 °C timp de 10 minute, a fost obținut un solid cristalin galben. După filtrare, turta de filtrare a fost spălată cu THF (50 mL), MTBE (200 mL), și a fost uscată în vid pentru a se obține 48 g de **K3** brut sub forma unui solid galben, care a fost utilizat direct.

Sinteza compusului 29-2. La o soluție de diizopropilamină (1,81 mL, 12,9 mmoli) în THF (80 mL) în N₂ la -70 °C, a fost adăugată prin picurare o soluție de n-BuLi (5,15 mL, 12,9 mmol, 2,5 M în hexan). După agitare la -70 °C timp de 10 minute, amestecul de reacție a fost încălzit treptat până la 10 °C timp de 0,5 ore. După răcire la -70 °C, a fost adăugată o soluție de **Compus 29-1** (2 g, 10,8 mmoli) în THF (20 mL). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 0,5 ore, a fost adăugat **K3** (7,06 g, 16,2 mmoli). După agitare la -20 °C timp de 3 ore, amestecul a fost stins cu 200 mL de Na₂SO₃ saturat și a fost extras cu MTBE (2 x 200 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu 100 mL de saramură, a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată, pentru a se obține 2,1 g de produs brut sub formă de ulei maro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 4,55 (s, 1H), 4,37-4,24 (m, 2H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Sinteza compusului 29-3. La o soluție de **Compus 29-2** (2,1 g, 10,4 mmoli) în THF (100 mL), a fost adăugat LiAlH₄ (789 mg, 20,8 mmoli) în porții la -10 °C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 15 °C timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (1 mL), au fost adăugate prin picurare soluție apoasă de NaOH 15% (1 mL) și apă (3 mL) la 0 °C. După agitare la 15 °C timp de 15 minute, 2 g de MgSO₄ au fost adăugate la 15 °C. Amestecul a fost agitat la această temperatură timp de 1 oră. După filtrare prin celită în vid și spălare cu DCM (2 x 100 mL), stratul organic a fost concentrat în vid, pentru a se obține 2 g de produs brut sub formă de ulei galben.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 4,09-4,03 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,21 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Sinteza compusului 29-4. La o soluție de **Compus 29-3** (2 g, 12,6 mmoli) în piridină (15 mL), a fost adăugat TsCl (2,87 g, 15,1 mmoli) în porții timp de 5 minute la 0 °C. Soluția de reacție a fost agitată la 15 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl 2N (95 mL) la pH = 1-2 la 0 °C. Temperatura internă a fost menținută sub 30 °C, și amestecul a fost extras cu MTBE (2 x 250 mL). Stratul organic combinat a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat, a fost concentrat și purificat pe coloană (0-20% EtOAc în PE), pentru a se obține **Compus 29-4** (2,1 g, 53%) sub forma unui ulei galben deschis.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Sinteza compusului 29-5. La THF (3,5 mL) în N₂ la -70 °C, a fost adăugată diizopropilamină (2,35 mmol, 237 mg), urmată de o adăugare de n-BuLi (2,22 mmol, 0,89 mL, 2,5 M în hexan). Reacția a fost lăsată să se încălzească la 15 °C și a fost răcită din nou la -70 °C. O suspensie de **A-6** (0,637 mmol, 300 mg) în THF (1,5 mL) a fost adăugată prin picurare pentru a se obține o suspensie galben deschis. După agitare la -70 °C timp de 30 de minute, o soluție de **Compus 29-4** (700 μmol, 218 mg) în THF (1,5 mL) a fost adăugată timp de 5 minute (ușor exoterm, păstrând T internă < -70 °C). Reacția a fost agitată la 15 °C timp de 12 ore. Reacția a fost stinsă cu NH₄Cl saturat (30 mL) și a fost extrasă cu EtOAc (3 x 10 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate, pentru a se obține **Compus 29-5** (400 mg, brut) sub forma unei spume galben deschis, care a fost utilizată direct în etapa următoare.

Sinteza compusului 49. La o soluție de **Compus 29-5** (400 mg, 0,654 mmoli) în MeOH (5 mL), a fost adăugată pulbere de Mg (940 mg, 39,2 mmoli) la 55 °C. Amestecul a fost agitat la 55 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost stins cu HCl (30 mL, 1 N) până când amestecul a devenit limpede, și a fost extras cu DCM (3 x 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu NaHCO₃ saturat (20 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat, a fost concentrat și purificat prin combi-flash (0-15% EtOAc în PE), pentru a se obține **Compus 49** (80 mg, 26%) sub forma unui solid alb murdar.

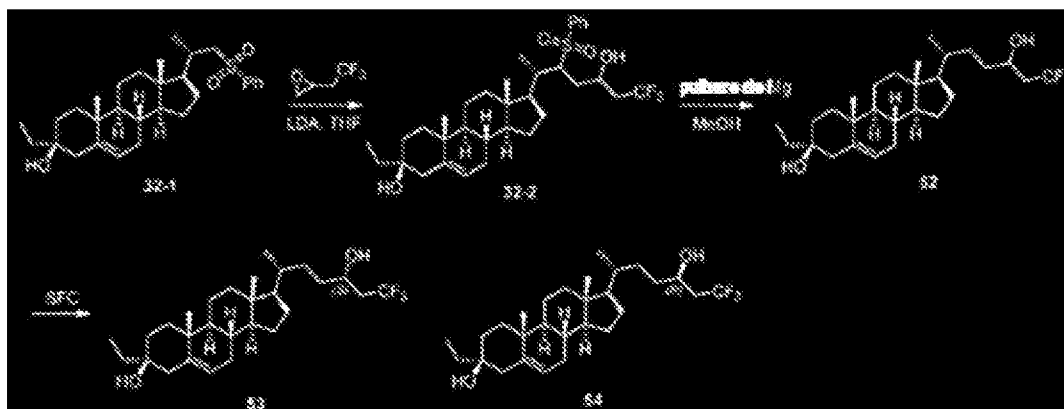
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 5,31-5,30 (m, 1H), 3,96-3,95 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,90-1,62 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 3H), 1,56-1,42 (m, 7H), 1,41-1,36 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 5H), 1,15-1,10 (m, 4H), 1,09-1,07 (m, 1H), 1,06-1,03 (m, 4H), 1,02-0,93 (m, 4H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,295 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 453, găsit 453.

Sinteza compușilor 50 și 51. **Compusul 49** (55 mg, 0,166 mmoli) a fost separat prin SFC (coloană: AD (250 mm³30mm, 5μm), gradient: (A = 0,05% NH₃/ H₂O, B = MeOH) debit: 120 ml/min) pentru a se obține **Compus 50** (15 mg, 27%) și **Compus 51** (11 mg, 20%) sub forma unor solide albe.

Compusul 50: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 5,31-5,30 (m, 1H), 3,96-3,95 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,90-1,58 (m, 3H), 1,56-1,45 (m, 7H), 1,44-1,35 (m, 5H), 1,34-1,20 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 10H), 1,10-0,85 (m, 9H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,292 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 453, găsit 453. SFC Rt = 5,077 min în 10 min de cromatografie, AD_3_MeOH_DEA_5_40_25ML, (UV 210 nm).

Compusul 51: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 5,31-5,30 (m, 1H), 3,96-3,95 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,90-1,58 (m, 6H), 1,56-1,36 (m, 8H), 1,35-1,22 (m, 3H), 1,20-1,11 (m, 9H), 1,10-0,97 (m, 5H), 0,96-0,90 (m, 4H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,294 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 453, găsit 453. SFC Rt = 5,412 min în 10 min de cromatografie, AD_3_MeOH_DEA_5_40_25ML, (UV 210 nm).

Exemplul 32. Sinteza compușilor 52, 53 și 54.



Etapa 1. La o soluție de diizopropilamină (781 mg, 7,72 mmoli) în THF (8 mL), a fost adăugată prin picurare o soluție de n-BuLi (2,8 ml, 2,5 M în hexan, 7,10 mmoli) în THF la -78 °C. Amestecul a fost încălzit la 0 °C. La o suspensie de **32-1** (1,5 g, 3,09 mmoli) în THF (15 ml), a fost adăugată prin picurare soluția proaspăt preparată de LDA în N₂ la -78 °C. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 30 de minute. A fost adăugată o soluție de 2-(2,2,2-trifluoretil)oxiran (583 mg, 4,63 mmoli) în THF (6 ml). Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 30 de minute, și a fost lăsat să se încălzească la 25 °C și a fost agitat timp de 48 de ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (100 ml) și HCl (1 M, apos) până la pH = 5, la 15 °C. Amestecul a fost extras cu EtOAc (500 ml). Faza organică separată a fost spălată cu saramură, a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Produsul brut a fost purificat pe coloană rapidă (10-50% EtOAc în PE) pentru a se obține **32-2** (1,4 g, 74%) sub forma unui solid alb murdar, care a fost utilizat direct.

Etapa 2. La o soluție de **32-2** (1,4 g, 2,29 mmoli) în 20 ml de MeOH anhidru, a fost adăugată pulbere de Mg (1,64 g, 68,7 mmoli) în N₂ la 60 °C. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl 2 M (250 ml) la 10 °C până când solidul s-a dizolvat. După extragere cu EtOAc (400 ml), stratul organic a fost spălat cu NaHCO₃ saturat (50 mL), saramură (50 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat pe coloană rapidă prin eluare cu PE/EtOAc = 20:1-5:1, pentru a se obține **Compus 52** (510 mg, 47%) sub forma unui solid alb murdar.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,28 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 3H), 2,05-2,00 (m, 6H), 1,96-1,60 (m, 6H), 1,57-1,04 (m, 11H), 1,03-0,92 (m, 8H), 0,86-0,83 (m, 6H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,299 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 453, găsit 453.

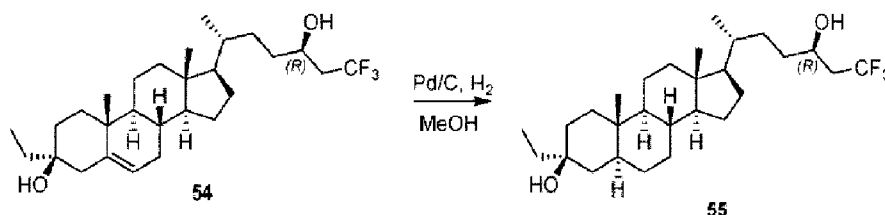
Etapa 3. **Compusul 52** (510 mg, 1,08 mmoli) a fost purificat prin separare SFC (Coloană: AD (250 mm³30 mm, 5μm); Faza mobilă: CO₂ supercritic/MeOH + NH₃H₂O = 40/40; Debit: 60 ml/min; Lungime de undă: 220 nm), pentru a se obține **Compus 53** (208 mg, 41%) sub forma unui solid alb murdar și **Compus 54** (212 mg, 42%) sub forma unui solid alb murdar.

Compusul 53: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 3H), 2,06-1,92 (m, 3H), 1,88-1,59 (m, 6H), 1,52-1,34 (m, 8H), 1,33-1,22 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 10H), 0,96-0,93 (m, 5H), 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

LCMS $R_t = 1,304$ min in 2,0 min de cromatografie, 30-90AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 453, găsit 453.

Compusul 54: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 2,41-2,16 (m, 3H), 2,08-1,79 (m, 4H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 4H), 1,52-1,34 (m, 9H), 1,32-1,16 (m, 3H), 1,16-0,96 (m, 8H), 0,94-0,92 (m, 4H). 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,68 (s, 3H). **LCMS** $R_t = 1,305$ min in 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 453, găsit 453.

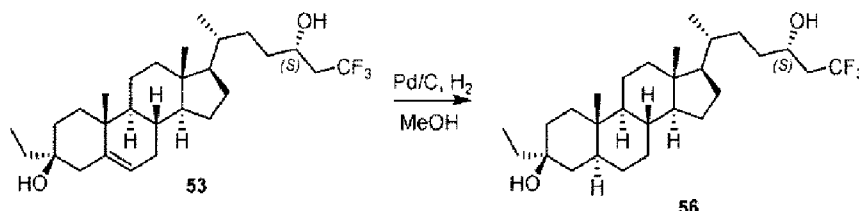
Exemplul 33. Sinteza compusului 55.



La o soluție de **Compus 54** (186 mg, 0,395 mmoli) în MeOH (20 ml) a fost adăugat Pd/C (anhidru, 10%, 350 mg) în Ar. După degazare de trei ori cu N_2 , amestecul de reacție a fost degazat de trei ori cu H_2 . Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 55°C în atmosferă de H_2 (344738 Pa - 50 psi).

Catalizatorul a fost îndepărtat prin aspirație, și filtratul a fost concentrat pentru a se obține produs brut, care a fost purificat pe o coloană de silicagel (EtOAc în PE, 10% -15%) pentru a se obține **Compus 55** (26 mg, 13%) sub forma unui solid alb murdar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,00-3,94 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 4H), 1,55-1,26 (m, 8H), 1,24-1,20 (m, 11H), 1,19-0,93 (m, 11H), 0,82 (s, 3H), 0,67-0,61 (m, 4H). **LCMS** $R_t = 1,273$ min in 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 455, găsit 455.

Exemplul 34. Sinteza compusului 56.

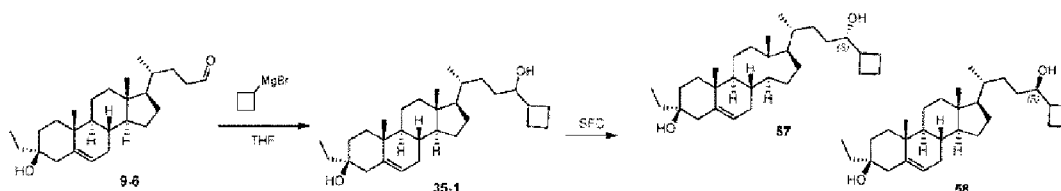


La o soluție de **Compus 53** (183 mg, 0,389 mmoli) în MeOH (20 ml), a fost adăugat Pd/C (anhidru, 10%, 350 mg) în Ar. După degazare de trei ori cu N_2 , amestecul de reacție a fost degazat de trei ori cu H_2 . Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 55°C în atmosferă de H_2 (344738 Pa - 50 psi).

Catalizatorul a fost îndepărtat prin aspirație, și filtratul a fost concentrat pentru a se obține produsul brut care a fost purificat pe o coloană de silicagel (EtOAc în PE, 10% -15%) pentru a se obține **Compus 56** (20 mg, 10%) sub forma unui solid alb murdar.

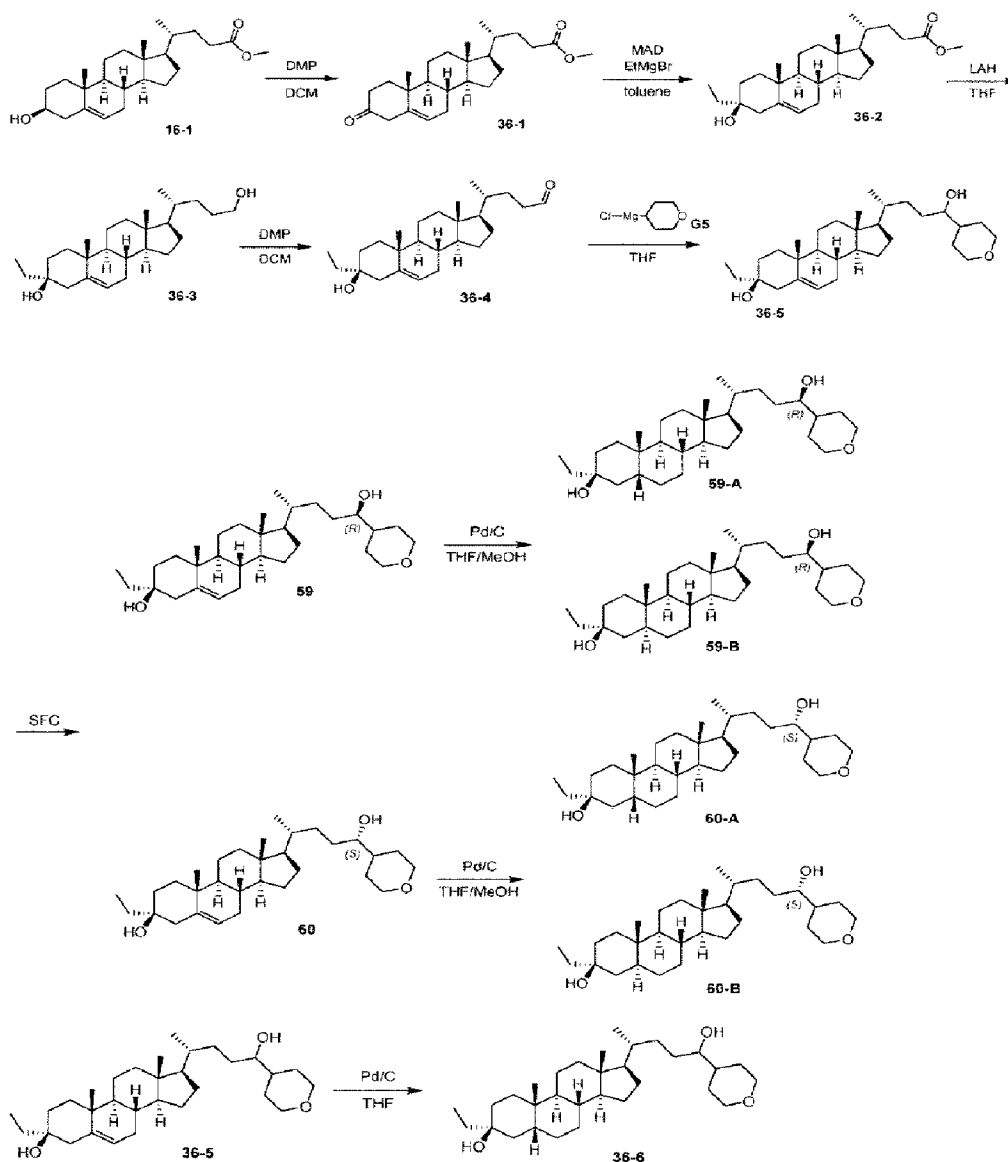
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,96-3,93 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 4H), 1,55-1,26 (m, 8H), 1,24-1,20 (m, 11H), 1,19-0,93 (m, 11H), 0,82 (s, 3H), 0,66-0,64 (m, 4H). **LCMS** $R_t = 1,268$ min in 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 455, găsit 455.

Exemplul 35. Sinteza compușilor 57 și 58.



- Etapa 1.** La o suspensie de Mg (1 g, 41,1 mmoli) și I₂ (10 mg) în THF (1 ml), a fost adăugată prin picurare o soluție de bromociclobutan (2,5 g, 18,5 mmoli) în THF (4 ml) la 60 °C. Amestecul a fost agitat la 60 °C timp de 1 oră. Soluția de bromură de ciclobutilmagneziu (18,55 mmol în 15 ml THF) a fost apoi adăugată la o soluție de **9-6** (0,5 g, 1,29 mmoli) în THF (10 ml), la 0 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 1 oră, și a fost stins cu NH₄Cl (10 ml, soluție apoasă saturată). Amestecul a fost extras cu EtOAc (30 ml). Stratul organic a fost separat, a fost concentrat în vid, a fost purificat pe silicagel (PE/EtOAc = 10/1 până la 7/1), pentru a se obține un produs brut, care a fost recristalizat din MeCN (50 ml) pentru a se obține **35-1** (100 mg, 18%, 50 mg eliberate) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,33-5,21 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,42-2,24 (m, 2H), 2,09-1,61 (m, 13H), 1,55-1,21 (m, 13H), 1,20-0,89 (m, 14H), 0,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,70-0,64 (m, 3H). LCMS Rt = 1,612 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_E, MS. Slab MS MS ESI calculat pentru C₃₀H₄₉O [M+H-H₂O]⁺ 425,3778, găsit 425,3779.
- Etapa 2.** 440 mg de **35-1** au fost separate prin SFC (Instrument: SFC-14; Metoda: Coloană: AD (250mm²30mm, 5μm); Condiție: 0,1% NH₃H₂O EtOH; Inceput B: 40%; Sfarșit B: 40%; Gradient de timp (min): 100% B Timp de menținere (min): Debit (ml/min): 60ML/MIN; Injecții: 160), pentru a se obține **Compus 57** (100 mg, 23%, 50 mg furnizate) și **Compus 58** (130 mg, SFC impur). **Compusul 57** impur (130 mg) a fost purificat prin SFC (Coloană: AD (250mm²30mm, 5μm); Condiție: 0,1% NH₃H₂O EtOH, 40% B; Debit (ml/min): 60) pentru a se obține **Compus 58** (112 mg, 26%) sub forma unui solid alb murdar.
- Compusul 57:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,35-5,22 (m, 1H), 3,480-3,37 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,09-1,61 (m, 13H), 1,55-1,21 (m, 13H), 1,20-0,89 (m, 14H), 0,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,67 (s, 3H). HPLC Rt = 5,51 min în 8,0 min de cromatografie, 50-100_AB_E. MS MS ESI calculat pentru C₃₀H₄₉O [M+H-H₂O]⁺ 425,3778, găsit 425,3770.
- Compusul 58:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,35-5,22 (m, 1H), 3,480-3,37 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,09-1,61 (m, 13H), 1,55-1,21 (m, 14H), 1,20-0,89 (m, 13H), 0,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,361 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB_E, MS ESI calculat pentru C₃₀H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 407, găsit 407.

30 **Exemplul 36. Sinteza compușilor 36-6, 59, 59-A, 59-B, 60, 60-A și 60-B.**



Etapa 1. La o soluție de **16-1** (20 g, 51,4 mmoli) în DCM (200 ml) a fost adăugat DMP (43,2 g, 102 mmoli) la 30 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 30 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO₃ apos saturat (100 ml). Amestecul a fost filtrat. Stratul de DCM a fost separat, și faza apoasă a fost extrasă cu DCM (100 ml). Faza organică combinată a fost spălată cu Na₂S₂O₃ apos saturat (150 ml), saramură (150 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat, pentru a se obține **36-1** (20 g, brut) sub forma unui solid galben. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,37-5,31 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,49-2,19 (m, 5H), 2,08-2,02 (m, 3H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,55-1,39 (m, 5H), 1,38-1,27 (m, 5H), 1,20-1,01 (m, 5H), 0,94-0,91 (m, 3H), 0,73-0,66 (m, 4H).

Etapa 2. La o soluție de BHT (73,9 g, 336 mmoli) în toluen anhidru (100 ml) în N₂ la 0 °C, a fost adăugat prin picurare trimetilaluminii (2 M în toluen, 77,5 ml, 155 mmoli). Amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 1 oră, și a fost răcit la -70 °C. O soluție de **36-1** (20 g, 51,7 mmoli) în toluen (50 ml) a fost adăugată la mai puțin decât -60 °C. Amestecul rezultat a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră. A fost adăugată prin picurare bromură de etilmagneziu (51,6 ml, 3,0 M în dietil eter, 155 mmoli) la mai puțin decât -60 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la -70 °C timp de încă 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu acid citric saturat (400 ml) la -70 °C. Amestecul a fost încălzit lent până la 15 °C, și a fost extras cu acetat de etil (3 x 400 ml). Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură (500 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin Combi-flash (0% ~ 20% EtOAc în PE) pentru a se obține **36-2** (13 g, 60%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31-5,25 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,47-2,16 (m, 4H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,66-1,59 (m, 3H), 1,55-1,38 (m, 6H), 1,36-1,23 (m, 4H), 1,20-1,00 (m, 7H), 0,98-0,81 (m, 7H), 0,67 (s, 3H).

Etapa 3. La o soluție de **36-2** (25 g, 60,0 mmoli) în THF (500 ml) în N₂ la 0 °C, a fost adăugat LiAlH₄ (3,41 g, 90,0 mmoli) în porții. Reacția a fost agitată la 0 °C timp de 30 minute. Reacția a fost stinsă cu HCl 1 M (300 mL) la 0 °C și a fost extrasă cu EtOAc (3 x 300 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (500 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin Combi-flash (0% ~ 20% EtOAc în PE/DCM (v/v = 1/1)), pentru a se obține **36-3** (3 g, pur) și (10 g, impur) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,34-5,24 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 3H), 1,88-1,60 (m, 5H), 1,55-1,33 (m, 10H), 1,30-1,20 (m, 3H), 1,17-1,01 (m, 8H), 1,00-0,89 (m, 5H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

Etapa 4. La o soluție de **36-3** (3 g, 7,71 mmoli) în DCM (100 ml), a fost adăugat DMP (6,52 g, 15,4 mmoli) la 20 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 20 °C timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO₃ apos saturat (100 ml) la 20 °C. Amestecul a fost filtrat. Stratul DCM a fost separat, și faza apoasă a fost extrasă cu DCM (50 ml). Faza organică combinată a fost spălată cu Na₂S₂O₃ apos saturat (150 ml), saramură (150 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată, pentru a se obține **36-4** (3 g, brut) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,80-9,73 (m, 1H), 5,32-5,24 (m, 1H), 2,51-2,29 (m, 3H), 2,07-1,93 (m, 3H), 1,88-1,70 (m, 3H), 1,65-1,57 (m, 4H), 1,50-1,24 (m, 10H), 1,21-1,04 (m, 5H), 1,02-0,96 (m, 1H), 0,98-0,82 (m, 8H), 0,68 (s, 3H).

Etapa 5. La o suspensie puternic agitată de porțiuni de Mg (1,76 g, 72,8 mmoli) și iod (46,1 mg, 0,182 mmoli) în THF (2 ml) în N₂, au fost adăugate 1,2-dibromoetan (68,3 mg, 0,364 mmoli) și 10% de o soluție de 4-clorotetrahidro-2H-piran (4,4 g, 36,4 mmoli) în THF (18 mL). Amestecul a fost încălzit la 60 °C și, pe măsură ce amestecul de reacție a devenit limpede și Grignard a luat locul, restul soluției de 4-clorotetrahidro-2H-piran în THF a fost adăugat încet timp de 30 de minute. Amestecul de reacție a fost agitat la 65 °C timp de 2 ore, pentru a se obține o soluție de clorură de (tetrahidro-2H-piran-4-il)magneziu în THF (~ 2M). Soluția Grignard a fost utilizată fără nicio altă purificare. Soluția de **36-4** (800 mg, 2,06 mmoli) în THF (150 ml) în N₂ a fost adăugată la reactivul Grignard la 15 °C într-o singură porție. După agitare la 15 °C timp de 2 minute, amestecul a fost stins cu 200 ml de NH₄Cl saturat, și a fost extras cu 200 ml de EtOAc. Faza organică separată a fost spălată cu 200 ml de saramură, a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin Combi-flash (0% ~ 30% EtOAc în PE/DCM (v/v = 1/1)) pentru a se obține **36-5** (550 mg, 56%) sub forma unui solid alb murdar, și au fost furnizate 50 mg de **36-5**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32-5,25 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 3H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,07-1,79 (m, 6H), 1,77-1,60 (m, 7H), 1,51-1,38 (m, 10H), 1,35-1,21 (m, 4H), 1,16-1,01 (m, 8H), 0,97-0,90 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,71-0,66 (m, 3H). LCMS Rt = 1,212 min în 2,0 min de cromatografie. 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru C₃₁H₅₁O₂ [M+H-H₂O]⁺ 455, găsit 455.

Etapa 5. **36-5** (500 mg, 1,05 mmoli) a fost purificat prin SFC (Coloană: AD (250mm²30mm, 5μm); Condiție: 0,1% NH₃H₂O IPA; Gradient 40% B; Gradient de timp (min): 30; Debit (ml/min): 60.), pentru a se obține **Compus 59** (210 mg, 42%, 50 mg furnizate) sub forma unui solid alb murdar și **Compus 60** (200 mg, 40%, 45 mg furnizate) sub forma unui solid alb murdar.

Compusul 59 (varful 1): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32-5,25 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 3H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,07-1,79 (m, 4H), 1,77-1,60 (m, 4H), 1,55-1,35 (m, 14H), 1,34-1,17 (m, 5H), 1,15-0,90 (m, 12H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,221 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru C₃₁H₅₁O₂ [M+H-H₂O]⁺ 455, găsit 455.

Compusul 60 (varful 2): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,31-5,26 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 4H), 1,88-1,61 (m, 9H), 1,54-1,38 (m, 9H), 1,34-1,06 (m, 8H), 1,05-0,90 (m, 9H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,218 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru C₃₁H₅₁O₂ [M+H-H₂O]⁺ 455, găsit 455.

Etapa 6. La o soluție de **Compus 59** (150 mg, 0,317 mmoli) în MeOH (5 ml) și THF (5 ml), a fost adăugat Pd/C anhidru (300 mg) la 15 °C. Amestecul a fost degazat și purjat cu H₂ de mai multe ori și apoi a fost agitat la 344738 Pa (50 psi) de H₂ la 55 °C timp de 72 de ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celită și a fost spălat cu THF (2 x 5 ml). Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin Combi-flash (0-30% EtOAc în PE/DCM (v/v = 1/1)) pentru a se obține **Compus 59-A** (20 mg, 13%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06-3,94 (m, 2H), 3,43-3,27 (m, 3H), 2,00-1,67 (m, 6H), 1,55-1,48 (m, 4H), 1,45-1,32 (m, 13H), 1,29-1,12 (m, 11H), 1,07-0,89 (m, 12H), 0,65 (s, 3H). LCMS Rt = 1,261 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₃₁H₅₁O [M+H-H₂O]⁺ 439, găsit 439.

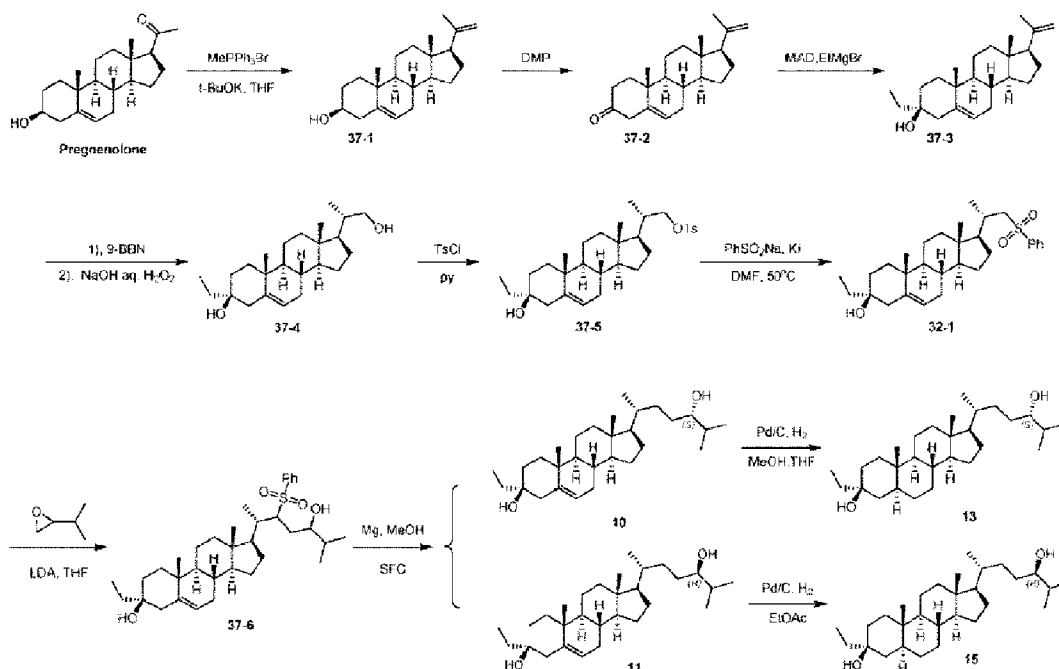
Etapa 7. La o soluție de **Compus 59** (50 mg, 0,105 mmoli) în MeOH (5 ml) și THF (5 ml) a fost adăugat Pd(OH)₂ anhidru (300 mg) la 15 °C. Amestecul a fost degazat și purjat cu H₂ de mai multe ori, a fost agitat la 344738 Pa (50 psi) de H₂ la 55 °C timp de 72 de ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celită și a fost spălat cu THF (2 x 5 ml). Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin Combi-flash (0% ~ 30% EtOAc în PE/DCM (v/v = 1/1)) pentru a se obține **Compus 59-B** (10 mg, 20%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,05-3,95 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,89-1,58 (m, 6H), 1,56-1,35 (m, 14H), 1,33-1,16 (m, 8H), 1,14-0,95 (m, 6H), 0,94-0,80 (m, 10H), 0,69-0,58 (m, 4H). LCMS Rt = 1,253 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₃₁H₅₁O [M+H-2H₂O]⁺ 439, găsit 439.

Etapa 8. La o soluție de **Compus 60** (150 mg, 0,317 mmoli) în MeOH (5 ml) și THF (5 ml), a fost adăugat Pd/C anhidru (300 mg) la 15 °C. Amestecul a fost degazat și purjat cu H₂ de mai multe ori, a fost agitat la 50psi H₂ la 55 °C timp de 72 de ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celită și a fost spălat cu THF (2 x 5 ml). Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin Combi-flash (0% ~ 30% EtOAc în PE/DCM (v/v = 1/1)) pentru a se obține **Compus 60-A** (33 mg) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06-3,95 (m, 2H), 3,43-3,26 (m, 3H), 2,00-1,59 (m, 9H), 1,53-1,35 (m, 11H), 1,34-1,10 (m, 13H), 1,08-0,84 (m, 13H), 0,65 (s, 3H). LCMS Rt = 1,261 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₃₁H₅₁O [M+H-2H₂O]⁺ 439, găsit 439.

Etapa 9. La o soluție de **Compus 60** (150 mg, 0,317 mmoli) în MeOH (5 ml) și THF (5 ml), a fost adăugat Pd/C anhidru (300 mg) la 15 °C. Amestecul a fost degazat și purjat cu H₂ de mai multe ori, a fost agitat la 50psi H₂ la 55 °C timp de 72 de ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pentru a îndepărta Pd/C, filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin Combi-flash (0% ~ 30% EtOAc în PE/DCM (v/v = 1/1)) pentru a se obține **Compus 60-B** (40 mg, 26%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06-3,95 (m, 2H), 3,43-3,27 (m, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 8H), 1,54-1,34 (m, 10H), 1,33-1,15 (m, 8H), 1,15-0,96 (m, 7H), 0,94-0,79 (m, 10H), 0,72-0,56 (m, 4H). LCMS Rt = 1,250 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₃₁H₅₁O [M+H-2H₂O]⁺ 439, găsit 439.

Etapa 10. La o soluție de **36-5** (150 mg, 0,317 mmoli) în MeOH (5 ml) și THF (5 ml) a fost adăugat Pd/C anhidru (300 mg) la 15 °C. Amestecul a fost degazat și purjat cu H₂ de mai multe ori, a fost agitat la 344738 Pa (50 psi) de H₂ la 55 °C timp de 72 de ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de celită și a fost spălat cu THF (2 x 5 ml). Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin Combi-flash (0% ~ 30% EtOAc în PE/DCM (v/v = 1/1)) pentru a se obține **36-6** (30 mg) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,07-3,94 (m, 2H), 3,43-3,25 (m, 3H), 2,00-1,59 (m, 7H), 1,50-1,36 (m, 11H), 1,34-1,10 (m, 15H), 1,07-0,82 (m, 13H), 0,65 (s, 3H). LCMS Rt = 1,261 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90 AB, MS ESI calculat pentru C₃₁H₅₁O [M+H-2H₂O]⁺ 439, găsit 439.

Exemplul 37. Sinteza alternativă a 10,11,13 și 15.



Etapa 2. La un amestec de DMP (539 g, 1271 mmoli) în DCM (800 mL) a fost adăugat 37-1 (200 g, 636 mmoli) în DCM (2,2 L) la 30 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 40 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO₃ apos saturat (1,2 L) la 10 °C. Amestecul a fost filtrat. Faza DCM din filtrat a fost separată și spălată cu NaHCO₃ saturat/Na₂S₂O₃ apos (1:1, 2 x 1 L), saramură (1 L), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată în vid, pentru a se obține un solid galben, care a fost triturat în MeCN (700 ml) pentru a se obține **37-2** (115 g, 58%) sub forma unui solid alb murdar.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,38-5,31 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,28 (dd, *J* = 2,8, 16,8 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 2,56-2,40 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,73-1,61 (m, 3H), 1,56-1,39 (m, 3H), 1,31-1,19 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,18-0,99 (m, 3H), 0,61 (s, 3H).

Etapa 3. La un amestec de BHT (405 g, 1839 mmoli) în toluen (400 ml), a fost adăugat prin picurare AlMe₃ (459 ml, 2 M, 919 mmoli) la 0 °C. Amestecul rezultat a fost agitat la 15 °C timp de 1 oră. **37-2** (115 g, 368 mmoli) în toluen (500 ml) a fost adăugat prin picurare la -70 °C. Amestecul a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră. A fost adăugat prin picurare EtMgBr (368 ml, 3 M, 1104 mmoli) la -70 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat în acid critic apos saturat (2 L). Apa a fost extrasă cu acetat de etil (2 x 1,5 L). Substanțele organice combinate au fost spălate cu saramură (2 L), au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate în vid, pentru a se obține un solid alb murdar, care a fost purificat prin recristalizare în MeCN (900 ml) pentru a se obține **37-3** (80 g, 63%) sub forma unui solid alb murdar. Filtratul a fost concentrat în vid pentru a se obține un solid, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (PE: EtOAc = 20:1) pentru a se obține un solid alb murdar, care a fost purificat suplimentar prin recristalizare în MeCN (150 ml) pentru a se obține **37-3** (17 g, 14%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,34-5,24 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 3H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,73-1,52 (m, 8H), 1,50-1,32 (m, 4H), 1,29-1,05 (m, 5H), 1,05-0,90 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,58 (s, 3H).

Etapa 4. La un amestec de **37-3** (97 g, 283 mmoli) și dimer 9-BBN (79 g, 324 mmoli), a fost adăugat THF (650 mL) la 15 °C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 30 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit la 15 °C. A fost adăugat etanol (129 g, 2,83 mmoli) la 15 °C. A fost adăugat prin picurare NaOH apos (478 ml, 5 M, 2390 mmoli) la 15 °C. A fost adăugat prin picurare H₂O₂ (320 g, 30%, 2,83 mmoli) la 15 °C. Amestecul obținut a fost agitat la 60 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 20 °C. A fost produs un solid alb murdar. Solidul a fost filtrat și spălat cu apă (2 x 800 ml). Solidul combinat a fost purificat prin triturare în MeCN (200 ml) pentru a se obține **15-3a-1** (91 g, impur) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32-5,23 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,89-1,69 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 3H), 1,56-1,24 (m, 9H), 1,23-1,07 (m, 5H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,02-0,90 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,70 (s, 3H).

Etapa 5. La o soluție de **37-4** (91 g, 252 mmoli) în cloroform (500 ml) și piridină (350 ml) a fost adăugat **TsCl** (132,2 g, 694 mmoli) la 15 °C. Amestecul a fost agitat la 15 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție combinat a fost concentrat în vid pentru a îndepărta cea mai mare parte din cloroform. La amestecul de piridină obținut a fost adăugată apă (3 L). A fost produs un solid alb murdar și a fost filtrat pentru a se obține un solid alb murdar, care a fost spălat cu apă (6 x 4 L). Solidul alb murdar a fost dizolvat în DCM (3,5 L), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat în vid pentru a se obține **37-5** (127 g, 98%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,30-5,20 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 6H), 1,55-1,30 (m, 5H), 1,25-0,95 (m, 13H), 0,90-0,80 (m, 5H), 0,64 (s, 3H).

Etapa 6. La o soluție de **37-5** (127 g, 246 mmoli) în DMF (1 L) a fost adăugat KI (196 g, 1,18 moli) la 15 °C. Amestecul a fost agitat la 50 °C timp de 1 oră. La amestecul rezultat a fost adăugat PhSO₂Na (148 g, 737 mmoli). Amestecul a fost agitat la 50 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (4 L) și a fost produs ceva solid galben. Amestecul a fost filtrat. Turta de filtrare a fost spălată cu apă (3 x 2 L). Turta de filtrare rezultată a fost dizolvată în DCM (3 L), a fost spălată cu apă (3 x 1 L), saramură (2 x 2 L), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată, a fost concentrată în vid pentru a se obține un produs brut sub forma unui solid galben, care a fost recristalizat în MeCN (400 mL) pentru a se obține **32-1** (45 g, 34%) sub forma unui solid galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,88 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 5,30-5,22 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,09-1,87 (m, 4H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,50-1,36 (m, 7H), 1,24-0,98 (m, 13H), 0,90-0,80 (m, 4H), 0,65 (s, 3H).

Etapa 7. La o soluție de diizopropilamină (7,28 g, 72,1 mmoli) în THF (20 ml) în N₂ la -70 °C, a fost adăugat n-BuLi (27,1 ml, 2,5 M, 67,9 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C timp de 30 min. Amestecul a fost răcit din nou la -70 °C. La amestec a fost adăugat **32-1** (10 g, 20,6 mmoli) în THF (50 ml) la -70 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la -70 °C timp de 1 oră. **2-izopropiloxiran** (2,12 g, 24,7 mmoli) în THF (10 ml) a fost adăugat la -70 °C. Amestecul de reacție a fost încălzit lent până la 15 °C și a fost agitat la 15 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH₄Cl apos saturat (100 ml) la 0 °C. Amestecul a fost extras cu EtOAc (2 x 200 ml). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (150 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată în vid, pentru a se obține **37-6** (12 g, brut) sub forma unui solid galben. LCMS Rt = 3,784 și 3,859 min în 7 min de cromatografie, 30-90AB_7MIN_E.M, MS ESI calculat pentru C₃₅H₅₃O₃S [M+H-H₂O]⁺ 553, găsit 553.

Etapa 8. La o soluție de **37-6** (12 g, 21,0 mmoli) în 200 ml de MeOH anhidru, au fost adăugate pulbere de Mg (30,6 g, 1260 mmoli) și NiCl₂ (27,0 mg, 0,21 mmoli) cu agitare în N₂ la 50 °C, pentru a iniția generarea continuă de hidrogen. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl 2 M (100 ml) până când solidul s-a dizolvat. Amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 200 ml). Stratul organic combinat a fost spălat cu NaHCO₃ saturat (50 mL), saramură (50 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel prin eluare cu PE/EtOAc = 20/1□8/1 pentru a se obține 5,6 g de solid alb murdar, care a fost purificat prin SFC (Coloană: Chiralpak AD 250 x 30mm ID, 5μm Faza mobilă: A: CO₂ B: metanol (0,1% NH₃H₂O) Gradient: de la 35% până la 35% din B, Debit: 60ml/min) pentru a se obține **Compus 10** (2,2 g, 24%), **Compus 11** (2,2 g, 24%) sub forma unui solid alb murdar.

Compusul 10: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32-5,23 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 6H), 1,53-1,22 (m, 11H), 1,19-0,98 (m, 9H), 0,98-0,80 (m, 14H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,346 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, găsit 395.

Compusul 11: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,32-5,23 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 6H), 1,50-1,22 (m, 11H), 1,19-0,98 (m, 9H), 0,98-0,80 (m, 14H), 0,68 (s, 3H). LCMS Rt = 1,344 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, găsit 395.

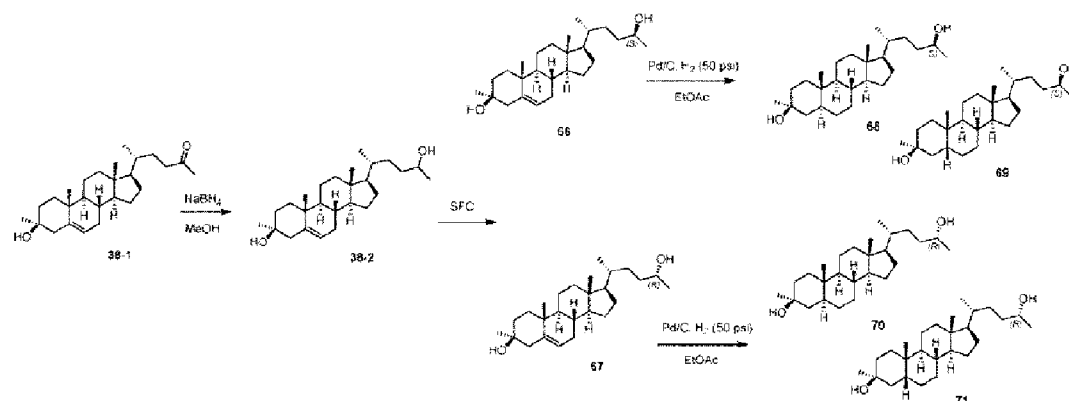
Etapa 8A. La o soluție de **Compus 10** (1,6 g, 3,71 mmoli) în MeOH/THF (130 ml/20 ml), a fost adăugat Pd/C (anhidru, 10%, 5 g) în Ar. După degazare de trei ori cu N₂, amestecul de reacție a fost degazat de trei ori cu H₂. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 55 °C în atmosferă de H₂ (344738 Pa - 50 psi).

Catalizatorul a fost îndepărtat prin aspirație, și filtratul a fost concentrat pentru a se obține produs brut care a fost purificat pe o coloană de silicagel (EtOAc în PE, 5% -10%) pentru a se obține **Compus 13** (815 mg, 50%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,31-3,30 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 5H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,47-1,30 (m, 8H), 1,30-1,16 (m, 7H), 1,15-0,94 (m, 6H), 0,93-0,85 (m, 13H), 0,82 (s, 3H), 0,70-0,60

(m, 4H). LCMS Rt = 1,392 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru $C_{29}H_{49}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 397, găsit 397.

Etapa 8B. Amestecul de **Compus 11** (1,6 g, 3,71 mmoli) și Pd/C (5 g, 10%, anhidru) în acetat de etil (250 ml) a fost agitat la 50 °C în H_2 (344738 Pa - 50 psi) timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat. Turta de filtrare a fost spălată cu THF (4 x 20 ml). Filtratele combinate au fost concentrate în vid pentru a se obține un solid, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (PE: EtC) Ac = 20:1, pentru a se obține **Compus 15** (974 mg, 61%) sub forma unui solid alb murdar. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,31-3,30 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 5H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,47-1,30 (m, 8H), 1,30-1,16 (m, 7H), 1,15-0,94 (m, 6H), 0,93-0,85 (m, 13H), 0,82 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H). LCMS Rt = 1,389 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculat pentru $C_{29}H_{49}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 397. găsit 397.

Exemplul 38. Sinteza compușilor 66, 67, 68 și 69.



Etapa 1. La o soluție de compus 38-1 (1,0 g, 2,60 mmoli) în MeOH (15 ml), a fost adăugat $NaBH_4$ (0,21 g, 5,7 mmoli) în porții la 0 °C. Apoi amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și a fost agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu NH_4Cl apos saturat (5 ml) și a fost extras cu CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Stratul organic a fost spălat cu saramură, a fost uscat pe Na_2SO_4 și a fost concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc = 15/1 până la 10/1) pentru a se obține produsul dorit (0,82 g, 82%) sub formă de pulbere alb murdar. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,35-5,29 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 3H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,67-1,53 (m, 4H), 1,51,63-1,19 (m, 18H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,95 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

Etapa 2. O soluție de 38-1 (0,6 g, 15,4 mmoli) în MeOH (20 ml) a fost purificată prin SFC preparativă, pentru a se obține **Compus 66** (180 mg, 30%) și **Compus 67** (240 mg, 40%). Configurația absolută a **Compusului 66** și a **Compusului 67** a fost confirmată prin metoda Mosher.

1H RMN (**compusul 66**): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,35-5,28 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,07-1,65 (m, 10H), 1,65-1,20 (m, 13H), 1,20-0,95 (m, 12H), 0,95 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,63 (s, 3H).

1H RMN (**compusul 67**): (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,34-5,28 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,93-1,68 (m, 2H), 1,68-1,21 (m, 15H), 1,20-0,96 (m, 16H), 0,95 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,68 (s, 3H).

Etapa 3A. La o soluție de **Compus 66** (140 mg, 0,36 mmoli) în EtOAc (5 ml), a fost adăugat 5% Pd/C (56 mg) în N_2 . Suspensia a fost degazată în vid și a fost purtată cu H_2 de câteva ori. Apoi amestecul a fost agitat în H_2 (344738 Pa - 50 psi) la 50 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită, și turta a fost spălată cu EtOAc (2 x 5 ml). Filtratele combinate au fost concentrate până la uscare, pentru a se obține un produs brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc/ EtOAc = 12/1 până la 10/1) pentru a se obține **Compus 68** (80 mg, 57%) și **Compus 69** (18 mg, 13%) sub forma unei pulberi alb murdar.

1H RMN (**compusul 68**) (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,80-3,70 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,67-1,27 (m, 16H), 1,24-0,94 (m, 14H), 0,92 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,62 (m, 4H).

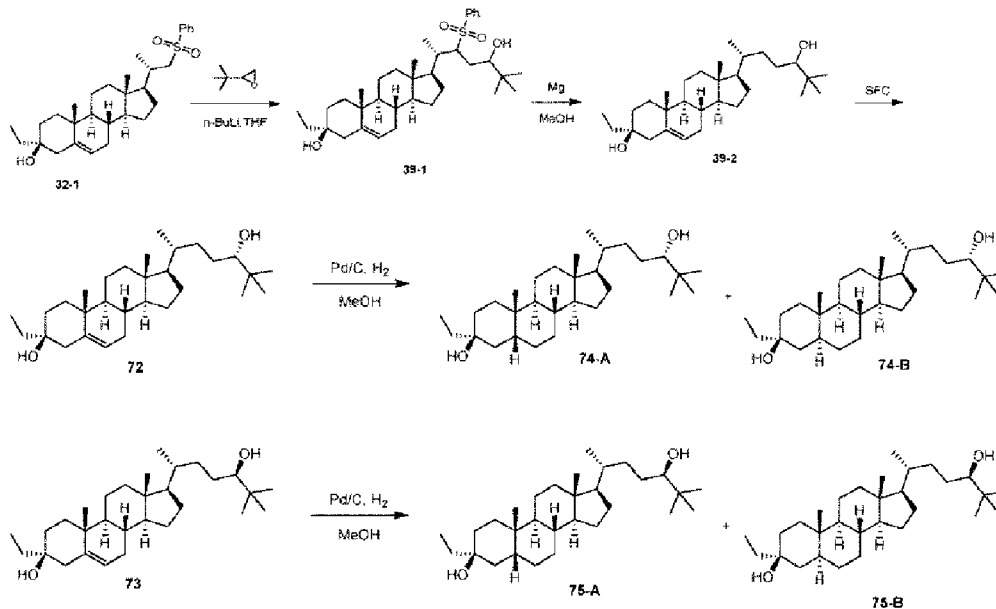
1H RMN (**Compusul 69**) (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,80-3,70 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,64-1,23 (m, 18H), 1,23-1,00 (m, 14H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 0,62 (s, 3H).

Etapa 3B. La o soluție de **Compus 67** (120 mg, 0,30 mmoli) în EtOAc (5 ml) a fost adăugat 5% Pd/C (48 mg) în N₂. Suspensia a fost degazată în vid și a fost purtată cu H₂ de cateva ori. Apoi amestecul a fost agitat în H₂ (344738 Pa - 50 psi) la 50 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de celită, și turta a fost spălată cu EtOAc (2 x 5 ml). Filtratele combinate au fost concentrate până la uscare pentru a se obține un produs brut, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (PE/EtOAc/EtOAc = 12/1 până la 10/1) pentru a se obține **Compus 70** (78 mg, 65%) și **Compus 71** (26 mg, 21%) sub forma unei pulberi alb murdar.

Compusul 70: ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 3,80-3,70 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,67-1,35 (m, 18H), 1,24-0,85 (m, 19H), 0,80 (s, 3H), 0,67-0,61 (m, 4H).

Compusul 71: ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 3,80-3,70 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 3H), 1,67-1,25 (m, 19H), 1,25-0,80 (m, 18H), 0,64 (s, 3H).

Exemplul 39. Sinteza compușilor 72, 73, 74-A, 74-B, 75-A și 75-B.



Etapa 1. nBuLi (2,06 ml, 2,5 M în hexan, 5,15 mmoli) a fost adăugat prin picurare la THF (3 mL) în N₂ la -70 °C, urmată de adăugarea unei suspensii de **32-1** (1 g, 2,06 mmoli) în THF (5 ml). După agitare la -70 °C timp de 30 min, a fost adăugată prin picurare o soluție de 2-(terț-butil)oxiran (309 mg, 3,09 mmoli) în THF (2 ml). Amestecul a fost agitat la -70 °C timp de 30 min, și a fost lăsat să se încălzească la 20 °C și a fost agitat la 20 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins prin adăugarea a 30 ml de NH₄Cl saturat la 20 °C. Stratul organic a fost separat. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (2 x 30 ml). Stratul organic combinat a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat, a fost concentrat și purificat prin combi-flash (0-15% EtOAc în PE), pentru a se obține **39-1** (700 mg, impur) impur sub forma unui solid alb murdar.

Etapa 2. O soluție de **39-1** (700 mg, 1,19 mmoli) în MeOH (30 ml) a fost încălzită la 55 °C. Pulbere de Mg (1,15 g, 47,5 mmol) a fost adăugată într-o singură porție. Amestecul a fost agitat la 55 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost stins cu HCl (2 N, 100 mL) până când reacția a devenit limpede, și a fost extras cu DCM (3 x 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu NaHCO₃ saturat (100 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat, a fost concentrat și purificat prin combi-flash (0-15% EtOAc în PE), pentru a se obține **39-2** (400 mg, 76%) sub forma unui solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,08-1,80 (m, 4H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,56-1,33 (m, 10H), 1,32-1,22 (m, 5H), 1,21-1,05 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 1,01-0,96 (m, 5H), 0,95-0,83 (m, 9H), 0,82-0,78 (m, 3H), 0,69 (s, 3H). LCMS t_R = 1,375 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru C₃₀H₄₉ [M+H-2H₂O]⁺ 409. găsit 409.

Etapa 3. 350 mg de **39-2** a fost separat prin SFC (Coloană: AD (250mm²30mm, 5μm), gradient: 30-30% B (A = 0,05% NH₃/ H₂O, B = MeOH), debit: 60 ml/min) pentru a se obține **Compus 72** (160 mg, 46%) și **Compus 73** (120 mg, 34%) sub forma unui solid alb murdar.

Compusul 72: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,08-1,80 (m, 4H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,56-1,33 (m, 10H), 1,32-1,22 (m, 5H), 1,21-1,05 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 1,01-0,96 (m, 5H), 0,95-0,83 (m, 9H), 0,82-

0,78 (m, 3H), 0,69 (s, 3H). LCMS t_R = 1,389 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $C_{30}H_{49}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 409, găsit 409.

Compus 73: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,30-5,29 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,08-1,80 (m, 4H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,56-1,33 (m, 10H), 1,32-1,22 (m, 5H), 1,21-1,05 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 1,01-0,96 (m, 5H), 0,95-0,83 (m, 9H), 0,82-0,78 (m, 3H), 0,69 (s, 3H). LCMS t_R = 1,424 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $C_{30}H_{49}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 409, găsit 409.

Etapa 4. Sinteza compușilor 74-A și 74-B. La o soluție de **Compus 72** (110 mg, 0,247 mmoli) în MeOH (30 ml) a fost adăugat Pd/C (anhidru, 200 mg). Amestecul a fost agitat la 50 °C timp de 72 ore în H_2 (344738 Pa - 50 psi).

Amestecul a fost filtrat, a fost concentrat și purificat prin combi-flash (0-15% EtOAc în PE) pentru a se obține **Compus 74-A** (19 mg, 17%) sub forma unui solid alb murdar și **Compus 74-B** (18 mg, 16%) sub forma unui solid alb murdar.

Compusul 74-A: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,01-3,06 (m, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 5H), 1,39-1,58 (m, 4H), 1,50-1,21 (m, 13H), 1,20-1,11 (m, 5H), 1,10-0,97 (m, 5H), 0,96 (s, 3H), 0,95-0,91 (m, 5H), 0,89 (s, 9H), 0,65 (s, 3H).

LCMS t_R = 1,425 min în 2,0 min de cromatografie. 30-90AB_ELSD, puritate 99,4%, MS ESI calculat pentru $C_{30}H_{51}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 411, găsit 411.

Compusul 74-B: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,11-3,07 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,88-1,58 (m, 6H), 1,56-1,40 (m, 5H), 1,39-1,15 (m, 10H), 1,13-1,02 (m, 5H), 1,01-0,96 (m, 3H), 0,95-0,92 (m, 4H), 0,91-0,83 (m, 12H), 0,81 (s, 3H), 0,70-0,50 (m, 4H). LCMS t_R = 1,424 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $C_{30}H_{51}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 411, găsit 411.

Etapa 5. Sinteza compușilor 75-A și 75-B. La o soluție de **Compus 73** (70 mg, 0,157 mmoli) în MeOH (30 ml) a fost adăugat Pd/C (anhidru, 150 mg). Amestecul a fost agitat la 50 °C timp de 72 ore în H_2 (344738 Pa - 50 psi).

Amestecul a fost filtrat, a fost concentrat și purificat prin combi-flash (0-15% EtOAc în PE) pentru a se obține **Compus 75-A** (10 mg, 14%) sub forma unui solid alb murdar și **Compus 75-B** (12 mg, 17%) sub forma unui solid alb murdar.

Compusul 75-A: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,20-3,10 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,94-1,70 (m, 4H), 1,70-1,10 (m, 19H), 1,20-1,00 (m, 9H), 1,00-0,80 (m, 17H), 0,65 (s, 3H). LCMS t_R = 1,424 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculat pentru $C_{30}H_{51}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 411, găsit 411.

Compusul 75-B: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,16-3,13 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,56-1,36 (m, 8H), 1,34-1,16 (m, 9H), 1,15-0,96 (m, 7H), 0,95-0,91 (m, 4H), 0,89 (s, 9H), 0,88-0,84 (m, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,70-0,60 (m, 4H). LCMS t_R = 1,416 min în 2,0 min de cromatografie, 30-90AB_ELSD, puritate 98,0%, MS ESI calculat pentru $C_{30}H_{51}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 411, găsit 411.

40 Materiale și metode

Compușii furnizați aici pot fi preparați din materii prime ușor disponibile, folosind următoarele metode și proceduri generale, de ex., așa cum este descris în WO 2013/036835 și WO 2014/160480. Se va aprecia că acolo unde condițiile de proces tipice sau preferate (*adică* temperaturi de reacție, timpi, raport molar al reactanților solvenți, presiuni, *etc.*) sunt date, pot fi utilizate și alte condiții de proces, cu excepția cazului în care se prevede altfel. Condițiile optime de reacție pot varia în funcție de reactanții sau solventul particular utilizat, dar astfel de condiții pot fi determinate de către un specialist în domeniu prin optimizare de rutină.

În plus, așa cum va fi evident pentru persoanele de specialitate în domeniu, pot fi necesare grupări protectoare convenționale pentru a împiedica anumite grupări funcționale să sufere reacții nedorite. Alegerea unei grupări protectoare adecvate pentru o anumită grupare funcțională, precum și condițiile adecvate pentru protejare și deprotejare sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, numeroase grupări protectoare și introducerea și îndepărtarea acestora sunt descrise în T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Grupări protectoare în sinteza organică, ediția a doua, Wiley, New York, 1991, și referințele citate aici.

Compușii furnizați aici pot fi izolați și purificați prin proceduri standard cunoscute. Astfel de proceduri includ (dar nu sunt limitate la) recristalizare, cromatografie pe coloană, HPLC sau cromatografie de fluid supercritic (SFC). Compușii furnizați aici pot fi preparați din materii prime și reactivi cunoscuți de către un specialist în domeniul sintezei organice, sau disponibili comercial. Exemple de coloane chirale disponibile pentru utilizare în separarea/purificarea enantiomerilor/diastereomerilor furnizați aici includ, dar nu sunt limitate la, CHIRALPAK® AD-

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

5 ¹H-RMN raportat aici (de ex., pentru regiunea cuprinsă între δ (ppm) de aproximativ 1 până la aproximativ 4 ppm) va fi înțeles ca o interpretare exemplificatoare a spectrului RMN (de ex., integrări de vârf exemplificatoare) ale unui compus. Metodă generală exemplificatoare pentru HPLC preparativă: Coloană: Waters RBridge prep 10 μ m C18, 19 $\times$ 250 mm Faza mobilă: acetonitril, apă (NH₄HCO₃) (30 L apă, 24 g NH₄HCO₃, 30 ml NH₃·H₂O). Debit: 25 ml/min

10 Metodă generală exemplificatoare pentru HPLC analitică: fază mobilă: A: apă (10 mM NH₄HCO₃), B: gradient acetonitril: 5% -95% B în 1,6 sau 2 min Debit: 1,8 sau 2 ml/min; Coloană: XBridge C 18, 4,6 $\times$ 50mm, 3,5 μ m la 45 C.

Potențarea NMDA

Potențierea NMDA a fost evaluată utilizând oricare patch clamp de celule întregi pentru celule de mamifer care au exprimat receptori NMDA.

15

Patch Clamp de celule întregi pentru celule de mamifer (Ionworks Barracuda (IWB))

Tehnica patch-clamp de celule întregi a fost utilizată pentru a investiga efectele compușilor asupra receptorilor de glutamat GluN1/GluN2A exprimați în celule de mamifer. Rezultatele sunt arătate în **Tabelul 1**.

20

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

25

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

30

Proceduri electrofiziologice:

35

a) Soluție intracelulară (mM): 50 mM CsCl, 90 mM CsF, 2 mM MgCl₂, 5 mM EGTA, 10 mM HEPES. Se ajustează cu CsOH până la pH 7,2.

b) Soluție extracelulară, HB-PS (compoziție în mM): NaCl, 137; KCl, 1,0; CaCl₂, 5; HEPES, 10; Glucoză, 10; pH ajustat cu NaOH până la 7,4 (refrigerat până la utilizare).

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

Procedura de înregistrare:

40

a) Tampon extracelular va fi încărcat în godeurile plăcii PPC (11 μ L în fiecare godeu). Suspensie celulară va fi pipetată în godeurile (9 μ L în fiecare godeu) electrodului plan PPC.

b) Configurația de înregistrare a celulelor întregi va fi stabilită prin perforarea patch-urilor cu curenți de membrană înregistrați cu amplificatoare patch clamp la bord.

45

c) Se vor efectua două înregistrări (scanări). Mai întâi, în timpul aplicării prealabile a articolului de testare singur (durata aplicării prealabile - 5 minute) și apoi, în timpul aplicării concomitente a articolelor de testare și a agonistului (EC₂₀ L-glutamat și 30 μ M glicină), pentru a detecta efectele modulatorii pozitive ale articolului de testare.

Administrarea articolului de testare: Prima aplicare prealabilă va consta în adăugarea a 20 μ L de soluție concentrată de articol de testare 2X și, apoi a 20 μ L de articol de testare concentrat 1X și a agonistului la 10 μ L/s (timp total de aplicare de 2 secunde).

50

Tabelul 1

Structură	GRONZA PCA DWB Eplos % de polimerizare la 3 µM
1	B
1-A	B
1-B	C
2	A
3	C
4	C
6	C
7	C
8	A
9	B
10	C
11	C
12	A
13	C
14	A
15	C
16	C
17	B
18	C
19	C
20	C
21	C
22	C
23	C

23	C
25	C
26	C
28	C
29	B
30	C
31	C
32	C
33	A
34	C
35	B
36	C
37	C
38	C
39	A
40	C
41	C
41-A	C
41-B	C
42	B
43	B
44	C
44-A	C
44-B	B
45	C
46	C
47	C

48	C
50	C
51	C
52	C
53	C
54	C
55	C
56	C
66	B
67	A
68	C
70	C

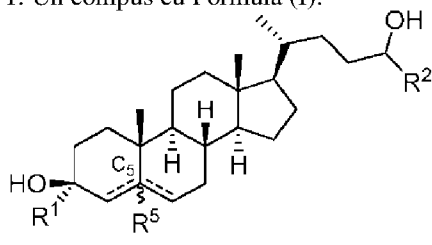
Pentru **tabelul 1**, "A" indică 10 până la 75%, "B" indică potențarea > 75% până la 150%; "C" indică potențarea > 150%; și "ND" indică care nu poate fi determinat sau nedeterminat.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- S. M. PAUL ET AL: "The Major Brain Cholesterol Metabolite 24(S)-Hydroxycholesterol Is a Potent Allosteric Modulator of N-Methyl-D-Aspartate Receptors", THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 33, no. 44, 30 October 2013 (2013-10-30), pages 17290-17300, XP55543316, US ISSN: 0270-6474, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2619-13.2013
- WO-A1-2013/036835
- WO-A1-2014/160441
- WO-A1-2014/160480
- WO-A1-2017/007832
- US-A1- 2012 041 016

(57) Revendicări:

1. Un compus cu Formula (I):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care:

R¹ este C₁₋₆ alchil substituit sau nesubstituit;

R² este carbocicilil sau heterocicilil;

R⁵ este absent sau hidrogen; și

----- reprezintă o legătură simplă sau dublă, în care atunci când o ----- este o dublă legătură, cealaltă ----- este o legătură simplă și R⁵ este absent;

în care fiecare caz al unei grupări alchil este, în mod independent, nesubstituită sau substituită cu unu sau mai mulți substituenți.

2. Compusul din revendicarea 1, in care R^1 este C_{1-6} alchil substituit; R^1 este C_{1-6} alchil nesubstituit; R^1 este $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OCH_3$ sau $-CH(CH_3)(CF_3)$, etil, sau izopropil; sau R^1 este metil sau etil.

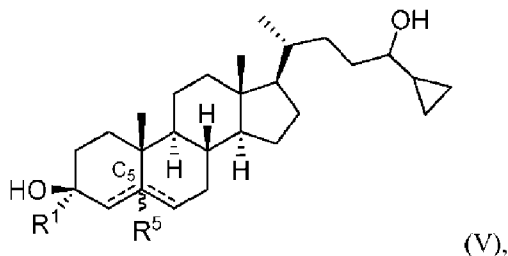
3. Compusul din revendicarea 1, in care R^2 este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil; sau R^2 este un heterociclu care conține oxigen (de ex., tetrahidropiran).

4. Compusul din revendicarea 1, in care ----- reprezintă o legătură simplă.

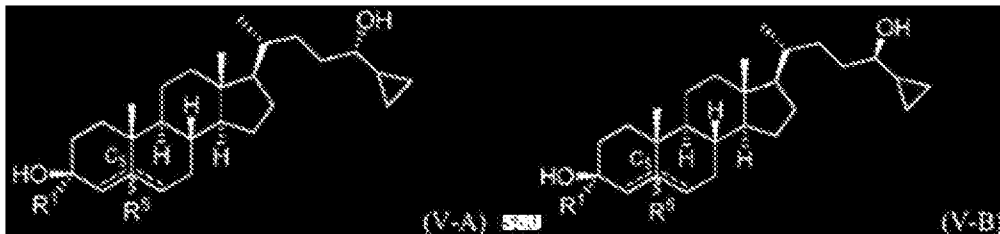
5. Compusul din revendicarea 1, in care compusul cu Formula (I) este un compus cu Formula (I-A) sau cu Formula (I-B):



6. Compusul din revendicarea 1, in care compusul cu Formula (I) este i) un compus cu Formula (V):

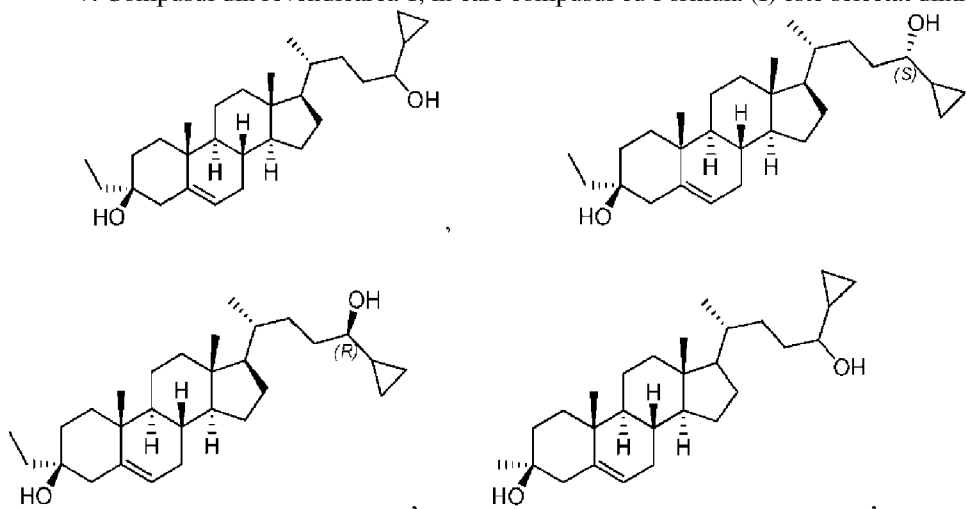


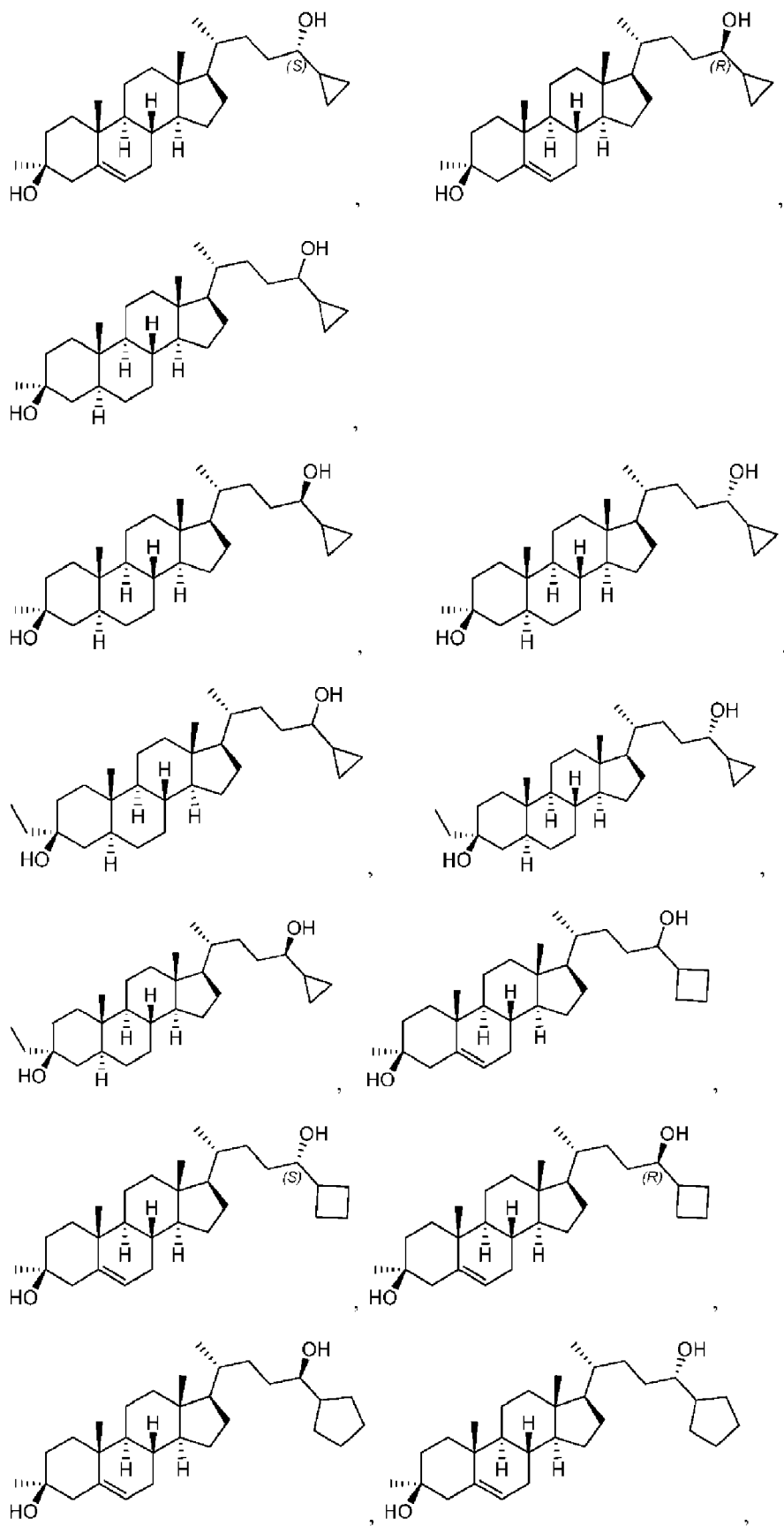
sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia; sau un compus cu Formula (V-A) sau cu Formula (V-B):

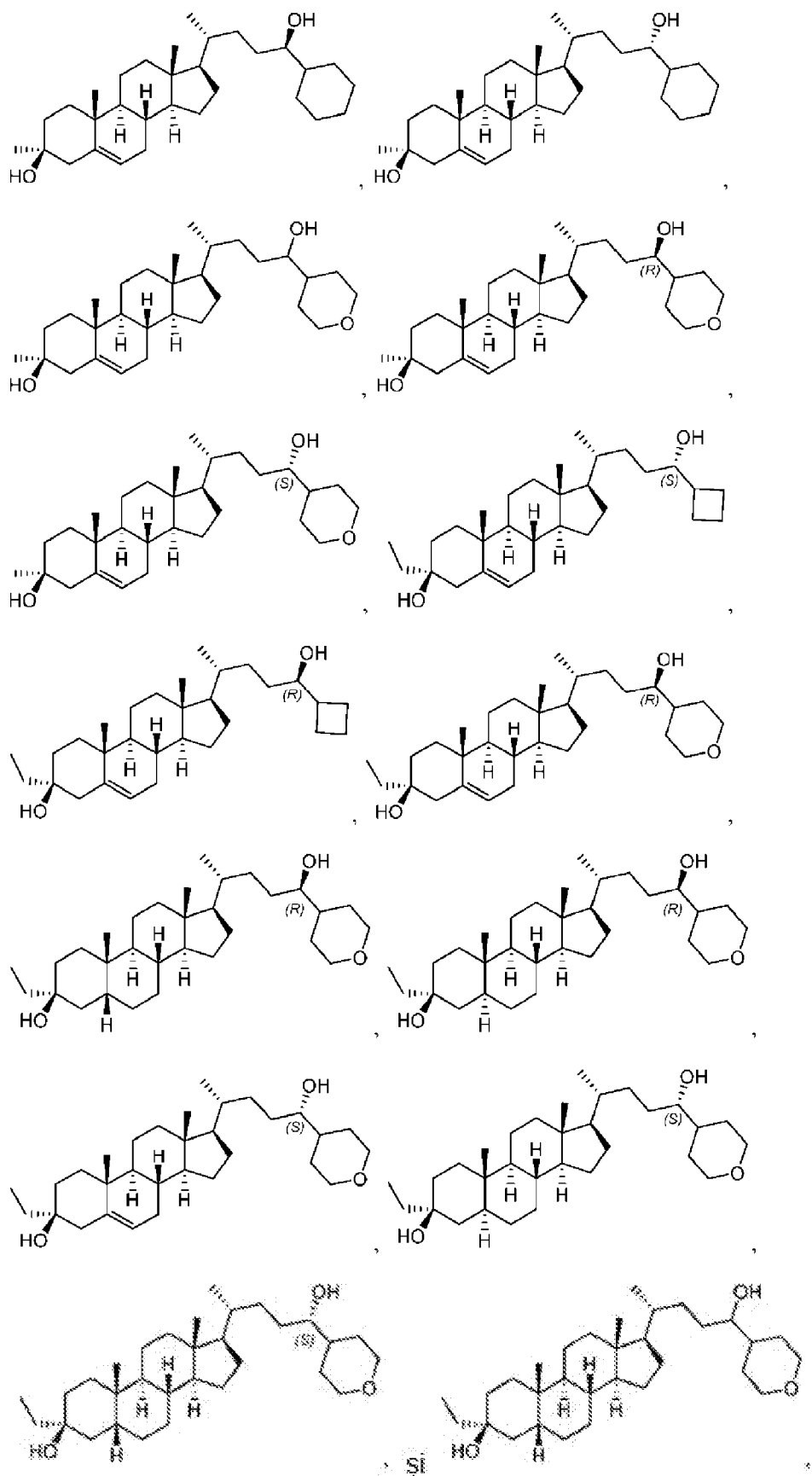


sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

7. Compusul din revendicarea 1, in care compusul cu Formula (I) este selectat dintre:







sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

8. O compoziție farmaceutică care cuprinde un compus din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un purtător acceptabil farmaceutic.

9. Compusul din revendicarea 1, pentru utilizare în terapie sau ca un medicament.

10. Compusul din revendicarea 1, pentru utilizare într-o metodă de inducere a sedării sau anesteziei, metoda cuprinzând administrarea la un subiect a unei cantități eficiente de un compus din revendicarea 1, sau de o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau de compoziție farmaceutică a acestuia.

11. Compusul din revendicarea 1, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei tulburări, în care tulburarea este o tulburare gastrointestinală (GI). *de ex.*, constipație, sindrom de colon iritabil (IBS), boală inflamatorie intestinală (IBD) (de *ex.*, colită ulcerativă, boala Crohn), tulburări structurale care afectează GI, tulburări anale (*de ex.*, hemoroizi, hemoroizi interni, hemoroizi externi, fisuri anale, abcese perianale, fistulă anală), polipi de colon, cancer, colită, diabet sau o tulburare de sinteză a sterolului, metoda cuprinzând administrarea la un subiect, care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente de un compus din revendicarea 1 sau de o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau de compoziție farmaceutică a acestuia.

12. Compusul din revendicarea 1, pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea sau prevenirea unei afecțiuni legate de CNS, metoda cuprinzând administrarea la un subiect, care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente de un compus din revendicarea 1, sau de o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau de compoziție farmaceutică a acestuia.

13. Compusul pentru utilizare conform revendicării 12, în care afecțiunea legată de CNS este o tulburare de ajustare, tulburare de anxietate (incluzând tulburare obsesiv-compulsivă, tulburare de stres posttraumatic și fobie socială), tulburare cognitivă (incluzând boala Alzheimer și alte forme de demență), tulburare disociativă, tulburare de alimentație, tulburare de dispoziție (incluzând depresie (*de ex.*, depresie postpartum), tulburare bipolară, tulburare distimică, suiciditate), schizofrenie sau altă tulburare psihotică (incluzând tulburare schizoafectivă), tulburare de somn (incluzând insomnie), tulburare legată de consumul de substanțe, tulburare de personalitate (incluzând tulburare de personalitate obsesiv-compulsivă), tulburări din spectrul autismului (incluzând pe cele care implică mutații la grupul de proteine Shank (*de ex.*, Shank3)), tulburare de neurodezvoltare (incluzând sindromul Rett, complex de scleroză tuberoasă), scleroză multiplă, tulburări de sinteză a sterolului, durere (incluzând durere acută și cronică), encefalopatie secundară datorată unei afecțiuni medicale (incluzând encefalopatie hepatică și encefalită anti-receptor NMDA), tulburări convulsive (incluzând status epilepticus și forme monogene de epilepsie, cum ar fi boala Dravet), accident vascular cerebral, leziuni cerebrale traumatiche, tulburări de mișcare (incluzând boala Huntington și boala Parkinson), tulburări de vedere, pierderea auzului, și tinitus.