

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 857 082**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)
C07J 3/00 (2006.01)
C07J 7/00 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)
C07J 13/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2016 PCT/US2016/014835**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016 WO16123056**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2016 E 16743932 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3250210**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

26.01.2015 US 201562107776 P
08.04.2015 US 201562144789 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 857 082 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos del SNC

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad bajo el 35 U.S.C. § 119(e) de las solicitudes provisionales de EE.UU. No. 62/107.776 presentada el 26 de enero de 2015 y 62/144.789 presentada el 8 de abril de 2015.

Antecedentes de la invención

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

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

30 Está bien documentado que el GRC es responsable de la mediación de la ansiedad, la actividad convulsiva y la sedación. Así, GABA y los fármacos que actúan como GABA o facilitan los efectos del GABA (p. ej., los barbituratos y benzodiazepinas (BZ) terapéuticamente útiles, tales como Valium®) producen sus efectos terapéuticamente útiles al interactuar con sitios reguladores específicos en el GRC. La evidencia acumulada ha indicado ahora que, además del sitio de unión de las benzodiazepinas y los barbituratos, el GRC contiene un sitio distinto para los esteroides neuroactivos. Véase, p. ej., Lan, N. C. et al., *Neurochem. Res.* (1991) 16:347-356.

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

40 Se ha demostrado que la hormona ovárica progesterona y sus metabolitos tienen efectos profundos sobre la excitabilidad cerebral (Backstrom, T. et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Supl.* 130:19-24 (1985); Pfaff, D.W y McEwen, B. S., *Science* 219:808-814 (1983); Gyermek et al., *J Med Chem.* 11: 117 (1968); Lambert, J. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 8:224-227 (1987)). Los niveles de progesterona y sus metabolitos varían con las fases del ciclo menstrual. Está bien documentado que los niveles de progesterona y sus metabolitos disminuyen antes del inicio de la menstruación. También se ha documentado bien la recurrencia mensual de ciertos síntomas físicos antes del inicio de la menstruación. Estos síntomas, que se han asociado con el síndrome premenstrual (SPM), incluyen estrés, ansiedad y dolores de cabeza migrañosos (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2ª edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). Los sujetos con SPM tienen una recurrencia mensual de síntomas que están presentes en la premenstruación y ausentes en la postmenstruación.

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

55 Un síndrome también relacionado con niveles bajos de progesterona es la depresión postnatal (DPN). Inmediatamente después del nacimiento, los niveles de progesterona disminuyen drásticamente, dando lugar a la aparición de DPN.

Los síntomas de la DPN varían desde una depresión leve hasta psicosis que requiere hospitalización. La DPN también se asocia con ansiedad e irritabilidad severas. La depresión asociada a DPN no es susceptible de tratamiento con antidepresivos clásicos, y las mujeres que experimentan DPN muestran una incidencia incrementada de SPM (Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2ª edición, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

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

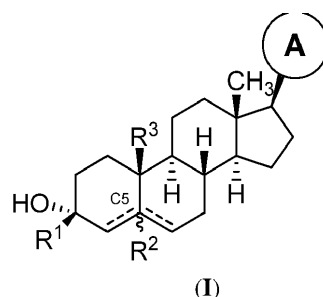
Psychopharmacology Vol 231(17) p 3517-3524 (2014) y WO-A-2013/019711 describen compuestos de androstano sustituidos en 3.alfa.-hidroxi, 3-beta sustituidos en la posición 17.beta. por grupos heteroaromáticos. Estos compuestos actúan sobre el receptor de GABA.

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

Resumen de la invención

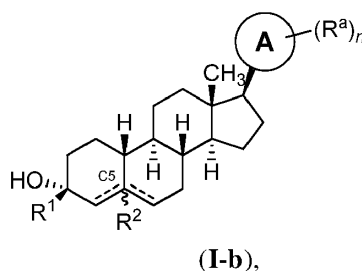
- 25 En la presente memoria se proporcionan esteroides neuroactivos sustituidos en C17 diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para la inducción de la anestesia y/o sedación en un sujeto. En algunas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para tratar un trastorno relacionado con el SNC (p. ej., un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, trastorno del movimiento (p. ej., temblor, por ejemplo temblor esencial), un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o acúfenos) en un sujeto que lo necesite (p. ej., un sujeto con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman).

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



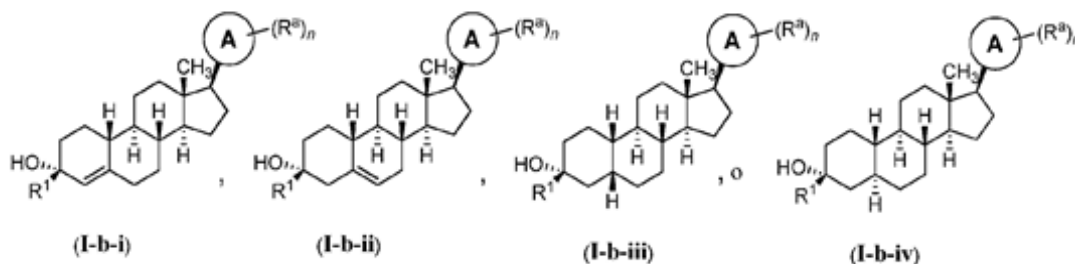
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆; ———— representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un ———— es un enlace doble, el otro ———— es un enlace sencillo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-b):



5 en donde: n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; R^a es halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-S(O)_2 R^D$, o $-OR^Y$, en donde R^Y es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, o $-S(O)_2 R^D$; R^A es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o tomados con el átomo al que están unidos forman un anillo (p. ej., un anillo de 3-7 miembros, p. ej., un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, p. ej., un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre); y R^D es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-b) es un compuesto de Fórmula (I-b-i), (I-b-ii), (I-b-iii), o (I-b-iv):



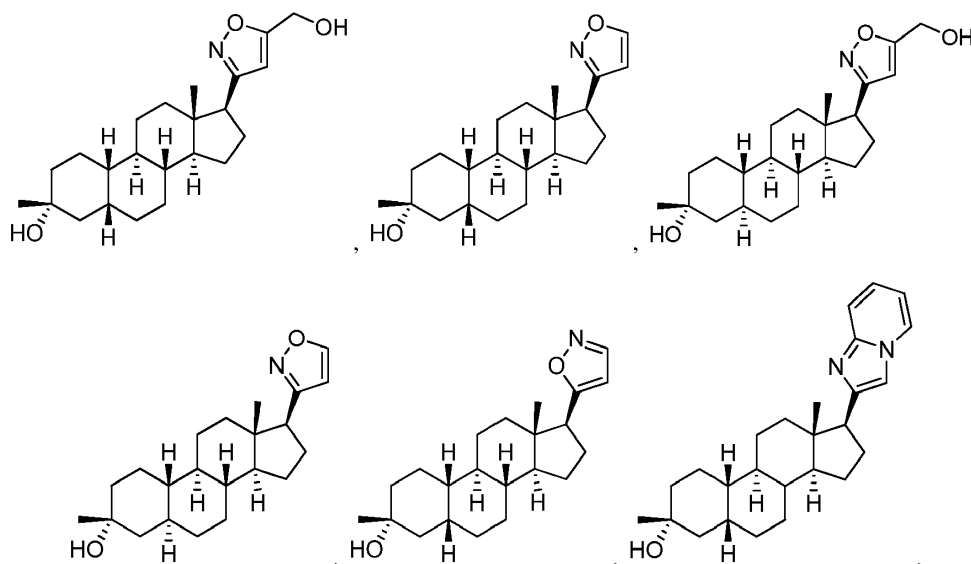
En algunas realizaciones, A es un anillo de 5-7 miembros.

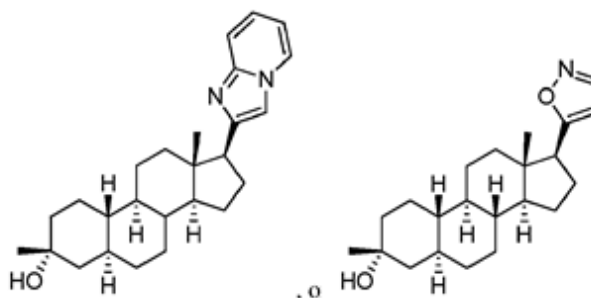
15 En algunas realizaciones, A es monocíclico. En algunas realizaciones, A es bicíclico. En algunas realizaciones, A es monocíclico. En algunas realizaciones, A es bicíclico. En algunas realizaciones, A contiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, A contiene dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un anillo de 5 miembros. En algunas realizaciones, A es oxazol, pirazol o tiazol. En algunas realizaciones, A es un anillo de 6 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo arilo. En algunas realizaciones, A es fenilo. En algunas realizaciones, A es un anillo heteroarilo. En algunas realizaciones, A es piridina o pirimidina.

20 En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1 y R^a es alquilo (p. ej., $-CH_2OH$).

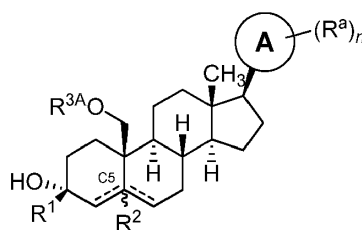
En algunas realizaciones, R^1 es $-CH_3$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-b) se selecciona de:





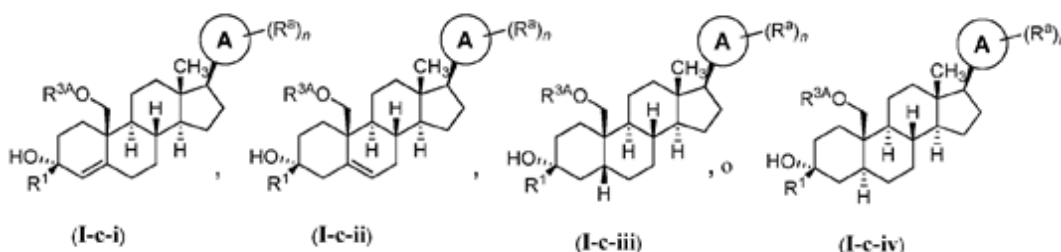
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-c):



(I-c),

- 5 en donde: n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; R^a es halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-S(O)_2R^D$, o $-OR^Y$, en donde R^Y es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, o $-S(O)_2R^D$; R^A es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo (p. ej., un anillo de 3-7 miembros, p. ej., un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, p. ej., un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre); y R^D es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.
- 10

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-c) es un compuesto de Fórmula (I-c-i), (I-c-ii), (I-c-iii), o (I-c-iv):

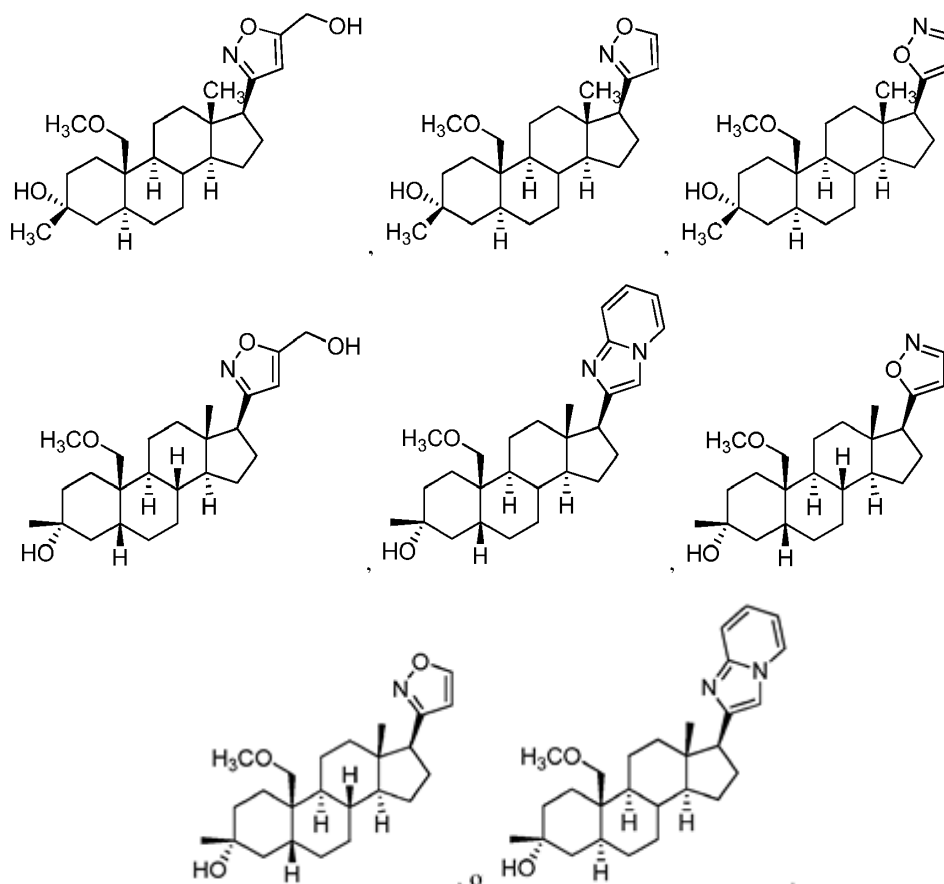


- 15 En algunas realizaciones, A es un anillo de 5-7 miembros. En algunas realizaciones, A es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, A es monocíclico. En algunas realizaciones, A es bicíclico. En algunas realizaciones, A contiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, A contiene dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un anillo de 5 miembros. En algunas realizaciones, A es oxazol, pirazol o tiazol. En algunas realizaciones, A es un anillo de 6 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo arilo. En algunas realizaciones, A es fenilo. En algunas realizaciones, A es un anillo heteroarilo. En algunas realizaciones, A es piridina o pirimidina.
- 20

En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1 y R^a es alquilo (p. ej., $-CH_2OH$).

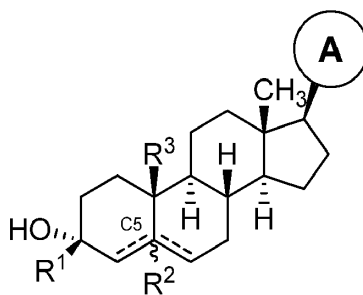
En algunas realizaciones, R^1 es $-CH_3$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-c) se selecciona de:



5 En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆; — represents an enlace sencillo or doble, en donde cuando un — is an enlace doble, the other — is an enlace sencillo.

15 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para administrar una cantidad efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de un compuesto descrito en la presente memoria (p. ej., un compuesto de Fórmula (I)), a un sujeto que lo necesita, en donde el sujeto experimenta sedación y/o anestesia en las dos horas posteriores a la administración.

En algunas realizaciones, el sujeto experimenta sedación y/o anestesia en la hora posterior a la administración. En algunas realizaciones, el sujeto experimenta sedación y/o anestesia instantáneamente.

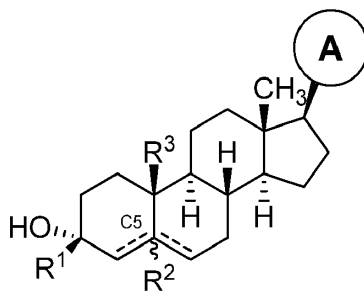
En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra de forma crónica.

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

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

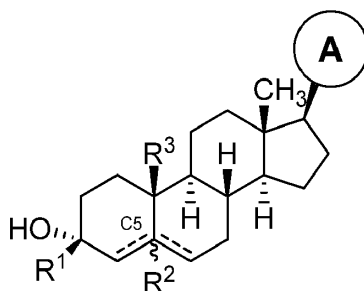
- 5 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar convulsiones en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbocicliilo C₃₋₆; --- representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace sencillo.

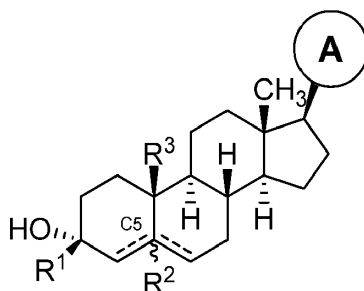
En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar la epilepsia o el estado de epilepsia o estado epiléptico en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbocicliilo C₃₋₆; --- representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace sencillo.

- 20 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar trastornos relacionados con la función de GABA en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo., o composición farmacéutica de uno de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆; --- representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace sencillo.

- 5 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

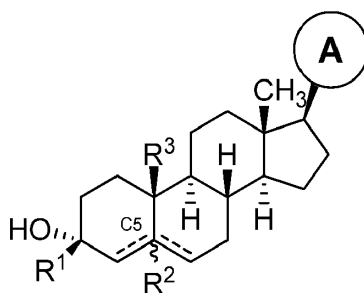
- 10 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento (p. ej., temblor, por ejemplo, temblor esencial), un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia o acúfenos.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía intramuscular.

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

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar a un sujeto humano que padece depresión posparto, comprendiendo el método administrar por vía intravenosa al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I):

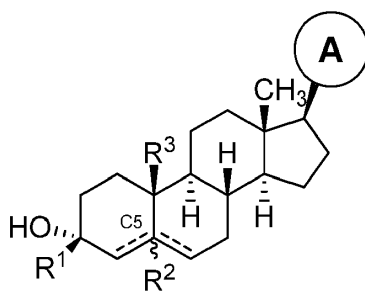


(I)

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆; --- representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace sencillo, en donde la administración se produce mediante infusión intravenosa continua.

- 25 En algunas realizaciones, el sujeto es una mujer. En algunas realizaciones, el sujeto es un adulto. En algunas realizaciones, el sujeto tiene entre 18 y 45 años de edad. En algunas realizaciones, el sujeto padece de (p. ej., ha sido diagnosticado con) depresión posparto (p. ej., depresión posparto severa). En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado un episodio depresivo mayor en el período posparto. En algunas realizaciones, el período comienza dentro de las primeras 4 semanas siguientes al parto de un bebé.

- 30 En un aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar a un sujeto humano que padece de temblor, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

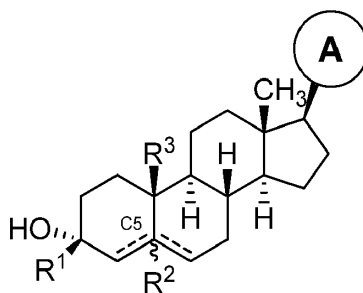
R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆; --- representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace sencillo.

En algunas realizaciones, el temblor es temblor esencial.

- 5 En algunas realizaciones, la administración se realiza por vía parenteral. En algunas realizaciones, la administración se realiza por vía intravenosa.

En algunas realizaciones, la administración se realiza por vía oral.

En un aspecto, se proporciona un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I):



(I)

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆; --- representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace sencillo.

- 15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y métodos de uso y tratamiento, p. ej., tales como para inducir sedación y/o anestesia, para tratar un trastorno relacionado con el SNC.

Los esteroides de Fórmula (I), los subgéneros de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se denominan colectivamente en la presente memoria "compuestos de la presente invención".

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

- 25 Los compuestos de la presente invención, como se describen en la presente memoria, actúan, en determinadas realizaciones, como moduladores de GABA, p. ej., afectando el receptor GABA_A de una manera positiva o negativa. Como moduladores de la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC), mediado por su capacidad para modular el receptor GABA_A, se espera que dichos compuestos tengan actividad en el SNC.

- 30 Por tanto, en otro aspecto, se proporcionan compuestos de la presente invención para su uso en métodos para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno relacionado con el SNC se selecciona del grupo que consiste en un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento (p. ej., temblor, por ejemplo, temblor esencial), un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia y acúfenos. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral, subcutánea, intravenosa o intramuscular. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra de forma crónica. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra de forma continua, p. ej., por infusión intravenosa continua.

- 40 Otros objetos y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de los siguientes **Descripción detallada, Ejemplos, y Reivindicaciones**.

Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación.

Los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe allí. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

En las composiciones proporcionadas en la presente memoria, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente un 90 % de excipiente y aproximadamente un 10 % de compuesto R enantioméricamente puro. En determinadas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente un 95 % en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente un 5 % en peso de compuesto S, por peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente un 90 % de excipiente y aproximadamente un 10 % de compuesto S enantioméricamente puro. En determinadas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente un 95 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente un 5 % en peso de compuesto R, por peso total del compuesto. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo se puede formular con poco o ningún excipiente o vehículo.

El compuesto descrito en la presente memoria también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

Los artículos "un" y "una" pueden usarse en la presente memoria para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

Cuando se enumera un rango de valores, se pretende que englobe cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo se pretende que "alquilo C₁₋₆" englobe, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

Se pretende que los siguientes términos tengan los significados que se presentan a continuación y sean útiles para comprender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

"Alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆", también referido en la presente memoria como "alquilo inferior"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Los ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se especifique otra cosa, cada ejemplo de un grupo alquilo está opcionalmente sustituido independientemente, es decir, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes; p. ej., por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ no sustituido (p. ej., -CH₃). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₁₋₁₀ sustituido. Las abreviaturas de alquilo comunes incluyen Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃) o i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

"Alqueno" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces dobles carbono-carbono y ningún enlace triple ("alqueno C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 átomos de carbono ("alqueno C₂"). El uno o más enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₆ incluyen los grupos alqueno C₂₋₄ mencionados anteriormente, así

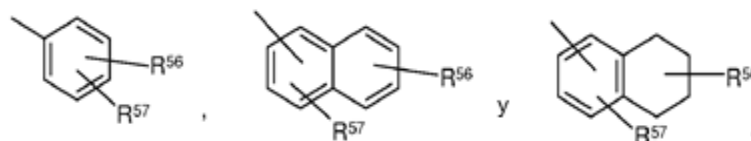
como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆), y similares. Los ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares. A menos que se especifique otra cosa, cada ejemplo de un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido independientemente, es decir, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes p. ej., por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo C₂₋₁₀ sustituido.

"Alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces triples carbono-carbono y opcionalmente uno o más enlaces dobles ("alquinilo C₂₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ mencionados anteriormente, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), y similares. Los ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares. A menos que se especifique otra cosa, cada ejemplo de un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido independientemente, es decir, no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes; p. ej., por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

"Ariilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico o tricíclico) 4n+2 (p. ej., que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("ariilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo ariilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("ariilo C₆"; p. ej., fenilo). En algunas realizaciones, un grupo ariilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("ariilo C₁₀"; p. ej., naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo ariilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("ariilo C₁₄"; p. ej., antracilo). "Ariilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo ariilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en donde el radical o punto de unión está en el anillo ariilo y, en dichos casos, el número de átomos de carbono continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema de anillo ariilo. Los grupos ariilo incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique otra cosa, cada ejemplo de un grupo ariilo está opcionalmente sustituido independientemente, es decir, no sustituido (un "ariilo no sustituido") o sustituido (un "ariilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo ariilo es ariilo C₆₋₁₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo ariilo es ariilo C₆₋₁₄ sustituido.

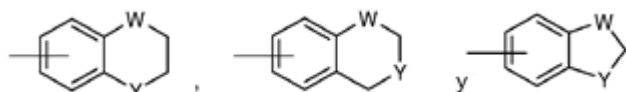
En determinadas realizaciones, un grupo ariilo sustituido con uno o más de los grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈ y amino.

Los ejemplos de ariilos sustituidos representativos incluyen los siguientes



en donde uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y al menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ se selecciona cada uno independientemente de alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, heterocíclico de 4-10 miembros, alcanoilo, alcoxi C₁₋₈, heteroarilo, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalquilo, COOariilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸O⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquilo, SOalquilo, SO₂alquilo, Sarilo, SOariilo, SO₂ariilo; o R⁵⁶ y R⁵⁷ pueden unirse para formar un anillo cíclico (saturado o insaturado) de 5 a 8 átomos, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O o S. R⁶⁰ y R⁶¹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocíclico de 4-10 miembros, ariilo C₆₋₁₀, ariilo C₆₋₁₀ sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros sustituido.

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



en donde cada *W* se selecciona de C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O y S; y cada *Y* se selecciona de carbonilo, NR⁶⁶, O y S; y R⁶⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros.

5 "Halo" o "halógeno", independientemente o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se afirme otra cosa, un átomo de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). El término "haluro" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un átomo de fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro. En determinadas realizaciones, el grupo halo es bien flúor o cloro.

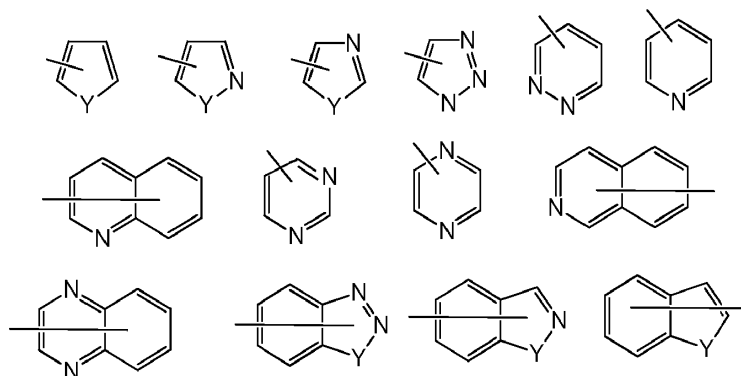
10 "Haloalquilo" y "haloalcoxi" pueden incluir estructuras de alquilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es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

15 "Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (p. ej., que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en dichos casos, el número de miembros del anillo continúa para designar el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión está bien en el anillo arilo o heteroarilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo bicíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (p. ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, ya sea el anillo que porta un heteroátomo (p. ej., 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (p. ej., 5-indolilo).

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

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

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen las siguientes fórmulas:



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

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Los grupos carbociclilo C₃₋₆ ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₈ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente, así como ciclónonilo (C₉), ciclónonenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillo en los que el anillo carbociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo y, en dichos casos, el número de carbonos continúa para designar el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique otra cosa, cada ejemplo de un grupo carbociclilo está opcionalmente sustituido independientemente, es decir, no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es carbociclilo C₃₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

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

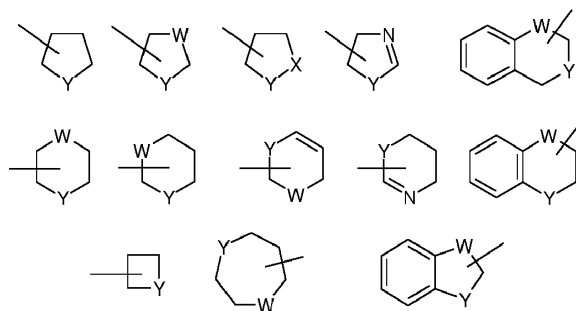
"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3-10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser bien monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos heterociclilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de unión está bien en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillo en donde el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo continúa para

designar el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heterociclilo. A menos que se especifique otra cosa, cada ejemplo de heterociclilo está opcionalmente sustituido independientemente, es decir, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3-10 miembros no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3-10 miembros sustituido.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterociclilo de 3 miembros que contienen un heteroátomo ejemplares incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros que contienen un heteroátomo grupos ejemplares incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen un heteroátomo ejemplares incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen dos heteroátomos ejemplares incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los de grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen tres heteroátomos ejemplares incluyen, sin limitación, triazolínilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen un heteroátomo ejemplares incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropirranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos ejemplares incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros que contienen dos heteroátomos ejemplares incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen un heteroátomo ejemplares incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros que contienen un heteroátomo ejemplares incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros fusionados a un anillo arilo C₆ (también referido en la presente memoria como un anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) ejemplares incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros fusionados a un anillo arilo (también referido en la presente memoria como anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) ejemplares incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

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



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

"Acilo" se refiere a un radical -C(O)R²⁰, donde R²⁰ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en la presente memoria. "Alcanoílo" es un grupo acilo en donde R²⁰ es un grupo distinto del hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no están limitados a, formilo (-CHO), acetilo (-C(=O)CH₃), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo (-C(=O)Ph), bencilcarbonilo (-C(=O)CH₂Ph), -C(O)-alquilo C₁-C₈, -C(O)-(CH₂)_n(arilo

C₆-C₁₀), -C(O)-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀) y -C(O)-(CH₂)_t(heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4. En determinadas realizaciones, R²¹ es alquilo C₁-C₈, sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo.

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

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

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

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

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

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

Los grupos "amino sustituidos" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, $-NR^{39}$ -alquilo C_1-C_8 , $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}) y $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un número entero de 0 a 4, por ejemplo 1 o 2, cada R^{39} representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; y cualquier grupo alquilo presente, puede estar sustituido en sí mismo con halo, amino sustituido o no sustituido o hidroxilo; y cualquier grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presente, puede estar sustituido en sí mismo con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo. Para evitar dudas, el término "amino sustituido" incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino y dialquilamino sustituido como se define a continuación. El amino sustituido engloba tanto los grupos amino monosustituidos como los grupos amino disustituidos.

"Azido" se refiere al radical $-N_3$.

"Carbamoilo" o "amido" se refiere al radical $-C(O)NH_2$.

"Carbamoilo sustituido" o "amido sustituido" se refiere al radical $-C(O)N(R^{62})_2$ en donde cada R^{62} es independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de amino, en donde al menos uno de R^{62} no es un hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{62} se selecciona de H, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} y heteroarilo de 5-10 miembros; o alquilo C_1-C_8 sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo; siempre que al menos un R^{62} sea diferente de H.

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

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Hidroxilo" se refiere al radical $-OH$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Etenilo" se refiere a $-(C=C)-$ sustituido o no sustituido. "Etileno" se refiere a $-(C-C)-$ sustituido o no sustituido. "Etilino" se refiere a $-(C\equiv C)-$.

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

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en la presente memoria, están opcionalmente sustituidos (p. ej., grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alqueno "sustituido" o "no sustituido", alquino "sustituido" o "no sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya esté precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (p. ej., un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permisible, p. ej., un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, p. ej., un compuesto que no sufre una transformación espontánea tal como por reorganización, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique otra cosa, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluya la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria que dé como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de estas combinaciones con el fin de llegar a un compuesto estable. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en la presente memoria que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de un resto estable.

Los sustituyentes del átomo de carbono ejemplares incluyen, pero no están limitados a, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$,

$-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(\text{=O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

5 cada caso de R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

10 cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(\text{=O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(\text{=S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

15 cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

20 cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{ee}})\text{R}^{\text{ff}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SSR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(\text{=NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OC}(\text{=NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(\text{=NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{OC}(\text{=NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$, $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$, $-\text{C}(\text{=O})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{C}(\text{=S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{SC}(\text{=S})\text{SR}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{ee}}$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(\text{=O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$, $-\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} ;

25 cada caso de R^{ee} se selecciona, independientemente, de alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} ;

30 cada caso de R^{ff} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} ; y

35 cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{Oalquilo C}_{1-6}$, $-\text{ON}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_3^+\text{X}^-$, $-\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-6})_2^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{alquilo C}_{1-6})^+\text{X}^-$, $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{Oalquilo C}_{1-6})(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{OH})(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{SH}$, $-\text{Salquilo C}_{1-6}$, $-\text{SS}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{C}(\text{=O})(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{OC}(\text{=O})(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{OCO}_2(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{OC}(\text{=O})\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(\text{=O})(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})\text{C}(\text{=O})(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(\text{=O})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{NHC}(\text{=O})\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{NHC}(\text{=O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{=NH})\text{O}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{OC}(\text{=NH})(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{OC}(\text{=NH})\text{Oalquilo C}_{1-6}$, $-\text{C}(\text{=NH})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{=NH})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{SO}_2\text{Oalquilo C}_{1-6}$, $-\text{OSO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{SOalquilo C}_{1-6}$, $-\text{Si}(\text{alquilo C}_{1-6})_3$, $-\text{OSi}(\text{alquilo C}_{1-6})_3$, $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{C}(\text{=O})\text{S}(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{C}(\text{=S})\text{Salquilo C}_{1-6}$, $-\text{SC}(\text{=S})\text{Salquilo C}_{1-6}$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{alquilo C}_{1-6})$, $-\text{OP}(\text{=O})(\text{alquilo C}_{1-6})_2$, $-\text{OP}(\text{=O})(\text{Oalquilo C}_{1-6})_2$, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; en donde X^- es un contraión.

40 Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico con el fin de mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (p. ej., F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , iones sulfonato (p. ej., metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-canforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etan-1-sulfónico-2-sulfonato, y similares) e iones carboxilato (p. ej., acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, y pueden incluir átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no están limitados a, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se han definido anteriormente.

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de amino (también referido en la presente memoria como grupo protector de nitrógeno). Los grupos protectores de amino incluyen, pero no están limitados a, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)OR^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -S(=O)₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen en la presente memoria. Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de amino ejemplares incluyen, pero no están limitados a, grupos amida (p. ej., -C(=O)R^{aa}), que incluyen, pero no están limitados a, formamida y acetamida; grupos carbamato (p. ej., -C(=O)OR^{aa}), que incluyen, pero no están limitados a, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de *t*-butilo (BOC) y carbamato de bencilo (Cbz); grupos sulfonamida (p. ej., -S(=O)₂R^{aa}), que incluyen, pero no están limitados a, *p*-toluenosulfonamida (Ts), metanosulfonamida (Ms) y *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también referido como grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no están limitados a, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂ y -P(=O)(NR^{bb})₂, en donde R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en la presente memoria. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de oxígeno ejemplares incluyen, pero no están limitados a, metilo, metoximetilo (MOM), 2-metoxietoximetilo (MEM), bencilo (Bn), triisopropilsililo (TIPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), metanosulfonato (mesilato) y tosilato (Ts).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también referido como grupo protector de tiol). Los grupos protectores de azufre incluyen, pero no están limitados a, -R^{aa}, -N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂ y -P(=O)(NR^{bb})₂, en donde R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en la presente memoria. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con más detalle en la **Descripción detallada, Ejemplos, y Reivindicaciones**. No se pretende que la invención esté limitada de ninguna manera por la lista de sustituyentes ejemplar anterior.

Otras definiciones

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

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países que no sean los Estados Unidos, o que esté incluido en la Farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

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

como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Dichos cationes están ejemplificados por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares. Véase, p. ej., Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-79.

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

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radiactivos, tales como, por ejemplo, deuterio (^2H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-15 (^{15}N) o similares. Se entenderá que, en un compuesto en el que se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser $^2\text{H}/\text{D}$, cualquier carbono puede ser ^{13}C , o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , y que la presencia y ubicación de dichos átomos puede determinarse dentro del conocimiento de la técnica. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, en el que los compuestos resultantes se puedan usar para estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección. Además, se pueden preparar compuestos que estén sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{13}N , y serían útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Se pretende que todas las variantes isotópicas de los compuestos proporcionados en la presente memoria, radiactivas o no, estén englobadas dentro del alcance de la invención.

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

"Tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio mediante el movimiento de electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro del fenilnitrometano, que igualmente se forman mediante el tratamiento con ácido o base. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para lograr la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Un "sujeto" para el que se contempla la administración incluye, pero no está limitado a, seres humanos (es decir, masculino o femenino de cualquier grupo de edad, p. ej., un sujeto pediátrico (p. ej., lactante, niño, adolescente) o sujeto adulto (p. ej., adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o un animal no humano, p. ej., un mamífero tal como los primates (p. ej., monos cinomolgos, monos rhesus), ganado bovino, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En determinadas

realizaciones, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en la presente memoria.

Enfermedad, trastorno y afección se usan indistintamente en la presente memoria.

5 Tal y como se usan en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto padece la enfermedad, trastorno o afección especificada, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad, trastorno o afección ("tratamiento terapéutico"), y también contempla una acción que ocurre antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección especificada ("tratamiento profiláctico").

10 En general, la "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, p. ej., para tratar un trastorno relacionado con el SNC, es suficiente para inducir anestesia o sedación. Como apreciarán los expertos en esta técnica, la cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de factores tales como el punto final biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración, y la edad, peso, salud y estado del sujeto. Una cantidad efectiva engloba el tratamiento terapéutico y profiláctico.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede englobar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o afección, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

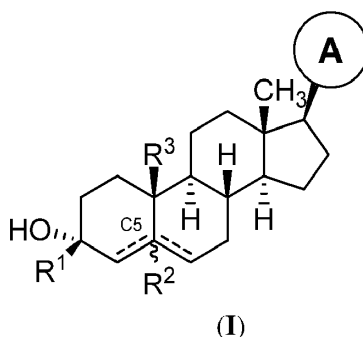
25 Tal y como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede englobar una cantidad que mejora la profilaxis global o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

30 Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

Como se describe en general en la presente memoria, la presente invención proporciona esteroides neuroactivos sustituidos en C17 diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para la inducción de la anestesia y/o sedación en un sujeto. En determinadas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para tratar un trastorno relacionado con el SNC.

Compuestos

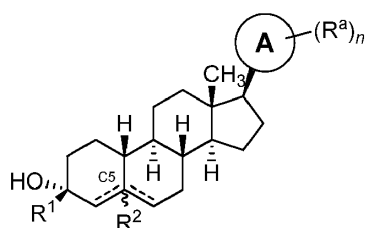
En un aspecto, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde: el Anillo A es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃); R² está ausente o es hidrógeno; R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆; ———— representa un enlace sencillo o doble, en el que cuando un ———— es un enlace doble, el otro ———— es un enlace sencillo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-a):

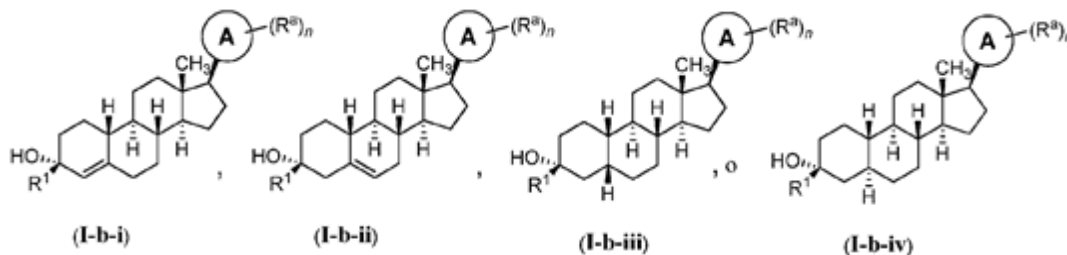
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-b):



(I-b),

en donde: n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; R^a es halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)NR^BR^C, -SO₂R^D, o -OR^Y, en donde R^Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)NR^BR^C, o -S(O)₂R^D; R^A es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo (p. ej., un anillo de 3-7 miembros, p. ej., un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, p. ej., un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre); y R^D es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

- 5
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-b) es un compuesto de Fórmula (I-b-i), (I-b-ii), (I-b-iii), o (I-b-iv):



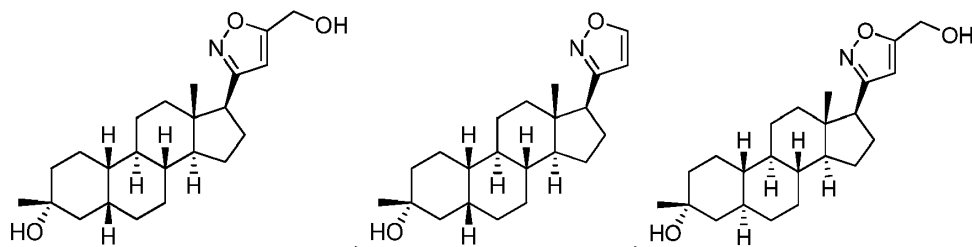
En algunas realizaciones, A es un anillo de 5-7 miembros.

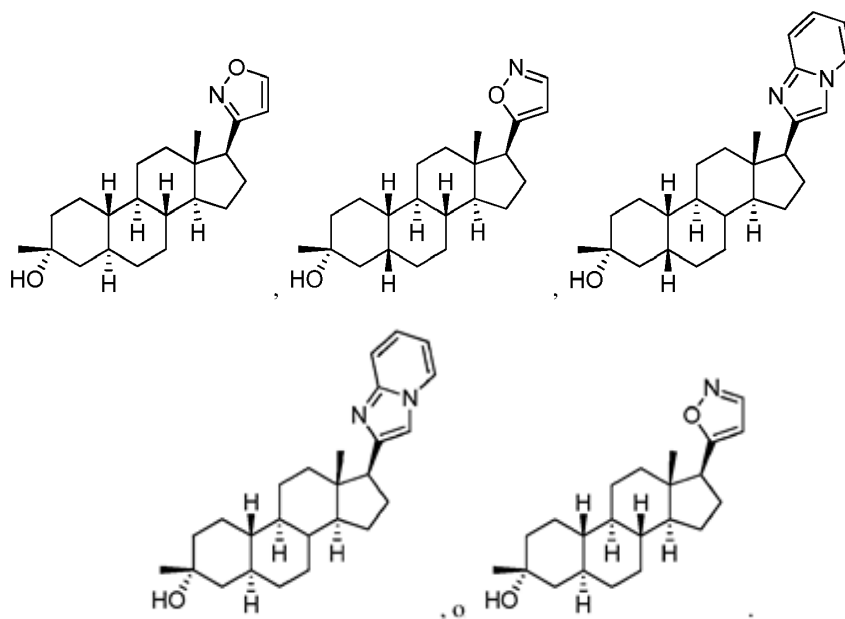
- 15 En algunas realizaciones, A es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, A es monocíclico. En algunas realizaciones, A es bicíclico. En algunas realizaciones, A contiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, A contiene dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un anillo de 5 miembros. En algunas realizaciones, A es oxazol, pirazol o tiazol. En algunas realizaciones, A es un anillo de 6 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo arilo. En algunas realizaciones, A es fenilo. En algunas realizaciones, A es un anillo heteroarilo. En algunas realizaciones, A es piridina o pirimidina.

- 20 En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1 y R^a es alquilo (p. ej., -CH₂OH).

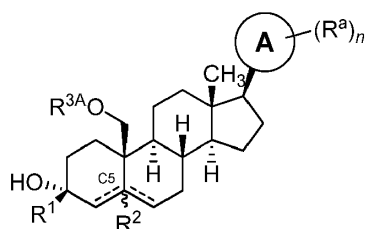
En algunas realizaciones, R¹ es -CH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH₃.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-b) se selecciona de:





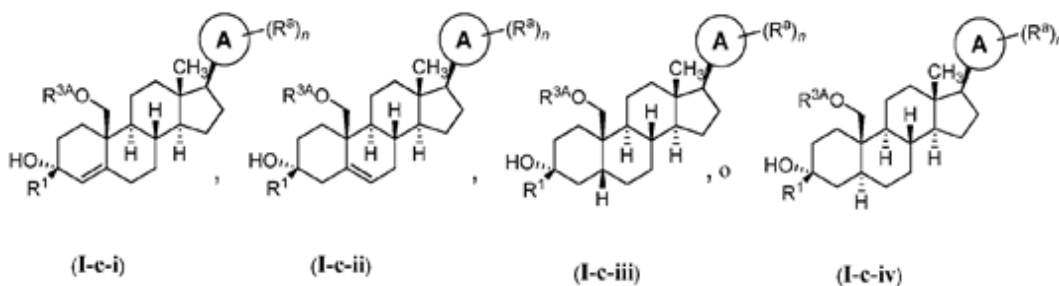
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-c):



(I-c),

- 5 en donde: n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; R^a es halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, $-S(O)_2R^D$, o $-OR^Y$, en donde R^Y es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^A$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^B R^C$, o $-S(O)_2R^D$; R^A es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo (p. ej., un anillo de 3-7 miembros, p. ej., un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, p. ej., un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre); y R^D es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.
- 10

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-c) es un compuesto de Fórmula (I-c-i), (I-c-ii), (I-c-iii), o (I-c-iv):

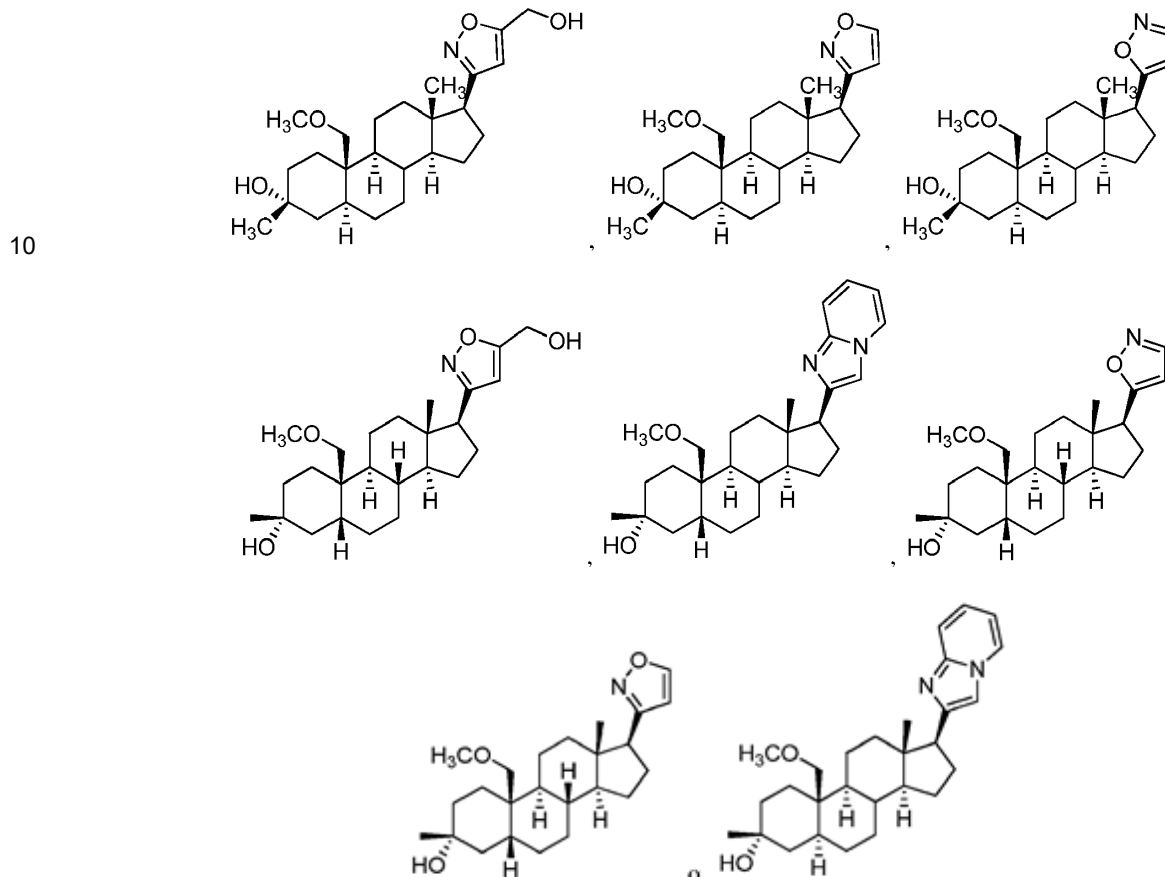


- 15
- En algunas realizaciones, A es un anillo de 5-7 miembros. En algunas realizaciones, A es monocíclico. En algunas realizaciones, A es bicíclico. En algunas realizaciones, A contiene al menos un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, A contiene dos átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones, A es un anillo de 5 miembros. En algunas realizaciones, A es oxazol, pirazol o tiazol. En algunas realizaciones, A es un anillo de 6 miembros. En algunas realizaciones, A es un anillo arilo. En algunas realizaciones, A es fenilo. En algunas realizaciones, A es un anillo heteroarilo. En algunas realizaciones, A es piridina o pirimidina.
- 20

En algunas realizaciones, n es 0 o 1. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1 y R^a es alquilo. En algunas realizaciones, R^a es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En algunas realizaciones, R^a es $-CH_2OH$. En algunas realizaciones, R^a es $-CH_2-Z$; en donde Z es un anillo de 5-12 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, Z es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, Z es un anillo heterocíclico o heteroarilo que contiene nitrógeno. En algunas realizaciones, Z está unido a través de un átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones, Z es un heteroarilo. En algunas realizaciones, Z es pirazol, triazol, tetrazol, benzopirazol, benzotriazol. En algunas realizaciones, Z es heterocíclico. En algunas realizaciones, Z es pirrolidina, morfolina, piperidina.

En algunas realizaciones, R^1 es $-CH_3$. En algunas realizaciones, R^1 es $-CH_2CH_3$.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I-c) se selecciona de:



Composiciones farmacéuticas

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

20 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se pueden administrar por una variedad de vías que incluyen, pero no están limitadas a, administración oral (enteral), administración parenteral (por inyección), administración rectal, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intratecal, administración subcutánea (SC), administración intravenosa (IV), administración intramuscular (IM) y administración intranasal.

25 Generalmente, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en una cantidad efectiva. La cantidad del compuesto realmente administrada la determinará típicamente un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

30 Cuando se usan para prevenir la aparición de un trastorno del SNC, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administrarán a un sujeto con riesgo de desarrollar la afección, típicamente por consejo y bajo la

supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los sujetos con riesgo de desarrollar una afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen antecedentes familiares de la afección, o aquellos que han sido identificados mediante ensayos genéticos o de cribado como particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

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

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar adicionalmente usando una variedad de métodos de dosificación. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se puede proporcionar como un bolo, p. ej., con el fin de elevar la concentración del compuesto en la sangre hasta un nivel efectivo. La colocación de la dosis en bolo depende de los niveles sistémicos del ingrediente activo que se desean en todo el cuerpo, p. ej., una dosis de bolo intramuscular o subcutánea permite una liberación lenta del ingrediente activo, mientras que un bolo administrado directamente a las venas (p. ej., a través de un goteo IV) permite una administración mucho más rápida que eleva rápidamente la concentración del ingrediente activo en la sangre hasta un nivel efectivo. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se puede administrar como una infusión continua, p. ej., por goteo IV, para proporcionar el mantenimiento de una concentración de estado estacionario del ingrediente activo en el cuerpo del sujeto. Además, en otras realizaciones más, la composición farmacéutica se puede administrar primero como una dosis de bolo, seguido de infusión continua.

15 Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. Sin embargo, más comúnmente, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto es normalmente un componente menor (de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 40 % en peso), siendo el resto diversos vehículos o excipientes y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

20 Con la dosificación oral, una a cinco y especialmente dos a cuatro y típicamente tres dosis orales por día son regímenes representativos. Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto proporcionado en la presente memoria, con dosis preferidas cada una proporcionando de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, y especialmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/kg.

25 Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles en sangre similares o más bajos que los que se logran usando dosis de inyección, generalmente en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % en peso y más preferiblemente de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15 % en peso.

30 Los niveles de dosis de inyección varían de aproximadamente 0,1 mg/kg/hora a al menos 20 mg/kg/hora, todo durante aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas y especialmente de 24 a 96 horas. También se puede administrar un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para lograr niveles adecuados en el estado estacionario. No se espera que la dosis total máxima exceda aproximadamente 5 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

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

40 Las composiciones inyectables se basan típicamente en disolución salina estéril inyectable o disolución salina tamponada con fosfato u otros excipientes inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en dichas composiciones es típicamente un componente menor, siendo a menudo de aproximadamente un 0,05 a un 10 % en peso, siendo el resto el excipiente inyectable y similares.

- Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como una pomada o crema tópica que contiene el o los ingredientes activos. Cuando se formula como una pomada, los ingredientes activos se combinarán típicamente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para aumentar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o Formulación. Todas estas formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos están incluidos dentro del alcance proporcionado en la presente memoria.
- Los compuestos proporcionados en la presente memoria también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Por consiguiente, la administración transdérmica se puede realizar usando un parche del tipo de depósito o de membrana porosa, o de una variedad de matrices sólidas.
- Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables por vía tópica son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se muestran en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Se puede encontrar una descripción de materiales representativos de liberación sostenida en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.
- La presente invención también se refiere a la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención. El ácido que se puede usar para preparar la sal farmacéuticamente aceptable es el que forma una sal de adición de ácido no tóxica, es decir, una sal que contiene aniones farmacológicamente aceptables tales como hidrocioruro, hidroyoduro, hidrobromuro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-toluenosulfonato y similares.
- En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable, p. ej., una composición adecuada para inyección, tal como para administración intravenosa (IV).
- Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, conservantes, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada, p. ej., inyección. Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).
- Por ejemplo, las preparaciones inyectables, tales como suspensiones acuosas inyectables estériles, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los excipientes ejemplares que se pueden emplear incluyen, pero no están limitados a, agua, disolución salina estéril o disolución salina tamponada con fosfato, o disolución de Ringer.
- En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son α , β y γ -ciclodextrinas que consisten en 6, 7 y 8 unidades de glucosa unidas por enlace α -1,4, respectivamente, que comprenden opcionalmente uno o más sustituyentes en los restos de azúcar unidos, que incluyen, pero no están limitados a, metilado sustituido o no sustituido, hidroxialquilado, acilado y sustitución con sulfoalquil éter. En determinadas realizaciones, la ciclodextrina es un sulfoalquil éter de β -ciclodextrina, p. aje., sulfobutil éter de β -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Véase, p. ej., U.S. 5.376.645. En determinadas realizaciones, la composición comprende hexapropil- β -ciclodextrina. En una realización más particular, la composición comprende hexapropil- β -ciclodextrina (al 10-50 % en agua).
- La composición inyectable se puede esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.
- Generalmente, los compuestos proporcionados en la presente memoria se administran en una cantidad efectiva. La cantidad del compuesto realmente administrada la determinará típicamente un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.
- Las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas. En dichas composiciones, el compuesto es normalmente un componente menor (de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 50 % en peso o preferiblemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un

40 % en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

5 Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden administrar como el único agente activo, o se pueden administrar en combinación con otros agentes activos. En un aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. La administración en combinación puede realizarse mediante cualquier técnica evidente para los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, concurrente y alterna.

10 Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a seres humanos, el experto en la técnica entenderá que dichas composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. Se comprende bien la modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a diversos animales, y el farmacólogo veterinario experto en la técnica puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación habitual. Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, 15 2005.

Indicaciones terapéuticas

20 Como se describe en general en la presente memoria, la presente invención está dirigida a esteroides neuroactivos sustituidos en C17 diseñados, por ejemplo, para actuar como moduladores de GABA. En determinadas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para la inducción de la anestesia y/o sedación en un sujeto. En algunas realizaciones, se prevé que dichos compuestos sean útiles como agentes terapéuticos para tratar un trastorno relacionado con el SNC (p. ej., trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo (p. ej., depresión, por ejemplo, depresión severa o depresión postparto; o trastornos de ansiedad), un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento (p. 25 ej., temblor, por ejemplo temblor esencial), un trastorno de la personalidad, trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o acúfenos) en un sujeto que lo necesita (p. ej., un sujeto con síndrome de Rett, síndrome de X frágil o síndrome de Angelman).

30 Por tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por administración intravenosa.

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

45 También se han preparado diversos esteroides sintéticos como esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, la Patente de EE. UU. 5.232.917, que describe compuestos esteroides neuroactivos útiles para tratar el estrés, la ansiedad, el insomnio, los trastornos convulsivos y los trastornos del estado de ánimo, que son susceptibles como agentes activos de GRC, tales como depresión, de una manera terapéuticamente beneficiosa. Además, se ha demostrado previamente que estos esteroides interaccionan en un sitio único en el GRC que es distinto de otros sitios de interacción conocidos (p. ej., barbituratos, benzodiazepinas y GABA) donde previamente se han producido efectos terapéuticamente beneficiosos sobre el estrés, la ansiedad, el sueño, los trastornos del estado de ánimo y los trastornos convulsivos (véase, p. ej., Gee, K.W. y Yamamura, H.I., "Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders", en *Central Nervous System Disorders*, Horvell, ed., Marcel-Dekker, Nueva York (1985), p. 123-147; Lloyd, K.G. y Morselli, P.L., "Psychopharmacology of GABAergic Drugs", en *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, N.Y. (1987), p. 183-195; y Gee et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419-423 (1987). Estos compuestos son deseables por su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

55 Los compuestos de la presente invención, como se describen en la presente memoria, se diseñan generalmente para modular la función de GABA y, por lo tanto, para actuar como esteroides neuroactivos para el tratamiento y la prevención de afecciones relacionadas con el SNC en un sujeto. La modulación, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a la inhibición o potenciación de la función del receptor de GABA. Por consiguiente, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente memoria encuentran uso como agentes terapéuticos

para prevenir y/o tratar afecciones del SNC en mamíferos, incluyendo seres humanos y mamíferos no humanos. Por tanto, y como se indicó anteriormente, la presente invención incluye dentro de su alcance y se extiende a los compuestos de la invención para su uso en los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria y al uso de dichos compuestos para la preparación de medicamentos útiles para dichos métodos.

- 5 Las afecciones ejemplares del SNC relacionadas con la modulación de GABA incluyen, pero no están limitadas a, trastornos del sueño [p. ej., insomnio], trastornos del estado de ánimo [p. ej., depresión, trastorno distímico (p. ej., depresión leve), trastorno bipolar (p. ej., I y/o II), trastornos de ansiedad (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad social), estrés, trastorno por estrés postraumático (TEPT), trastornos compulsivos (p. ej., trastorno obsesivo compulsivo (TOC))], trastornos del espectro de la esquizofrenia [p. ej., esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo], trastornos convulsivos [p. ej., epilepsia (p. ej., estado epiléptico (EE)), convulsiones], trastornos de la memoria y/o cognición [p. ej., trastornos de la atención (p. ej., trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), demencia (p. ej., demencia de tipo Alzheimer, demencia de tipo con cuerpos de Lewis, demencia de tipo vascular], trastornos del movimiento [p. ej., enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, temblor (p. ej., temblor esencial)], trastornos de la personalidad [p. ej., trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad obsesivo compulsivo], trastornos del espectro autista (TEA) [p. ej., autismo, causas monogenéticas de autismo tales como sinaptopatías, p. ej., síndrome de Rett, síndrome de X frágil, síndrome de Angelman], dolor [p. ej., dolor neuropático, síndromes de dolor relacionados con lesiones, dolor agudo, dolor crónico], lesión cerebral traumática (LCT), enfermedades vasculares [p. ej., ictus, isquemia, malformaciones vasculares], trastornos por abuso de sustancias y/o síndromes de abstinencia [p. ej., adicción a opiáceos, cocaína y/o alcohol] y acúfenos.
- 10
- 15
- 20 En otro aspecto más, se proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacológicamente activo. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden administrar como el único agente activo o se pueden administrar en combinación con otros agentes. La administración en combinación puede realizarse mediante cualquier técnica evidente para los expertos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, la administración separada, secuencial, concurrente y alterna.
- 25 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir la excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible o que padece una afección asociada con la excitabilidad cerebral, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención al sujeto.
- 30 En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir el estrés o la ansiedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo.
- 35 En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para aliviar o prevenir un trastorno del movimiento (p. ej., temblor, por ejemplo, temblor esencial) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno del movimiento es temblor. En determinadas realizaciones, el temblor es un temblor esencial.
- 40 En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para aliviar o prevenir la actividad convulsiva en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.
- 45 En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para aliviar o prevenir el insomnio en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo.
- 50 En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inducir el sueño y mantener sustancialmente el nivel de sueño REM que se encuentra en el sueño normal, en donde no se induce insomnio de rebote sustancial, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.
- 55 En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para aliviar o prevenir SPM o DPN en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.
- En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir trastornos del estado de ánimo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es un trastorno de ansiedad. En determinadas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es depresión. En determinadas realizaciones, la depresión es una depresión grave. En determinadas realizaciones, la depresión es depresión postparto.
- En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inducir anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para mejorar la cognición o para tratar un trastorno de la memoria mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el trastorno es el síndrome de Rett.

- 5 En otro aspecto más, se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar trastornos de la atención mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. En determinadas realizaciones, el trastorno de atención es TDAH.

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

10 Anestesia/sedación

La anestesia es un estado de amnesia reversible e inducido farmacológicamente, analgesia, pérdida de la capacidad de respuesta, pérdida de los reflejos del músculo esquelético, disminución de la respuesta al estrés o todos estos simultáneamente. Estos efectos pueden obtenerse a partir de un solo fármaco que por sí solo proporciona la combinación correcta de efectos, u ocasionalmente con una combinación de fármacos (p. ej., hipnóticos, sedantes, paralizantes, analgésicos) para lograr combinaciones de resultados muy específicas. La anestesia permite a los

15 pacientes someterse a una cirugía y otros procedimientos sin la angustia y el dolor que experimentarían de otro modo.

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

- 20 La sedación y la analgesia incluyen un espectro de estados de consciencia que varían desde la sedación mínima (ansiólisis) hasta la anestesia general.

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

- 25 La sedación/analgesia moderada (sedación consciente) es una depresión de la consciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente responde intencionadamente a una orden verbal, ya sea sola o acompañada de una ligera estimulación táctil. Por lo general, no se necesitan intervenciones para mantener una vía respiratoria permeable. La ventilación espontánea es típicamente adecuada. Suele mantenerse la función cardiovascular.

- 30 La sedación/analgesia profunda es una depresión de la consciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente no puede despertarse fácilmente, pero responde intencionadamente (no es una retirada refleja de un estímulo doloroso) después de una estimulación repetida o dolorosa. La función ventiladora independiente puede verse afectada y el paciente puede requerir asistencia para mantener una vía aérea permeable. La ventilación espontánea puede ser inadecuada. Suele mantenerse la función cardiovascular.

- 35 La anestesia general es una pérdida de consciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente no se despierta, ni siquiera ante estímulos dolorosos. La capacidad para mantener la función ventiladora independiente a menudo se ve afectada y a menudo se requiere asistencia para mantener una vía aérea permeable. Puede ser necesaria la ventilación con presión positiva debido a la depresión de la ventilación espontánea o la depresión de la función neuromuscular inducida por fármacos. La función cardiovascular puede verse afectada.

- 40 La sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) permite la depresión de la percepción del entorno por los pacientes y la reducción de su respuesta a la estimulación externa. Puede desempeñar un papel en el cuidado del paciente críticamente enfermo y engloba un amplio espectro de control de síntomas que variará entre pacientes y entre individuos a lo largo de la evolución de sus enfermedades. La sedación intensa en cuidados intensivos se ha usado para facilitar la tolerancia del tubo endotraqueal y la sincronización del ventilador, a menudo con agentes bloqueantes neuromusculares.

- 45 En algunas realizaciones, la sedación (p. ej., la sedación a largo plazo, sedación continua) se induce y se mantiene en la UCI durante un período de tiempo prolongado (p. ej., 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses). Los agentes de sedación a largo plazo pueden tener una acción de duración larga. Los agentes de sedación en la UCI pueden tener una semivida de eliminación corta.

- 50 La sedación y analgesia procedimentales, también referida como sedación consciente, es una técnica de administración de sedantes o agentes disociativos con o sin analgésicos para inducir un estado que permite al sujeto tolerar procedimientos desagradables mientras mantiene la función cardiorrespiratoria.

Trastornos y disfunción neuroendocrina

En la presente memoria se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos que pueden usarse para tratar trastornos y disfunción neuroendocrina. Tal y como se usa en la presente memoria, "trastorno neuroendocrino" o "disfunción neuroendocrina" se refiere a una variedad de afecciones causadas por desequilibrios

en la producción de hormonas del cuerpo directamente relacionadas con el cerebro. Los trastornos neuroendocrinos implican interacciones entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Debido a que el hipotálamo y la glándula pituitaria son dos áreas del cerebro que regulan la producción de hormonas, el daño al hipotálamo o la glándula pituitaria, p. ej., por una lesión cerebral traumática, puede afectar la producción de hormonas y otras funciones neuroendocrinas del cerebro.

Los síntomas del trastorno neuroendocrino incluyen, pero no están limitados a, síntomas conductuales, emocionales y relacionados con el sueño, síntomas relacionados con la función reproductora y síntomas somáticos; incluyendo, pero no limitados a, fatiga, mala memoria, ansiedad, depresión, aumento o pérdida de peso, labilidad emocional, falta de concentración, dificultades de atención, pérdida de lípidos, infertilidad, amenorrea, pérdida de masa muscular, aumento de la grasa corporal del vientre, presión arterial baja, frecuencia cardíaca reducida, caída del cabello, anemia, estreñimiento, intolerancia al frío y piel seca.

Enfermedades y trastornos neurodegenerativos

En la presente memoria se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos que pueden usarse para tratar enfermedades y trastornos neurodegenerativos. El término "enfermedad neurodegenerativa" incluye enfermedades y trastornos que están asociados con la pérdida progresiva de la estructura o función de neuronas, o la muerte de neuronas. Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no están limitados a, enfermedad de Alzheimer (incluyendo los síntomas asociados de deterioro cognitivo leve, moderado o grave); esclerosis lateral amiotrófica (ELA); lesiones anóxicas e isquémicas; ataxia y convulsión (incluyendo para el tratamiento y prevención y prevención de convulsiones causadas por un trastorno esquizoafectivo o por fármacos usados para tratar la esquizofrenia); olvido benigno; edema cerebral; ataxia cerebelosa incluyendo el síndrome de neuroacantocitosis de McLeod (SML); lesión en la cabeza cerrada; coma; lesiones contusivas (p. ej., lesión de la médula espinal y lesión en la cabeza); demencias incluyendo demencia por infartos múltiples y demencia senil; alteraciones de la consciencia; síndrome de Down; parkinsonismo inducido por fármacos o inducido por medicamentos (tal como acatisia aguda inducida por neurolepticos, distonía aguda, parkinsonismo o disquinesia tardía, síndrome neuroleptico maligno o temblor postural inducido por medicamentos); epilepsia; síndrome del X frágil; síndrome de Gilles de la Tourette; traumatismo en la cabeza; alteración y pérdida de la audición; enfermedad de Huntington; síndrome de Lennox; disquinesia inducida por levodopa; retraso mental; trastornos del movimiento incluyendo aquinesias y síndromes aquinéticos (rígidos) (incluyendo calcificación de ganglios basales, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, complejo de demencia de Parkinsonismo-ELA, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico y parálisis supranuclear progresiva); espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, incluyendo corea (tal como corea hereditaria benigna, corea inducida por fármacos, hemibalismo, enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis, corea de Sydenham y corea sintomática), disquinesia (incluyendo tics tales como tics complejos, tics simples y tics sintomáticos), mioclonías (incluyendo mioclonías generalizadas y ciloclonus focal), temblor (tal como temblor en reposo, temblor postural, temblor esencial y temblor intencional) y distonía (incluyendo distonía axial, calambre distónico del escritor, distonía hemipléjica, distonía paroxística y distonía focal tal como blefaroespasma, distonía oromandibular y distonía espasmódica y tortícolis); daño neuronal incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; lesión neurotóxica que sigue a ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y parada cardíaca; enfermedad de Parkinson; convulsión; estado epiléptico; ictus; acúfenos; esclerosis tubular e infección viral inducida por neurodegeneración (p. ej., causada por el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y encefalopatías). Las enfermedades neurodegenerativas también incluyen, pero no están limitadas a, lesión neurotóxica que sigue a un ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasmo cerebral, hipoglucemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y parada cardíaca. Los métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa también incluyen tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por convulsiones repetidas a lo largo del tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, pero no están limitados a, epilepsia generalizada, p. ej., epilepsia de ausencia infantil, epilepsia nioclónica juvenil, epilepsia con convulsiones gran mal al despertar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial, p. ej., epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia focal benigna de la niñez.

Estado epiléptico (EE)

El estado epiléptico (EE) puede incluir, p. ej., estado epiléptico convulsivo, p. ej., estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, p. ej., estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de convulsiones de estado epiléptico convulsivo, y puede incluir estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario. El estado epiléptico temprano se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, y se administra una terapia de

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

5

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

10 Las composiciones descritas en la presente memoria también se pueden administrar como un profiláctico a un sujeto que tiene un trastorno del SNC, p. ej., una lesión cerebral traumática, estado epiléptico, p. ej., estado epiléptico convulsivo, p. ej., estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, p. ej., estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas; antes del inicio de una convulsión.

15

Convulsión

Una convulsión son los hallazgos o cambios físicos en el comportamiento que ocurren después de un episodio de actividad eléctrica anormal en el cerebro. El término "convulsión" se usa a menudo de manera intercambiable con "convulsión". Las convulsiones ocurren cuando el cuerpo de una persona se sacude rápida e incontrolablemente. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y se relajan repetidamente.

20

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

25

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

30

Hay seis tipos de convulsiones generalizadas. La más común y dramática, y, por lo tanto, la más conocida, es la convulsión generalizada, también llamada convulsión gran mal. En este tipo de convulsiones, el paciente pierde la consciencia y suele colapsar. La pérdida de la consciencia es seguida por una rigidez generalizada del cuerpo (llamada fase "tónica" de la convulsión) durante 30 a 60 segundos, luego por sacudidas violentas (la fase "clónica") durante 30 a 60 segundos, después de lo cual el paciente entra en un sueño profundo (la fase "postictal" o posterior a la convulsión). Durante las convulsiones de gran mal, pueden ocurrir lesiones y accidentes, tales como morderse la lengua e incontinencia urinaria.

35

Las convulsiones de ausencia causan una breve pérdida de la consciencia (solo unos segundos) con pocos o ningún síntoma. El paciente, la mayoría de las veces un niño, suele interrumpir una actividad y se queda mirando con la mirada perdida. Estas convulsiones comienzan y terminan abruptamente y pueden ocurrir varias veces al día. Los pacientes generalmente no son conscientes de que están teniendo una convulsión, excepto que pueden ser conscientes de "perder tiempo".

40

Las convulsiones mioclónicas consisten en sacudidas esporádicas, habitualmente en ambos lados del cuerpo. Los pacientes a veces describen las sacudidas como breves descargas eléctricas. Cuando son violentos, estas convulsiones pueden producir la caída o el lanzamiento involuntario de objetos.

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

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

45

Las convulsiones atónicas consisten en una pérdida repentina y generalizada del tono muscular, particularmente en los brazos y piernas, que a menudo produce una caída.

50

Las convulsiones descritas en la presente memoria pueden incluir convulsiones epilépticas; convulsiones repetitivas agudas; convulsiones en racimo; convulsiones continuas; convulsiones incesantes; convulsiones prolongadas; convulsiones recurrentes; convulsiones de estado epiléptico, p. ej., estado epiléptico convulsivo refractario, estado epiléptico no convulsivo; convulsiones refractarias; convulsiones mioclónicas; convulsiones tónicas; convulsiones tónico-clónicas; convulsiones parciales simples; convulsiones parciales complejas; convulsiones secundariamente generalizadas; convulsiones de ausencia atípicas; convulsiones de ausencia; convulsiones atónicas; convulsiones rolándicas benignas; convulsiones febriles; convulsiones emocionales; convulsiones focales; convulsiones gelásticas; convulsiones de inicio generalizado; espasmos infantiles; convulsiones jacksonianas; convulsiones masivas de mioclonías bilaterales; convulsiones multifocales; convulsiones de inicio neonatal; convulsiones nocturnas; convulsiones del lóbulo occipital; convulsiones postraumáticas; convulsiones sutiles; convulsiones de Sylvan;

55

convulsiones de reflejos visuales; o convulsiones por abstinencia.

Trastornos del movimiento

5 También se describen en la presente memoria compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar un trastorno del movimiento. Tal y como se usa en la presente memoria, "trastornos del movimiento" se refiere a una variedad de enfermedades y trastornos que están asociados con trastornos del movimiento hiperquinéticos y anomalías relacionadas en el control muscular. Los trastornos del movimiento ejemplares incluyen, pero no están limitados a, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo (definido particularmente por bradiquinesia), distonía, corea y enfermedad de Huntington, ataxia, temblor (p. ej., temblor esencial), mioclonías y sobresalto, tics y síndrome de Tourette, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de la persona rígida y trastornos de la marcha.

10 Temblor

Los métodos descritos en la presente memoria se pueden usar para tratar el temblor, por ejemplo, temblor cerebeloso o temblor intencional, temblor distónico, temblor esencial, temblor ortostático, temblor parkinsoniano, temblor fisiológico, temblor psicógeno o temblor rubral. El temblor incluye trastornos hereditarios, degenerativos e idiopáticos tales como la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial, respectivamente; enfermedades metabólicas (p. ej., enfermedad de tiroides-paratiroides, hepática e hipoglucemia); neuropatías periféricas (asociadas con Charcot-Marie-Tooth, Roussy-Levy, diabetes mellitus, síndrome de dolor regional complejo); toxinas (nicotina, mercurio, plomo, CO, manganeso, arsénico, tolueno); inducidos por fármacos (narcolépticos, tricíclicos, litio, cocaína, alcohol, adrenalina, broncodilatadores, teofilina, cafeína, esteroides, valproato, amiodarona, hormonas tiroideas, vincristina); y trastornos psicógenos. El temblor clínico se puede clasificar en temblor fisiológico, temblor fisiológico intensificado, síndromes de temblor esencial (incluyendo el temblor esencial clásico, temblor ortostático primario y temblor específico de tarea y posición), temblor distónico, temblor parkinsoniano, temblor cerebeloso, temblor de Holmes (p. ej., temblor rubral), temblor palatino, temblor neuropático, temblor inducido por tóxicos o fármacos y temblor psicógeno.

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

El temblor cerebeloso o temblor de intención es un temblor lento y amplio de las extremidades que se produce después de un movimiento intencionado. El temblor cerebeloso está causado por lesiones o daños en el cerebelo como resultado de, p. ej., tumor, ictus, enfermedad (p. ej., esclerosis múltiple, un trastorno degenerativo hereditario).

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

25 El temblor esencial o el temblor esencial benigno es el tipo más común de temblor. El temblor esencial puede ser leve y no progresivo en algunos, y puede ser lentamente progresivo, comenzando en un lado del cuerpo, pero afecta a ambos lados en 3 años. Las manos son las afectadas más frecuentemente, pero la cabeza, la voz, la lengua, las piernas y el tronco también pueden estar implicados. La frecuencia de los temblores puede disminuir a medida que la persona envejece, pero la gravedad puede aumentar. El aumento de la emoción, el estrés, la fiebre, el agotamiento físico o la el azúcar en sangre bajo pueden desencadenar temblores y/o aumentar su gravedad. Los síntomas generalmente evolucionan con el tiempo y pueden ser tanto visibles como persistentes después de su aparición.

30 El temblor ortostático se caracteriza por contracciones musculares rítmicas rápidas (p. ej., mayor de 12 Hz) que se producen en las piernas y el tronco inmediatamente después de ponerse de pie. Se sienten calambres en los muslos y piernas y el paciente puede agitarse incontrolablemente cuando se le pide que permanezca en un lugar. El temblor ortostático puede ocurrir en pacientes con temblor esencial.

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

40 El temblor fisiológico puede ocurrir en individuos normales y no tener significancia clínica. Puede verse en todos los grupos de músculos voluntarios. El temblor fisiológico puede estar causado por determinados fármacos, abstinencia de alcohol o afecciones médicas incluyendo una tiroides hiperactiva e hipoglucemia. Clásicamente, el temblor tiene una frecuencia de aproximadamente 10 Hz.

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

55 El temblor rubral se caracteriza por un temblor lento y rudo que puede estar presente en reposo, en la postura y con

la intención. El temblor está asociado con afecciones que afectan el núcleo rojo en el mesencéfalo, ictus inusuales clásicos.

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

10 La distonía es un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas o intermitentes que provocan movimientos o posturas anormales, a menudo repetitivas. Los movimientos distónicos pueden tener un patrón, torsión y pueden ser trémulos. La distonía a menudo se inicia o empeora por acción voluntaria y se asocia con una activación muscular excesiva.

El corea es un trastorno neurológico caracterizado por movimientos involuntarios espasmódicos que afectan típicamente a los hombros, las caderas y la cara. La enfermedad de Huntington es una enfermedad hereditaria que hace que las células nerviosas del cerebro se desgasten. Los síntomas incluyen movimientos incontrolados, torpeza y problemas de equilibrio. La enfermedad de Huntington puede dificultar el caminar, hablar y tragar.

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

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

20 Los tics son un movimiento involuntario que suele aparecer de repente, breve, repetitivo, pero no rítmico, que imita típicamente el comportamiento normal y que a menudo se produce en un contexto de actividad normal. Los tics se pueden clasificar como motores o vocales, los tics motores están asociados con los movimientos, mientras que los tics vocales están asociados con el sonido. Los tics se pueden caracterizar como simples o complejos. Por ejemplo, los tics motores simples implican solo a unos pocos músculos restringidos a una parte específica del cuerpo. El síndrome de Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico hereditario que comienza en la infancia, caracterizado por
25 múltiples tics motores y al menos un tic vocal.

El síndrome de las piernas inquietas es un trastorno neurológico sensoriomotor caracterizado por un impulso abrumador de mover las piernas cuando se está en reposo.

30 El síndrome de la persona rígida es un trastorno del movimiento progresivo caracterizado por espasmos dolorosos involuntarios y rigidez de los músculos, que por lo general implica a la zona lumbar y las piernas. Suele dar como resultado una marcha con las piernas rígidas con hiperlordosis lumbar exagerada. Por lo general, se observa una anomalía característica en los registros de EMG con actividad continua de la unidad motora de los músculos axiales paraespinales. Las variantes incluyen el "síndrome del miembro rígido" que produce rigidez focal que afecta típicamente a las piernas y los pies distales.

35 Los trastornos de la marcha se refieren a una anomalía en la manera o el estilo de caminar, que resulta de cambios neuromusculares, artríticos u otros cambios corporales. La marcha se clasifica de acuerdo con el sistema responsable de la locomoción anormal e incluye marcha hemipléjica, marcha dipléjica, marcha neuropática, marcha miopática, marcha parkinsoniana, marcha coreiforme, marcha atáxica y marcha sensorial.

Trastornos del estado de ánimo

40 La depresión clínica también se conoce como depresión mayor, trastorno depresivo mayor (TDM), depresión unipolar, trastorno unipolar y depresión recurrente, y se refiere a un trastorno mental caracterizado por un estado de ánimo bajo generalizado y persistente que está acompañado por una baja autoestima y pérdida de interés o placer en actividades normalmente agradables. Algunas personas con depresión clínica tienen problemas para dormir, pierden peso y, en general, se sienten agitadas e irritables. La depresión clínica afecta a cómo un individuo se siente, piensa y se comporta y puede conducir a una variedad de problemas emocionales y físicos. Los individuos con depresión clínica
45 pueden tener problemas para realizar las actividades diarias y hace que una persona se sienta como si la vida no mereciera la pena.

La depresión postnatal (DPN) también se refiere como depresión postparto (DPP) y se refiere a un tipo de depresión clínica que afecta a las mujeres después del parto. Los síntomas pueden incluir tristeza, fatiga, cambios en los hábitos de sueño y alimentación, disminución del deseo sexual, episodios de llanto, ansiedad e irritabilidad.

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

La depresión melancólica se caracteriza por la pérdida del placer (anhedonia) en la mayoría o en todas las actividades,

falta de reacción a los estímulos placenteros, estado de ánimo depresivo más pronunciado que el del dolor o la pérdida, pérdida excesiva de peso o culpa excesiva.

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

- 5 La depresión catatónica se refiere a depresión mayor que implica alteraciones del comportamiento motor y otros síntomas. Un individuo puede volverse mudo y estuporoso, y estar inmóvil o exhibir movimientos extraños o sin propósito.

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

- 10 La distimia se refiere a una afección relacionada con la depresión unipolar, donde se evidencian los mismos problemas físicos y cognitivos. No son tan graves y tienden a durar más (p. ej., al menos 2 años).

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

El trastorno depresivo de la personalidad (TDP) se refiere a un trastorno de la personalidad con rasgos depresivos.

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

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

- 20 El trastorno bipolar o trastorno maniaco depresivo provoca cambios de humor extremos que incluyen altos (manía o hipomanía) y bajos (depresión) emocionales. Durante los períodos de manía, el individuo puede sentirse o actuar anormalmente feliz, enérgico o irritable. A menudo toman decisiones mal pensadas sin tener en cuenta las consecuencias. La necesidad de dormir suele reducirse. Durante los períodos de depresión puede haber llanto, poco contacto visual con los demás y una perspectiva negativa de la vida. El riesgo de suicidio entre las personas con el trastorno es alto, superior al 6 % durante 20 años, mientras que la autolesión ocurre en un 30-40 %. Otros problemas de salud mental, tales como el trastorno de ansiedad y el trastorno por consumo de sustancias, están asociados comúnmente con el trastorno bipolar.
- 25

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

- 30 La depresión resistente al tratamiento se refiere a una afección en la que los individuos han sido tratadas por depresión, pero los síntomas no mejoran. Por ejemplo, los antidepresivos o el asesoramiento psicológico (psicoterapia) no alivian los síntomas de la depresión en los individuos con depresión resistente al tratamiento. En algunos casos, los individuos con depresión resistente al tratamiento mejoran los síntomas, pero regresan. La depresión refractaria ocurre en pacientes que padecen de depresión que son resistentes a los tratamientos farmacológicos estándar, incluyendo los antidepresivos tricíclicos, IMAO, ISRS e inhibidores de la captación doble y triple y/o fármacos ansiolíticos, así como tratamientos no farmacológicos (p. ej., psicoterapia, terapia electroconvulsiva, estimulación del nervio vago y/o estimulación magnética transcraneal).
- 35

- 40 La suicidalidad, ideación suicida, comportamiento suicida se refiere a la tendencia de un individuo a suicidarse. La ideación suicida se refiere a pensamientos acerca de o una preocupación inusual por el suicidio. El rango de ideación suicida varía mucho, desde, p. ej., pensamientos fugaces hasta pensamientos extensos, planificación detallada, juego de roles, intentos incompletos. Los síntomas incluyen hablar acerca del suicidio, conseguir los medios para suicidarse, apartarse del contacto social, estar preocupado con la muerte, sentirse atrapado o desesperado por una situación, aumentar el uso de alcohol o drogas, hacer cosas arriesgadas o autodestructivas, despedirse de las personas como si no los fueran a volver a ver.

- 45 Los síntomas de depresión incluyen sentimientos persistentes de ansiedad o tristeza, sentimientos de impotencia, desesperanza, pesimismo, inutilidad, poca energía, inquietud, dificultad para dormir, insomnio, irritabilidad, fatiga, desafíos motores, pérdida de interés en actividades placenteras o pasatiempos, pérdida de concentración, pérdida de energía, baja autoestima, ausencia de pensamientos o planes positivos, sueño excesivo, comer en exceso, pérdida del apetito, insomnio, autolesiones, pensamientos suicidas e intentos de suicidio. La presencia, gravedad, frecuencia y duración de los síntomas pueden variar de un caso a otro. Los síntomas de depresión y el alivio de los mismos pueden ser evaluados por un médico o psicólogo (p. ej., mediante un examen del estado mental).
- 50

Trastornos de ansiedad

En la presente memoria se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos para tratar trastornos de ansiedad. El trastorno de ansiedad es un término amplio que cubre varias formas diferentes de miedo y ansiedad anormales y patológicos. Los criterios diagnósticos psiquiátricos actuales reconocen una amplia variedad de trastornos

de ansiedad.

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

En el trastorno de pánico, una persona padece de breves ataques de terror intenso y aprensión, a menudo marcados por temblores, agitación, confusión, mareos, náuseas, dificultad para respirar. Estos ataques de pánico, definidos por la APA como miedo o malestar que surge abruptamente y alcanza su punto máximo en menos de diez minutos, pueden durar varias horas y pueden desencadenarse por estrés, miedo o incluso ejercicio; aunque la causa específica no siempre es evidente. Además de los ataques de pánico inesperados recurrentes, un diagnóstico de trastorno de pánico también requiere que dichos ataques tengan consecuencias crónicas: preocupación por las posibles implicaciones de los ataques, miedo persistente a futuros ataques o cambios significativos en el comportamiento relacionados con los ataques. Por consiguiente, quienes padecen de trastorno de pánico experimentan síntomas incluso fuera de episodios de pánico específicos. A menudo, los que padecen de pánico notan cambios normales en los latidos del corazón, lo que los lleva a pensar que algo anda mal en su corazón o que están a punto de tener otro ataque de pánico. En algunos casos, se produce una mayor consciencia (hipervigilancia) del funcionamiento del cuerpo durante los ataques de pánico, en donde cualquier cambio fisiológico percibido se interpreta como una posible enfermedad potencialmente mortal (es decir, hipocondría extrema).

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

La categoría individual más grande de trastornos de ansiedad es la de la fobia, que incluye todos los casos en los que el miedo y la ansiedad son desencadenados por un estímulo o situación específicos. Las personas que la padecen anticipan típicamente consecuencias aterradoras al encontrar el objeto de su miedo, que puede ser cualquier cosa, desde un animal hasta un lugar o un fluido corporal.

El trastorno por estrés postraumático o TEPT es un trastorno de ansiedad que resulta de una experiencia traumática. El estrés postraumático puede resultar de una situación extrema, tal como un combate, una violación, situaciones de secuestro o incluso un accidente grave. También puede resultar de una exposición prolongada (crónica) a un factor estresante severo, por ejemplo, soldados que soportan batallas individuales pero no pueden hacer frente a un combate continuo. Los síntomas comunes incluyen flashbacks, conductas de evitación y depresión.

Equivalentes y alcance

Si hay un conflicto entre cualquiera de las referencias y la presente memoria descriptiva, prevalecerá la memoria descriptiva.

Ejemplos

Con el fin de que la invención descrita en la presente memoria se entienda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en la presente memoria y no deben considerarse de ninguna manera como limitantes de su alcance. De los compuestos de los siguientes ejemplos, los compuestos 4, 10, 15 y 18 no forman parte de la presente invención y se describen en la presente memoria con fines comparativos.

Materiales y métodos

Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Por ejemplo, la síntesis de materiales de partida puede estar descrita en WO2014/169831 y WO2015/027227. Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones del proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones del proceso a menos que se afirme otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante optimización rutinaria.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores

convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Segunda Edición, Wiley, Nueva York, 1991, y las referencias citadas en el mismo.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándar conocidos. Dichos procedimientos incluyen (pero no están limitados a) recristalización, cromatografía en columna, HPLC o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los siguientes esquemas se presentan con detalles en cuanto a la preparación de heteroarilos y heterociclos representativos que se han enumerado en la presente memoria. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos conocidos o disponibles comercialmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Las columnas quirales ejemplares disponibles para su uso en la separación/purificación de los enantiómeros/diastereómeros proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitadas a, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

La ¹H-RMN reportada en la presente memoria (p. ej., para intermedios) puede ser una representación parcial del espectro completo de RMN de un compuesto, p. ej., un compuesto descrito en la presente memoria. Por ejemplo, la ¹H RMN reportada puede excluir o representar parcialmente la región entre δ (ppm) de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 ppm. Por ejemplo, la ¹H RMN reportada puede incluir un recuento sobreestimado de protones debido a la presencia de disolvente o agua residual.

Método general ejemplar para HPLC preparativa: Columna: Waters RBridge prep 10 μm C18, 19*250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH₄HCO₃) (30 L de agua, 24 g de NH₄HCO₃, 30 mL de NH₃.H₂O). Velocidad de flujo: 25 mL/min

Método general ejemplar para LCMS: Gradiente 10-80AB 2MIN (10 % de B a 0 min, 80 % de B a 0,9 min, 80 % de B a 1,5 min, 10 % de B a 1,51 min, 10 % de B a 2 min) en una Xtimate C18 2,1*30 mm, 3 μm con A: agua (4 L) + TFA (1,5 mL) y B: acetonitrilo (4 L) + TFA (0,75 mL). Velocidad de flujo: 1,2 mL/min, longitud de onda UV 220 nm, temperatura del horno 50 °C. Ionización MS MSI, Detector PDA, ELSD. Gradiente 5-95AB 1,5MIN (5 % de B a 0 min, 95 % de B a 0,7 min, 95 % de B a 1,1 min, 5 % de B a 1,11 min, 5 % de B a 1,5 min) en una columna MERCK, RP-18e 25-2 mm con A: agua (4 L) + TFA (1,5 mL) y B: acetonitrilo (4 L) + TFA (0,75 mL). Velocidad de flujo: 1,5 mL/min, longitud de onda UV 220 nm, temperatura del horno 50 °C. Ionización MS ESI.

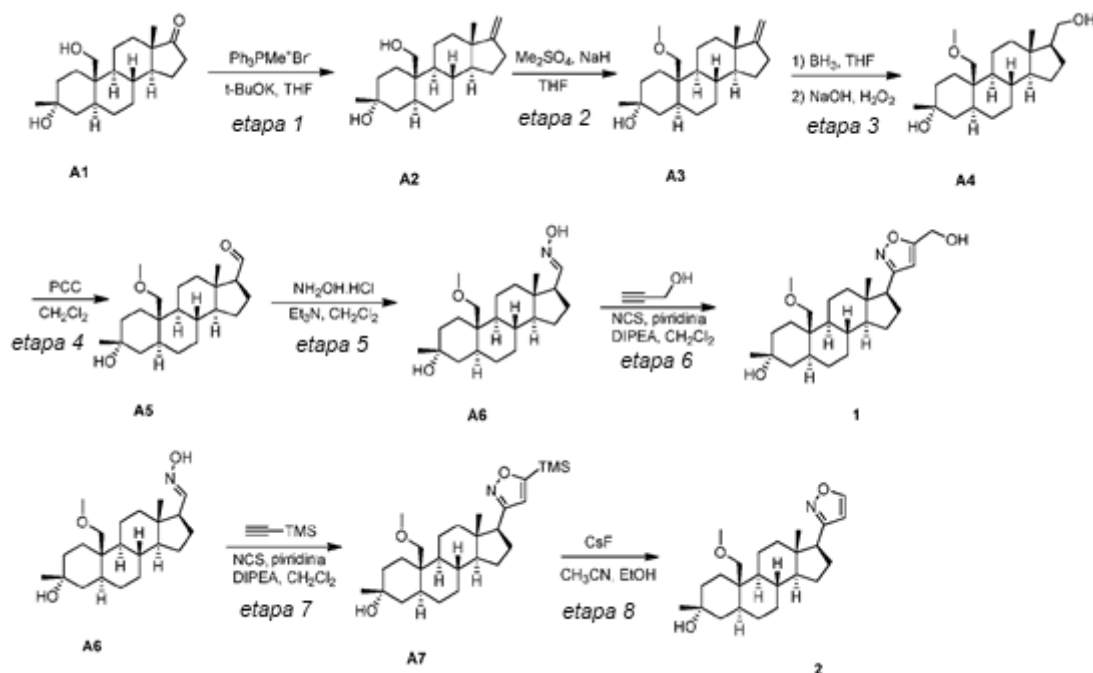
Método general ejemplar para HPLC analítica: Fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM), B: acetonitrilo, Gradiente: 5 %-95 % de B en 1,6 o 2 min Velocidad de flujo: 1,8 o 2 mL/min; Columna: XBridge C18, 4,6*50 mm, 3,5 μm a 45 C.

Lista de abreviaturas

THF: tetrahidrofurano; PE: éter de petróleo; DCM: diclorometano; EtOAc: acetato de etilo; PCC: clorocromato de piridinio; t-BuOK: terc-butóxido de potasio; TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio; TBSCl: terc-butil(cloro)dimetilsilano; DMP: peryodinato de Dess-Martin; (*i*-Pro)₄Ti: tetraisopropóxido de titanio; LAH: hidruro de litio y aluminio; MAD: bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenóxido) de metil aluminio; BHT: 2,6-di-t-butil-p-cresol (hidroxitolueno butilado); DIEA: diisopropiletilamina; NCS: N-clorosuccinimida.

Métodos sintéticos

Ejemplo 1. Síntesis de los compuestos 1 y 2.



5 Etapa 1. A una disolución de PPh_3MeBr (26,7 g, 74,8 mmoles) en THF (120 mL) se añadió una disolución de $t\text{-BuOK}$ (8,38 g, 74,8 mmoles) en THF (50 mL) a 20 °C. Después de agitar a 60 °C durante 1 h, se añadió gota a gota una disolución de compuesto **A-1** (6,0 g, 18,7 mmoles) en THF (30 mL) a 60 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío para eliminar la mayor parte del disolvente. El residuo se separó entre EtOAc (300 mL) y agua (2 x 200 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para rendir **A-2** (9,0 g, bruto, contiene PPh_3O) como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 10H), 1,39-0,85 (m, 14H), 0,82-0,79 (m, 4H).

15 Etapa 2. A una disolución de **A-2** (7,7 g, 1,00 mmol, al 32 %) en THF (20 mL) se añadió NaH (960 mg, 24,0 mmoles, al 60 %) a 15 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió Me_2SO_4 (1,01 g, 8,03 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para rendir **A-3** (1,2 g, al 45 %) como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,62-4,60 (m, 2H), 3,49 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,72-1,51 (m, 5H), 1,50-1,49 (m, 5H), 1,21-0,82 (m, 12H), 0,79-0,77 (m, 4H).

25 Etapa 3. A una disolución de **A-3** (1,2 g, 3,60 mmoles) en THF (10 mL) se añadió gota a gota $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (3,60 mL, 36,0 mmoles, 10 N) a 0 °C. La disolución se agitó a 15 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió muy lentamente una disolución de NaOH (12,0 mL, 3M). Una vez completada la adición, se añadió lentamente H_2O_2 (10 mL, 33 %) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 15 °C. La disolución resultante se agitó a 5 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico (20 mL, 1M). La disolución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (50 mL), salmuera (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 10/1) para rendir **A-4** (1,2 g, 95 %) como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,72-3,71 (m, 1H), 3,69-3,46 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,04-1,49 (m, 12H), 1,21-0,81 (m, 16H), 0,66 (s, 3H). Etapa 4. A una disolución de **A-4** (1,1 g, 3,13 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió PCC (1,34 g, 6,26 mmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para rendir **A-5** (1,2 g) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 3,47 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,29-1,48 (m, 10H), 1,25-0,73 (m, 20H).

35 Etapa 5. A una disolución de **A-5** (1,2 g, 3,44 mmoles) en DCM (10 mL) se añadió Et_3N (695 mg, 6,88 mmoles) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (355 mg, 5,15 mmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se

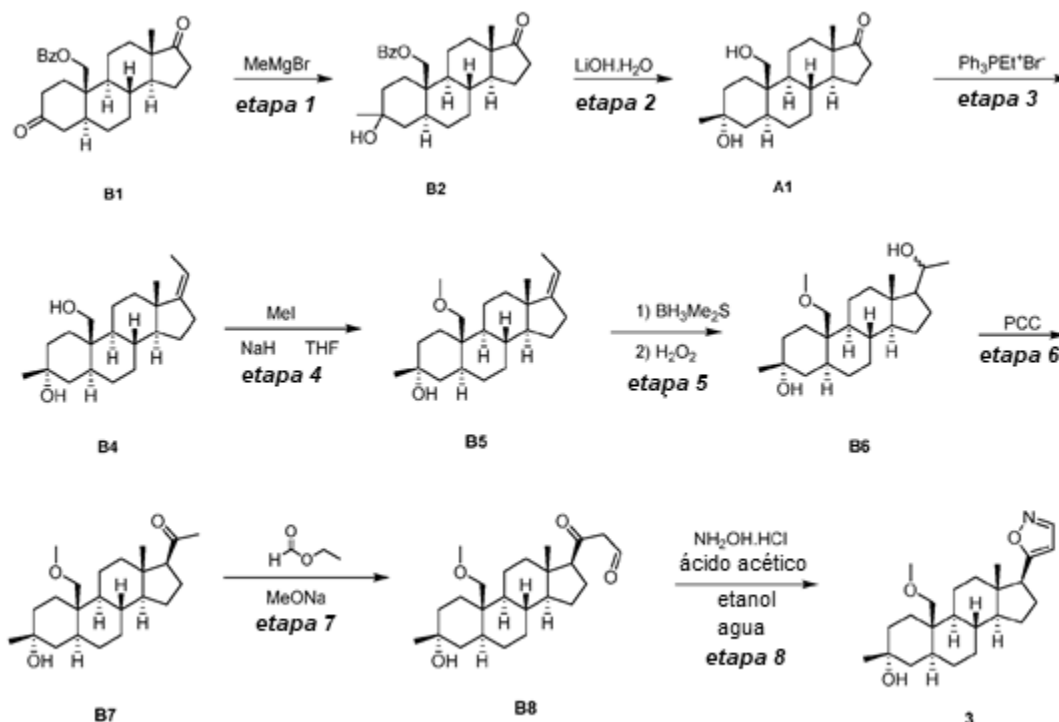
secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró en vacío para proporcionar **A-6** (900 mg, bruto) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,37 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,16-1,49 (m, 12H), 1,2-0,70 (m, 19H).

5 Etapa 6. A una disolución de **A-6** (200 mg, 0,55 mmoles) en 3 mL de DCM se añadió piridina (86,1 mg, 1,09 mmoles) y NCS (87,6 mg, 0,659 mmoles). Después de agitar durante 50 min, la reacción se trató con prop-2-in-1-ol (302 mg, 5,39 mmoles) seguido de DIEA (140 mg, 1,09 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con agua (20 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró en vacío para rendir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para rendir **1** (84 mg, 37%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,09 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,47 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 1H), 2,03-1,78 (m, 4H), 1,75-1,57 (m, 9H), 1,53-0,85 (m, 14H), 0,58 (s, 3H) LCMS Rt = 0,86 min 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 418, encontrado 418

15 Etapa 7. A una disolución de **A-6** (200 mg, 550 μmoles) en 3 mL de DCM se añadió piridina (86,1 mg, 1,09 mmoles) y NCS (87,6 mg, 659 μmoles). Después de agitar durante 50 min, la reacción se trató con etiltrimetilsilano (270 mg, 2,75 mmoles), seguido de DIEA (140 mg, 1,09 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con agua (20 mL), se extrajo con DCM (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró en vacío para rendir **A-7** (300 mg, bruto) como un aceite de color amarillo claro. LCMS Rt = 1,104 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 460, encontrado 460

20 Etapa 8. A una disolución de **A-7** (200 mg, 435 μmoles) en CH_3CN (6 mL) y EtOH (3 mL) se añadió CsF (72,6 mg, 478 μmoles) a 15 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para rendir **2** (71,8 mg, 43%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,47 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 2,04-1,78 (m, 3H), 1,75-1,57 (m, 7H), 1,53-1,46 (m, 6H), 1,34-0,86 (m, 10H), 0,56 (s, 3 H) LCMS Rt = 0,950 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 388, encontrado 388

25 Ejemplo 2. Síntesis del compuesto 3.



30 Etapa 1. A una disolución de **B-1** (53,75 g, 131,1 mmoles) en THF (500 mL) se añadió gota a gota MeMgBr (131 mL, 3M en éter, 393 mmoles) para mantener la temperatura interna por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 h. A la mezcla se le añadió NH_4Cl acuoso saturado (262 mL) y la temperatura interna se elevó hasta -20 °C. Se añadió ácido cítrico acuoso saturado (131 mL) a -20 °C. La mezcla se calentó hasta 20 °C. La capa orgánica se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , concentrado en vacío para proporcionar **B-2** (78,1 g, bruto) como un sólido blanquecino.

5 Etapa 2. A una mezcla de **B-2** (145 g, 341 mmoles) en THF (300 mL) y MeOH (200 mL) se añadió una disolución de LiOH (57,0 g, 1,36 moles) en agua (100 mL). La mezcla se agitó a 35 °C durante 40 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1.500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró en vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 5: 1 a 3: 1) para proporcionar **A-1** (25 g puro y 129 g impuro) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,99-3,66 (m, 2H), 2,44 (dd, *J* = 8.5, 19,1 Hz, 1H), 2,22-1,42 (m, 13H), 1,39-0,97 (m, 12H), 0,95-0,78 (m, 4H)

10 Etapa 3. A una suspensión de PPh₃EtBr (34,7 g, 93,5 mmoles) en THF (150 mL) se añadió *t*-BuOK (10,4 g, 93,5 mmoles) a 25 °C bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1 hora. Se añadió **A-1** (10 g, 31,2 mmoles) en THF (50 mL) a 65 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. Se añadió agua (200 mL) a 25 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 mL), salmuera (200 mL) y se concentró en vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 6/1) para rendir **B-4** (8,6 g, 83 %) como un sólido blanquecino ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 5,35-5,02 (m, 1H), 3,98-3,63 (m, 2H), 2,42-1,99 (m, 4H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,67-1,42 (m, 11H), 1,32 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,26-0,94 (m, 11H), 0,91 (s, 3H), 0,87-0,72 (m, 1H).

15 Etapa 4. A una suspensión de **B-4** (3,5 g, 10,5 mmoles) en THF (40 mL) se añadió NaH (1,66 g, al 60 % p/p en aceite mineral, 42,0 mmoles) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 h. Se añadió MeI (1,63 g, 11,5 mmoles) en porciones a 45 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 mL) a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 120 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró en vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 6/1) para rendir **B-5** (1,2 g, 33%) como un sólido blanquecino. Etapa 5. A una disolución de **B-5** (1,3 g, 3,75 mmoles) en THF (15 mL) se añadió gota a gota una disolución de BH₃.Me₂S (3,75 mL, 10 M, 37,5 mmoles) a 0 °C. La disolución se agitó a 25 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió muy lentamente NaOH acuoso (12,4 mL, 3,0 M, 37,5 mmoles). Se añadió lentamente H₂O₂ (3,84 g, al 33 % p/p en agua, 37,5 mmoles) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 h y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío para proporcionar **B-6** (1,42 g, bruto) como un sólido blanquecino, que se usó directamente en la siguiente reacción.

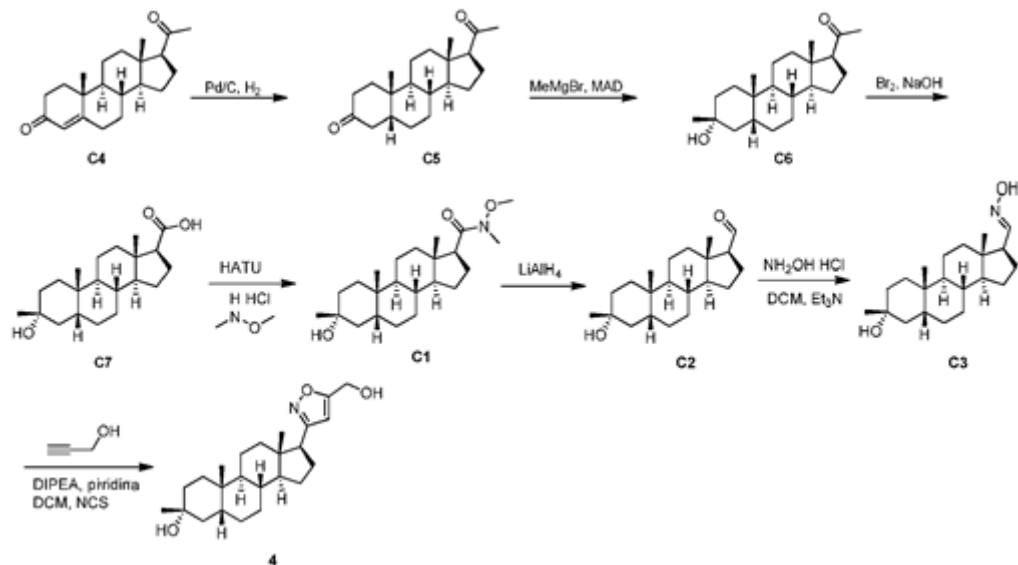
30 Etapa 6. Una mezcla de **B-6** (1,2 g, al 75 %, 2,46 mmoles), PCC (793 mg, 3,68 mmoles) y gel de sílice (880 mg) en DCM (50 mL) se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrada se lavó con DCM (3 x 30 mL). El filtrado combinado se concentró en vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 5/1) para proporcionar **B7** (600 mg, 67 %) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,51-3,33 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,54 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,76-1,44 (m, 8H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,26 - 0,68 (m, 13H), 0,63 (s, 3H).

35 Etapa 7. A la disolución de **B-7** (600 mg, 1,65 mmoles) en formato de etilo (10 mL) se añadió NaOMe (266 mg, 4,94 mmoles) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío para proporcionar **B-8** (850 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente reacción.

40 Etapa 8. A una suspensión de **B-8** (550 mg, al 60 % por ciento en peso, 876 μmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (303 mg, 4,37 mmoles) en EtOH (25 mL) se añadió AcOH (2 mL), seguido de agua (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío para proporcionar un sólido blanquecino, que se purificó mediante HPLC preparativa (aditivo de amoníaco al 0,05 %) para rendir **3** (80,1 mg, 24 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,50-3,32 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,80 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,15-1,96 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,84-1,42 (m, 8H), 1,41-0,92 (m, 13H), 0,91-0,77 (m, 1H), 0,54 (s, 3H) LCMS Rt = 1,29 min en 2,0 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para C₂₄H₃₈NO₃ [M + H]⁺ 388, encontrado 388.

45

Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 4.



Etapa 1. Una mezcla de **C4** (40 g, 127 mmoles) y Pd/C (4 g) en EtOAc (200 mL) y THF (200 mL) se agitó a 25 °C bajo H_2 (103.421 Pa) (15 psi) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y la torta del filtro se lavó con EtOAc (5 x 40 mL). La fase orgánica combinada se concentró en vacío para proporcionar **C5** (41 g, bruto) como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,69 (t, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,61-2,48 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 1H), 2,24-1,96 (m, 8H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,75-1,07 (m, 13H), 1,03 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

Etapa 2. A una disolución de BHT (170 g, 774 mmoles) en tolueno (150 mL) se añadió AlMe_3 (193 mL, 387 mmol, 2,0 M en tolueno) soplado gota a gota a 25 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió **C5** (41 g, 129 mmoles) en tolueno (50 mL) a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió MeMgBr (129 mL, 387 mmoles, 3,0 M en éter dietílico) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 horas. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente de acetato de etilo se evaporó para rendir un sólido bruto, que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 7/1) para rendir el producto. **C6** (36 g, impuro) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,58-2,46 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 4H), 2,06-1,79 (m, 3H), 1,78-0,99 (m, 22H), 0,94 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).

Etapa 3. Se añadió lentamente bromo líquido (5,76 g, 36,0 mmoles) a una disolución acuosa agitada vigorosamente de NaOH (48,0 mL, 3 M, 144 mmoles) a 0 °C. Cuando todo el bromo se hubo disuelto, la mezcla se diluyó con dioxano frío (10 mL) y la disolución de hipobromito enfriada con hielo se añadió lentamente a una disolución con agitación de **C6** (4 g, 12,0 mmoles) en dioxano (15 mL) y agua (10 mL). La disolución amarilla homogénea se volvió lentamente incolora y se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. El agente oxidante remanente fue destruido con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso (30 mL) y luego la mezcla se calentó a 80 °C hasta que el material sólido se disolvió. La acidificación de la disolución a pH = 6 con ácido clorhídrico (3 N) proporcionó un precipitado blanco, que se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 100 mL) y se secó en vacío para rendir **C7** (4,01 g, 100 %) como un sólido blanquecino.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,90 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 2,28 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,01 - 1,54 (m, 8H), 1,50 - 1,28 (m, 5H), 1,26 - 0,92 (m, 12H), 0,91 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Etapa 4. A una suspensión de **C7** (4,01 g, 11,9 mmoles) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,64 g, 47,6 mmoles) en DMF (40 mL) se añadió HATU (9,04 g, 23,8 mmoles) a 25 °C. Después, se añadió DIPEA (15,3 g, 119 mmoles) a la mezcla resultante. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua (500 mL) a la mezcla de reacción a 25 °C. Se filtró un precipitado en la mezcla para proporcionar un sólido amarillo claro, que se lavó con agua (3 x 40 mL) y se secó en vacío para rendir **C1** (4,31 g, 96 %) como un sólido amarillo claro.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,23 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,09 (br. s., 3H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,91-1,53 (m, 5H), 1,51-1,27 (m, 7H), 1,26-0,93 (m, 12H), 0,90 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

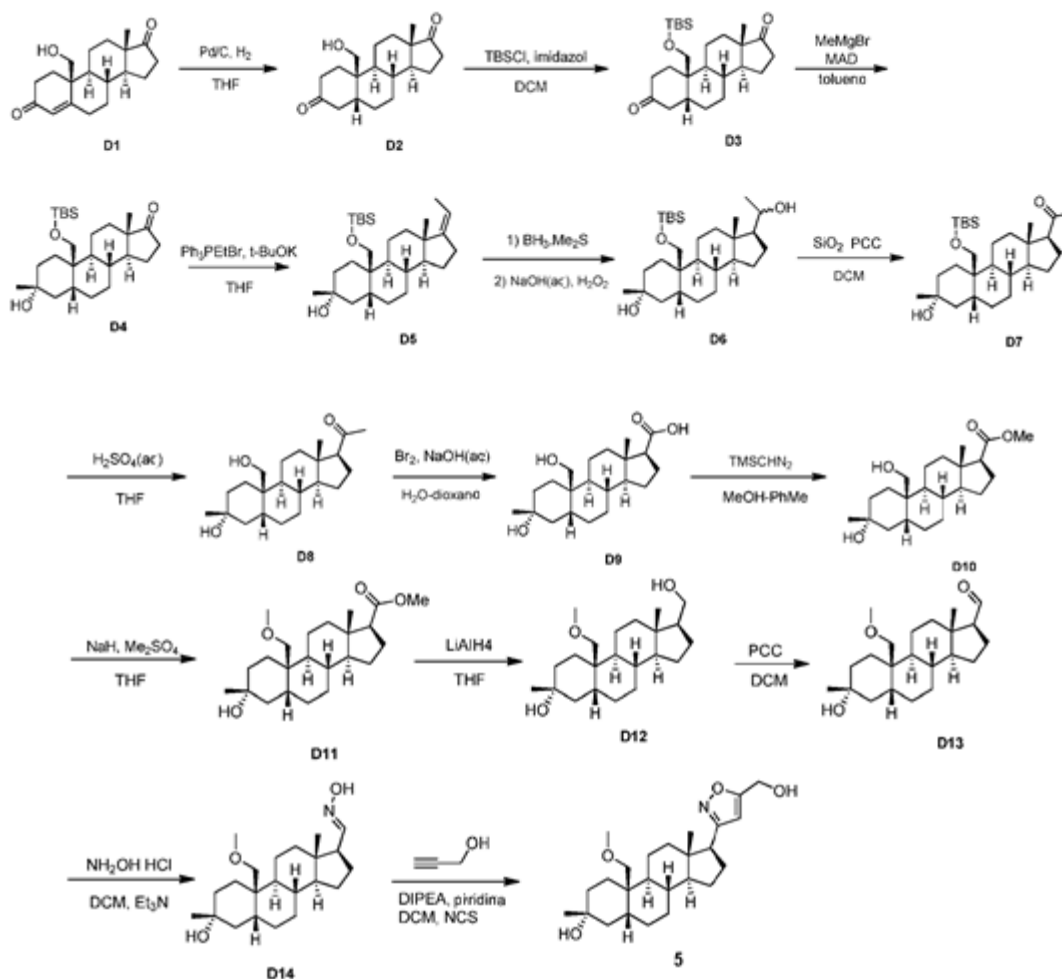
Etapa 5. A una disolución agitada de **C-1** (100 mg, 264 μmoles) en 3 mL de THF se añadió LiAlH_4 (20 mg, 0,528 mmoles) en 2 mL de THF gota a gota a -45 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso (20 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto (90 mg) como un aceite amarillo.

Etapa 6. A una disolución agitada de **C-2** (90 mg, 282 μmoles) en 3 mL de DCM se añadió hidrocloreto de hidroxilamina

(29,3 mg, 0,423 mmoles) y trietilamina (154 μ L, 1,12 mmoles) a 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar un producto bruto (100 mg) como un aceite amarillo.

5 Etapa 7. A una disolución de **C-3** (100 mg, 299 μ moles) en DCM (3 mL) se añadió piridina (0,1 mL) y 1-cloropirrolidina-2,5-diona (39,7 mg, 299 μ moles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se trató con prop-2-in-1-ol puro (50,2 mg, 897 μ moles) seguido de DIEA (0,1 mL). Después de agitar 3 h, el residuo se purificó mediante separación por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μ m, gradiente: 52-82 % de B (A = HCl-ACN al 0,05 %, B = acetonitrilo), velocidad de flujo: 30 mL/min) para obtener **4** (19 mg, 17 %) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6,09 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,71 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 1,90-2,19 (m, 4H), 10
1,66-1,88 (m, 4H), 1,37-1,63 (m, 10H), 1,21-1,29 (m, 7H), 1,16 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,05 (td, J = 14,4, 3,8 Hz, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,55 (s, 3H) LCMS R_t = 2,656 min en 4 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_3$ [$M + \text{H}$]⁺ 388, encontrado 388.

Ejemplo 4. Síntesis del compuesto 5.



15 Etapa 1. A una disolución de **D-1** (50 g, 165 mmoles) en MeOH (1.000 mL) se añadió Pd/C (húmedo, al 10 %, 10,0 g) y HBr (2 mL, al 40 %) a 25 °C. La mezcla de reacción se hidrogenó bajo H_2 (103.421 Pa) (15 psi). Después de agitar a 25 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró en vacío para rendir el compuesto bruto, que se recrystalizó de acetona (100 mL) para proporcionar el compuesto. **D-2** (45 g, 45 %)
20 como un polvo blanquecino ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,98 (dd, J = 10,79, 5,02 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 10,79, 5,52 Hz, 1H), 2,74-2,62 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 19,20, 8,66 Hz, 1H), 2,43-2,26 (m, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,04-1,82 (m, 5H), 1,76-1,16 (m, 11H), 0,90 (s, 3H).

25 Etapa 2. A una disolución de **D-2** (23,0 g, 75,5 mmoles) y 1H-imidazol (10,2 g, 151 mmoles) en DCM anhidro (310 mL) se añadió terc-butilclorodimetilsilano (16,9 g, 113 mmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. Se añadió agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:DCM:EtOAc = 1:1:20) para proporcionar **D-3** (51 g) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,83 (d, $J = 9,79$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,49 (dd, $J = 19,32, 8,78$ Hz, 1H), 2,41-2,24 (m, 3H), 2,21-2,05 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 4H), 1,77-1,13 (m, 10H), 0,93-0,82 (m, 12H), 0,07 (d, $J = 1,76$ Hz, 6H).

5 Etapa 3. A una disolución de hidroxitolueno butilado (BHT) (157 g, 714 mmoles) en tolueno anhidro (500 mL) se añadió AlMe_3 (178 mL, 2 M en tolueno, 357 mmoles) gota a gota a 10 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió una disolución de **D-3** (50 g, 119 mmoles) en tolueno anhidro (100 mL) gota a gota a -70 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de MeMgBr (102 mL, 3 M en éter, 309 mmoles) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante otras 3 h bajo N_2 . A la mezcla se le añadió gota a gota una disolución saturada de ácido cítrico (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 800 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1-3:1) para proporcionar **D-4** (50 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,77 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 19,20, 8,66$ Hz, 1H), 2,08 (dt, $J = 18,82, 9,16$ Hz, 1H), 2,01-1,72 (m, 5H), 1,66-1,39 (m, 10H), 1,34-1,14 (m, 9H), 0,93-0,82 (m, 12H), 0,05 (d, $J = 3,01$ Hz, 6H).

15 Etapa 4. A una disolución de PPh_3PEtBr (138,35 g, 345 mmoles) en THF anhidro (100 mL) a 25 °C se añadió t-BuOK (38,64 g, 345 mmoles) gota a gota bajo N_2 . Después de agitar a 60 °C durante 1 h, se añadió gota a gota **D-4** (30 g, 69,0 mmoles) en THF anhidro (100 mL) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para proporcionar **D-5** (45 g, impuro) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,13 (d, $J = 6,78$ Hz, 1H), 3,94-3,70 (m, 2H), 3,50-3,34 (m, 1H), 2,49-2,11 (m, 3H), 2,06-1,72 (m, 4H), 1,71-1,38 (m, 11H), 1,35-1,07 (m, 10H), 1,01-0,81 (m, 12H), 0,07 (s, 6H).

25 Etapa 5. A una disolución de **D-5** (44,6 g, 99,9 mmoles) en THF (300 mL) se añadió gota a gota una disolución de $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (100 mL, 1.000 mmoles) a 0 °C. La disolución se agitó a 25 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió muy lentamente una disolución de NaOH (403 mL, 3 M). Después de la adición, se añadió lentamente H_2O_2 (123 g, al 33 %) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. La disolución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La disolución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (3 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para proporcionar el producto bruto (70 g) como un sólido. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

30 Etapa 6. Una mezcla de **D-6** (70 g, bruto), PCC (32,4 g, 150 mmoles) y gel de sílice (35,7 g, p/p = 1/1,1) en DCM (500 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h. La disolución se filtró y la torta filtrada se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con PE/EtOAc = 15/1 a 8:1 para proporcionar **D-7** (31 g, impuro) como un sólido blanquecino.

35 Etapa 7. A una disolución de **D-7** (30,0 g, 64,8 mmoles) en THF anhidro (150 mL) se añadió H_2SO_4 (64,5 mL, 129 mmoles, 2 M en H_2O) a 10 °C gota a gota. Después de agitar a 50 °C durante 27 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 10:1~2:1) para proporcionar **D-8** (16 g) como un sólido blanquecino.

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,95-3,83 (m, 1H), 3,51 (d, $J = 11,04$ Hz, 1H), 2,51 (t, $J = 8,78$ Hz, 1H), 2,20-2,07 (m, 4H), 2,06-1,84 (m, 4H), 1,83-1,34 (m, 11H), 1,32-1,05 (m, 11H), 0,62-0,53 (m, 3H).

45 Etapa 8. Se añadió lentamente Br_2 (1,37 g, 8,58 mmoles) a una disolución agitada vigorosamente de NaOH (11,4 mL, 3 M en H_2O) en un baño de hielo. Cuando se disolvió todo el bromo, la mezcla se diluyó con 4 mL de dioxano frío y la disolución de hipobromito enfriada con hielo se añadió lentamente a una disolución agitada de 1,0 g de **D-8** en 6 mL de dioxano y 1 mL de agua. La disolución amarilla homogénea se volvió lentamente incolora y se formó un precipitado blanco. Después de agitar durante 15 h a 25 °C, el agente oxidante remanente se destruyó mediante la adición de disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en exceso y la mezcla se calentó a 80 °C hasta que se disolvió el material sólido. La mezcla se acidificó con HCl concentrado. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó para proporcionar 1,0 g de un sólido marrón (rendimiento del 100 %).

50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,65 (d, $J = 10,54$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 10,54$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 9,29$ Hz, 1H), 0,99-2,04 (m, 28H), 0,59 (s, 3H).

55 Etapa 9. A una disolución de **D-9** (7,0 g, 19,9 mmoles) en MeOH (28 mL) y tolueno (7 mL) se añadió TMSCHN_2 (30 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 15 °C y se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La mezcla se inactivó con AcOH (25 mL). La disolución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron en vacío para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1~3:1) para rendir **D-10** (5,2 g) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,94-3,87 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 3H), 3,52 (d, $J = 11,04$ Hz, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 1H), 1,36-2,01 (m, 12H), 1,09-1,33 (m, 14H), 0,63 (s, 3H).

5 Etapa 10. A una disolución de **D-10** (2,0 g, 5,48 mmoles) en THF (15 mL) se añadió NaH (0,76 g, 19,1 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. Se añadió Me_2SO_4 (694 mg, 5,5 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1 ~ 4:1) para proporcionar **D-11** (3,5 g) como un sólido blanquecino.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,75-3,64 (m, 3H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,03-1,37 (m, 17H aparente, acetato de etilo residual), 1,32 (m, 12H aparente, acetato de etilo residual), 0,66 (s, 3H).

15 Etapa 11. A una disolución de **D-11** (580 mg, 1,53 mmoles) en THF (8 mL) se añadió LiAlH_4 (174 mg, 4,59 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (1,8 mL), NaOH (5,4 mL, al 10 % ac) y agua (1,8 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 35 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El **D-12** bruto (0,75 g) se usó tal cual en la siguiente etapa.

20 Etapa 12. Una mezcla de **D-12** (750 mg, bruto), PCC (915 mg, 4,26 mmoles) y gel de sílice (1.000 mg, p/p = 1/1,1) en DCM (8 mL) se agitó a 15 °C durante 12 h. La disolución se filtró y la torta filtrada se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice eluida con PE/EtOAc = 2:1 para proporcionar **D-13** (740 mg) como un sólido blanquecino.

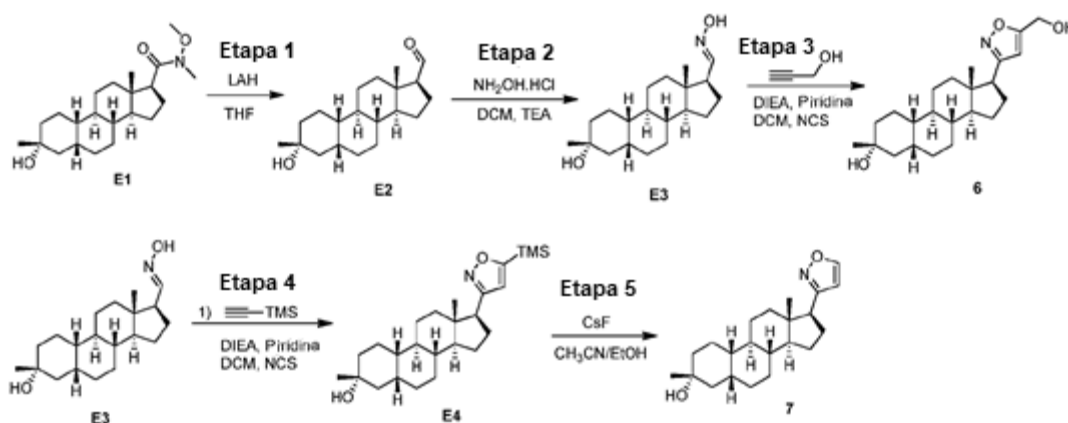
25 Etapa 13. A una disolución de **D-13** (770 mg, 2,2 mmoles) en DCM anhidro (8 mL) se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (229 mg, 3,3 mmoles) y TEA (666 mg, 6,6 mmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 h. Se añadió agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **D-14** (0,8 g) como un sólido blanquecino.

30 Etapa 14. A una disolución de **D-14** (150 mg, 0,4 mmoles) en DCM anhidro (3 mL) se añadió piridina (32 mg, 0,4 mmoles) y NCS (55 mg, 0,4 mmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1,5 h. Se añadió DIEA (53 mg, 0,4 mmoles) y prop-2-in-1-ol (69 mg, 1,23 mmoles). Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (aditivo de HCl al 0,5 %) para proporcionar **5** (18 mg, rendimiento del 10 %) como un sólido blanquecino.

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,60 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 3,41-3,29 (m, 3H), 3,20 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 2,73 (t, $J = 9,66$ Hz, 1H), 2,23-1,99 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,68-1,42 (m, 10H), 1,37-1,09 (m, 10H), 0,58 (s, 3H).

LCMS $R_t = 1,116$ min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ [M + H] + 418, encontrado 418.

Ejemplo 5. Síntesis de los compuestos 6 y 7.



40 Etapa 1. A una disolución de **E-1** (400 mg, 1,1 mmoles) en THF (5 mL) se añadió gota a gota una disolución de LAH (83,6 mg, 2,2 mmoles) en THF (3 mL) por debajo de -30 °C. La disolución se agitó a -30 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (5 mL) a -30 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL) y se concentraron en vacío para rendir **E-2** (380 mg, bruto) como un sólido amarillo claro.

5 Etapa 2. A una disolución de **E-2** (380 mg, 1,24 mmoles) en DCM (8 mL) se añadió TEA (375 mg, 3,72 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (172 mg, 2,48 mmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para proporcionar **E-3** (360 mg, bruto) como un sólido blanquecino.

10 Etapa 3. Una disolución de **E-3** (180 mg, 563 μmoles) en DCM (5 mL) se añadió piridina (0,2 mL) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (75,1 mg, 563 μmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. La reacción se trató con prop-2-in-1-ol puro (94,1 mg, 1,68 mmoles), seguido de DIEA (0,2 mL). Después de agitar durante 1 h, la reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para rendir **6** (138,8 mg, 66 %) como un sólido blanquecino.

1H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 6,10 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,72 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 5H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,52-1,36 (m, 6H), 1,36-1,22 (m, 9H), 1,16-0,96 (m, 3H), 0,57 (s, 3H).

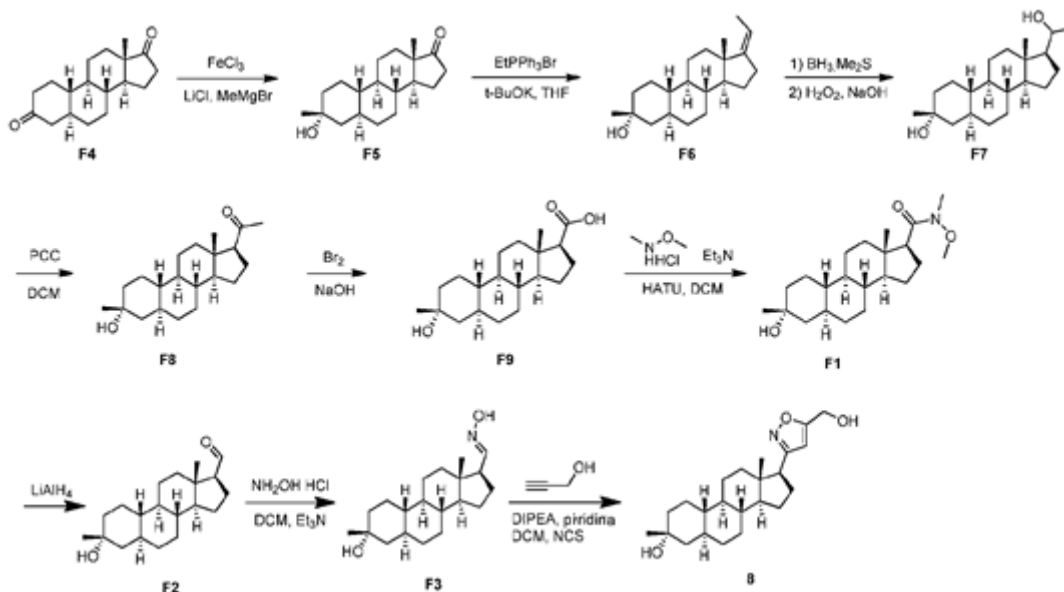
15 Etapa 4. Una disolución de **E-3** (180 mg, 563 μmoles) en DCM (8 mL) se añadió piridina (0,2 mL) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (75,1 mg, 563 μmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se trató con etiltrimetilsilano puro (165 mg, 1,68 mmoles) seguido de DIEA puro (0,2 mL). Después de agitar durante 16 h a 25 °C, la reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para proporcionar **E-4** (200 mg, bruto) como un sólido amarillo claro.

20 Etapa 5. A una mezcla de **E-4** (200 mg, 481 μmoles) en acetonitrilo (6 mL) y EtOH (3 mL) se añadió CsF (80,3 mg, 529 μmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para rendir el producto bruto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (aditivo de HCl al 0,5 %) para rendir **7** (40 mg, 24 %) como un sólido blanquecino.

1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34-8,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,20-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 5H), 1,73-1,59 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 6H), 1,35-1,27 (m, 9H), 1,21-0,95 (m, 3H), 0,56 (s, 3H).

LCMS R_t = 1,111 min en 2 min de cromatografía, 30-90AB, MS ESI calc. para C₂₂H₃₄NO₂ [M + H] 344, encontrado 344.

30 Ejemplo 6. Síntesis de **8**.



Etapa 1. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió THF anhidro (400 mL) hasta 10 °C y se añadió LiCl anhidro (12,8 g, 304 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó durante 30 min, después de lo cual se obtuvo una disolución transparente. A esta mezcla se le añadió FeCl₃ anhidro (25,7 g, 159 mmoles) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta -35 °C y se añadió gota a gota MeMgBr (3 M en éter dietílico, 193 mL, 580 mmoles) manteniendo la temperatura interna entre -35 °C y -30 °C. La mezcla anterior se agitó durante 30 min a -30 °C. Se añadió **F-4** (40 g, 145 mmoles) en una porción. La temperatura interna se dejó a

-20 °C y se mantuvo entre -15 °C y -20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (2 M, 200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaOH acuoso (al 10 %, 2 x 300 mL) y salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró en EtOAc para proporcionar **F-5** (25,0 g, 59 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,44-2,40 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,89-1,57 (m, 7H), 1,54-1,03 (m, 16H), 0,87 (s, 3H), 0,73-0,70 (m, 2H).

Etapa 2. A una disolución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (152 g, 412 mmoles) en THF (600 mL), se le añadió una disolución de t-BuOK (46,1 g, 412 mmoles) a 25 °C. La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 h y después se añadió **F-5** (30,0 g, 103 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (500 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1) para rendir **F-6** (30 g, 96 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,12-5,09 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 3H), 1,86-1,58 (m, 8H), 1,56-0,99 (m, 17H), 0,87 (s, 3H), 0,75-0,68 (m, 2H).

Etapa 3. A una disolución de **F-6** (40,0, 132 mmoles) en THF (300 mL) se añadió di-metilsulfuro borano (132 mL, 1,32 moles) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió muy lentamente una disolución de NaOH (220 mL, 3M). Una vez completada la adición, se añadió lentamente H₂O₂ (150 mL, al 33 %) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. La disolución resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La disolución resultante se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (2 x 500 mL), salmuera (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar **F-7** (40 g, bruto) como un sólido blanco. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4. A una disolución de **F-7** (40 g, 124 mmoles) y gel de sílice (44 g) en DCM (400 mL) se añadió clorocromato de piridinio (53,4 g, 248 mmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (2 x 200 mL). El filtrado combinado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (eluida con PE/EtOAc = 10/1 a 1/1) para rendir **F-8** (34 g, 86 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,55-2,51 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,00-1,64 (m, 4H), 1,60-0,99 (m, 20H), 0,75-0,69 (m, 3H), 0,60 (s, 3H).

Etapa 5. A una disolución de **F-8** (10,0 g, 31,3 mmoles) en dioxano/H₂O (400 mL/120 mL) a 0 °C se añadió hipobromuro de sodio (1.500 mL) [preparado a partir de NaOH (163 g), dibromo (54,1 mL), dioxano (600 mL) y H₂O (800 mL)]. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 24 horas. Se añadió Na₂S₂O₃ ac. sat. (400 mL) seguido de la adición de HCl (450 mL, 1M). La mezcla se ajustó a pH = 6 y apareció un precipitado blanco. El precipitado se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (2 x 300 mL), se secó en vacío para proporcionar **F-9** (9,5 g, 95 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,89 (br, 1H), 3,87 (s, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,65-1,15 (m, 9H), 1,13-0,91 (m, 13H), 0,85-0,75 (m, 5H).

Etapa 6. Una mezcla de **F-9** (12,2 g, 38,0 mmoles), hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (7,41 g, 76,0 mmoles), HATU (17,3 g, 45,5 mmoles) y Et₃N (21,0 mL, 152 mmoles) en 300 mL de DCM anhidro se agitó durante 18 h a 25 °C. La mezcla se trató con agua (200 mL), se extrajo con DCM (2 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con HCl acuoso (200 mL, 1 M), NaHCO₃ acuoso saturado (200 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para rendir **F-1** (13,0 g, 94 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,64 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,80 (br, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 8H), 1,33-1,00 (m, 16H), 0,74 (s, 3 H), 0,69-0,60 (m, 2H).

Etapa 7. A una disolución de **F-1** (200 mg, 550 µmoles) en THF (3 mL) se añadió LiAlH₄ (41,3 mg, 1,09 mmoles) a -45 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para proporcionar **F-2** (180 mg, bruto) como un sólido blanquecino.

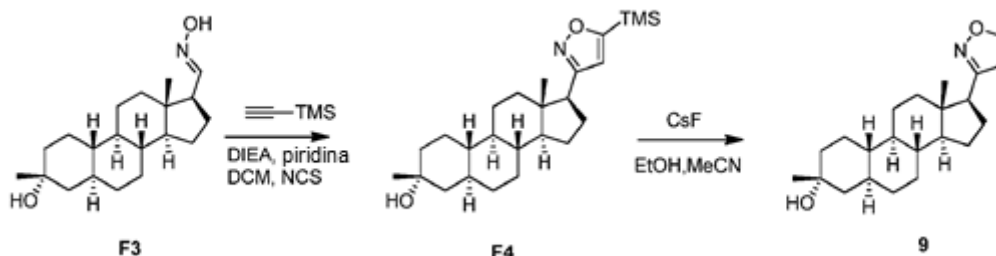
Etapa 8. A una disolución de **F-2** (180 mg, 591 µmoles) en DCM (3 mL) se añadió trietilamina (0,326 mL, 2,36 mmoles) e hidrócloruro de hidroxilamina (61,5 mg, 886 mmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío para proporcionar **F-3** (200 mg, bruto) como un sólido blanquecino.

Etapa 10. Una disolución de **F-3** (200 mg, µmoles) en DCM (3 mL) se añadió piridina (0,1 mL) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (83,2 mg, 626 µmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se trató con prop-2-in-1-ol (104 mg, 1,87 mmoles), seguido de DIEA (0,1 mL). Después de agitar durante 3 h, la reacción se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante separación por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4µm, gradiente: 52-82 % de B (A = HCl al 0,05 %-ACN, B = acetonitrilo), velocidad de flujo: 30 mL/min) para obtener **8** (28 mg, 12 %) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,10 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 2,72 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,21-1,88 (m, 3H), 1,82-1,73 (m, 4H), 1,72-1,62 (m, 3H), 1,54 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 1,39-1,23 (m, 5H), 1,20 (s, 3H), 1,16-0,93 (m, 6H), 0,80-0,65 (m, 2H), 0,58 (s, 3H).

LCMS $R_t = 0,984$ min en 2 min de cromatografía, 30-90AB, MS ESI calc. para $C_{23}H_{36}NO_3$ $[M + H]^+$ 374, encontrado 374.

Ejemplo 7. Síntesis del compuesto 9.



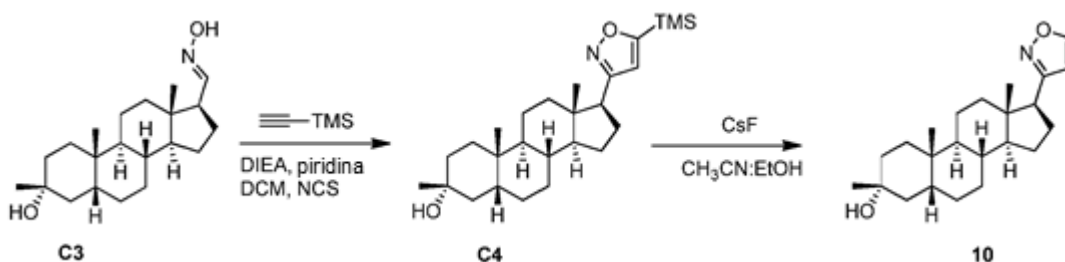
5 Etapa 1. A una disolución de **F-3** (300 mg, 0,939 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió piridina (0,3 mL) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (125 mg, 0,939 mmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se trató con etiniltrimetilsilano (275 mg, 2,81 mmoles), seguido de DIEA (0,3 mL). Después de agitar 2 h a 25 °C, la reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío para proporcionar **F-4** (250 mg, bruto) como un sólido amarillo claro.

10 Etapa 2. A una mezcla de **F-4** (250 mg, 601 μ moles) en acetonitrilo (6 mL) y EtOH (3 mL) se añadió CsF (100 mg, 661 μ moles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para rendir el producto bruto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μ m, gradiente: 65-95 % de B (A = HCl al 0,05 %-ACN, B = acetonitrilo), velocidad de flujo: 30 mL/min) para rendir **9** (42,1 mg, 20 %) como un sólido blanquecino.

15 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,79 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,21-2,20 (m, 3H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 5H), 1,23 (s, 3H), 1,19-1,10 (m, 6H), 0,81-0,65 (m, 2H), 0,59 (s, 3H).

20 LCMS $R_t = 2,071$ min en 3 min de cromatografía, 30-90AB, MS ESI calc. para $C_{22}H_{34}NO_2$ $[M + H]^+$ 344,25, encontrado 344,2.

Ejemplo 8. Síntesis del compuesto 10.



25 Etapa 1. A una disolución de **C-3** (260 mg, 0,779 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió piridina (0,3 mL) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (104 mg, 0,779 mmoles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se trató con etiniltrimetilsilano (228 mg, 2,33 mmoles), seguido de DIEA (0,3 mL). Después de agitar 2 h a 25 °C, la reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en vacío para proporcionar **C-4** (250 mg, bruto) como un sólido amarillo claro.

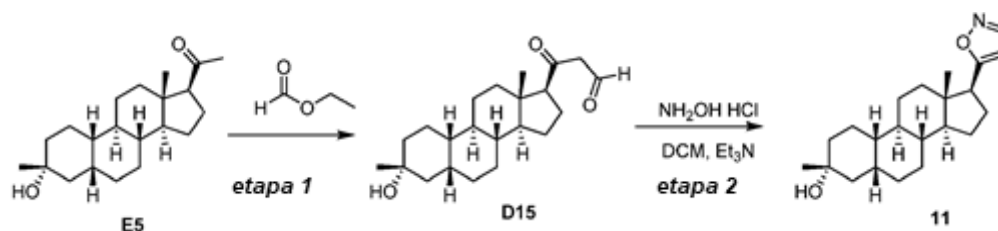
30 Etapa 2. A una mezcla de **C-4** (250 mg, 581 μ moles) en acetonitrilo (6 mL) y EtOH (3 mL) se añadió CsF (97 mg, 639 μ moles) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para rendir un producto bruto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*30 μ m*4 μ m, gradiente: 65-95 % de B (A = HCl al 0,05 %-ACN, B = acetonitrilo), velocidad de flujo: 30 mL/min) para rendir **10** (15,1 mg, 7 %) como un sólido blanquecino.

35 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 2,78 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,23-1,73 (m, 8H), 1,55-1,40 (m, 7H), 1,39-1,14 (m, 10H), 1,08 (td, $J = 14,4, 3,5$ Hz, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).

LCMS $R_t = 1,980$ min en 3 min de cromatografía, 30-90AB, MS ESI calc. para $C_{23}H_{36}NO_2$ $[M + H]^+$ 358,27, encontrado

358,3.

Ejemplo 9. Síntesis del compuesto 11.



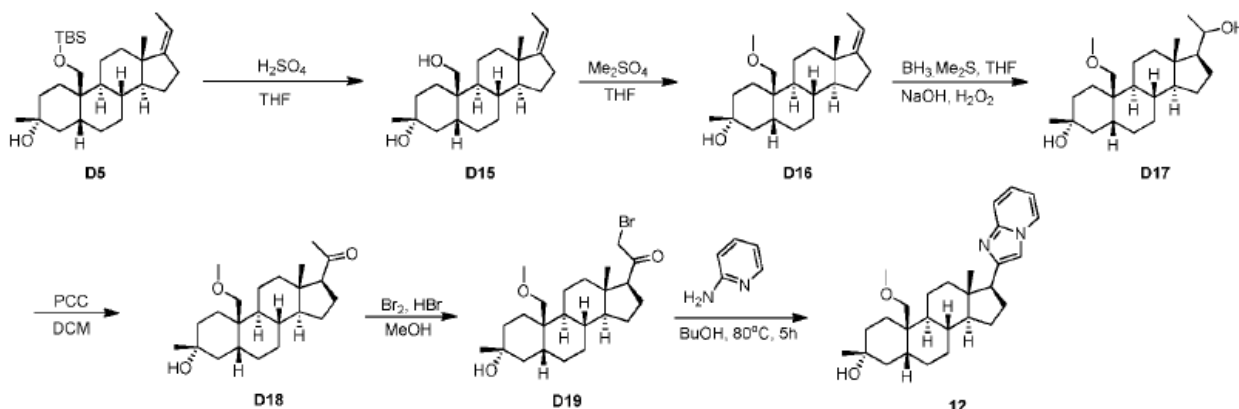
5 Etapa 1. A una disolución de **E-5** (CAS 162882-77-1; 0,4 g, 1,25 mmoles) en formato de etilo (10 mL) se añadió NaOMe (337 mg, 6,25 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. La disolución de reacción se concentró para proporcionar un residuo (400 mg, bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa 2. A una disolución de **D-15** (0,4 g, 1,15 mmoles) en EtOH (5 mL) y H_2O (2 mL) se añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (240 mg, 3,44 mmoles) y AcOH (2 mL). La disolución de reacción se agitó a 15 °C durante 10 min y se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **11** (107 mg, 27 %) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,10-0,85 (m, 27H), 0,52 (s, 3H).

LCMS Rt = 1,355 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}$ [$\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$] $^+$ 326, encontrado 326.

15 Ejemplo 10. Síntesis del compuesto 12.



20 Etapa 1. A una disolución de **D-5** (16 g, 35,8 mmoles) en THF (150 mL) se añadió ácido sulfúrico acuoso (2 M, 71,5 mL, 143 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso (250 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 3:1) para proporcionar **D-15** (9,5 g, 80 %) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,14-5,07 (m, 1H), 3,92 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,39-2,23 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 5H), 1,54-1,36 (m, 8H), 1,34-1,13 (m, 11H), 0,84 (s, 3H).

25 Etapa 2. A una disolución de **D-15** (5,0 g, 15,0 mmoles) en THF (50 mL) se añadió NaH (1,80 g, 45,0 mmoles, al 60 %) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió Me_2SO_4 (1,87 g, 14,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para rendir **D-16** (3,2 g, 62 %) como un sólido blanquecino.

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,11-5,07 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,32-2,22 (m, 3H), 1,92-1,51 (m, 12H), 1,47-1,19 (m, 14H), 0,85 (s, 3H).

Etapa 3. A una disolución de **D-16** (3,2 g, 9,23 mmoles) en THF (50 mL) se añadió gota a gota $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (9,22 mL, 92,3 mmoles) a 0 °C. La disolución se agitó a 15 °C durante 12 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió muy

lentamente una disolución de NaOH (40 mL). Una vez completada la adición, se añadió lentamente H₂O₂ (30 mL, al 33 %) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 15 °C. La disolución resultante se agitó a 15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico (20 mL, 1M) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). La disolución orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (50 mL), salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 10/1) para rendir **D-17** bruto (2,0 g, 60 %) como un sólido blanquecino.

Etapa 4. A una disolución de **D-17** (2,0 g, 5,48 mmoles) en DCM (30 mL) se añadió PCC (2,34 g, 10,9 mmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h y la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para rendir **D-18** (1,8 g, 91 %) como un sólido amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,13-1,91 (m, 7H), 1,66-1,27 (m, 13H), 1,25-1,18 (m, 9H), 0,59 (s, 3H).

Etapa 5. A una disolución agitada de **D-18** (500 mg, 1,37 mmoles) en MeOH (5 mL) se añadió HBr (68,3 mg, 411 μmoles, al 48 %), después se añadió gota a gota Br₂ (100 μL, 2,05 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 5 h. La mezcla se inactivó mediante NaHCO₃ acuoso saturado y se ajustó a pH = 7, se extrajo con DCM (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se concentró en vacío para proporcionar **D-19** (650 mg) como un sólido amarillo claro.

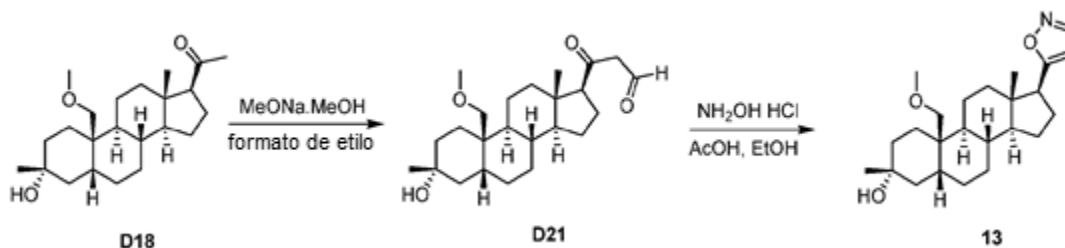
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90-3,89 (m, 2H), 3,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,82-2,81 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,92-1,23 (m, 25H), 0,62 (s, 3H).

Etapa 6. A una disolución de **D-19** (100 mg, 226 μmoles) en *t*-BuOH (3 mL) se añadió piridin-2-amina (25,5 mg, 271 μmoles) y K₂CO₃ (62,4 mg, 452 μmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para rendir **12** (21,5 mg, 22 %) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 (br, 1H), 6,77 (br, 1H), 3,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,96-1,55 (m, 8H), 1,53-1,20 (m, 17H), 0,53 (s, 3H).

LCMS Rt = 0,760 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, MS ESI calc. para C₂₈H₄₁N₂O₂ [M + H]⁺ 437, encontrado 437.

Ejemplo 11. Síntesis del compuesto 13.



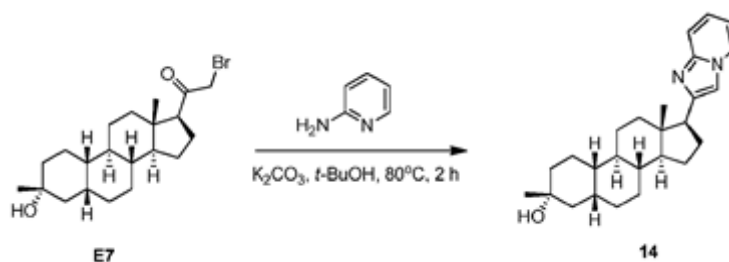
Etapa 1. A una suspensión de **D-18** (100 mg, 275 μmoles) en formato de etilo (5 mL) se añadió NaOMe.MeOH (5 mL, al 25 %) a 15 °C. La reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto bruto **D-21** (300 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2. A una suspensión de **D-21** (100 mg, 256 μmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (21,3 mg, 307 μmoles) en EtOH (5 mL) se añadió AcOH (2 mL), seguido de agua (10 mL) a 15 °C. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el EtOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para rendir **13** (102,7 mg, 50 % en dos etapas) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 5H), 1,85-1,19 (m, 21H), 0,49 (s, 3H).

LCMS Rt = 0,914 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, MS ESI calc. para C₂₄H₃₆NO₂ [M + H-H₂O]⁺ 370, encontrado 370.

Ejemplo 12. Síntesis del compuesto 14.

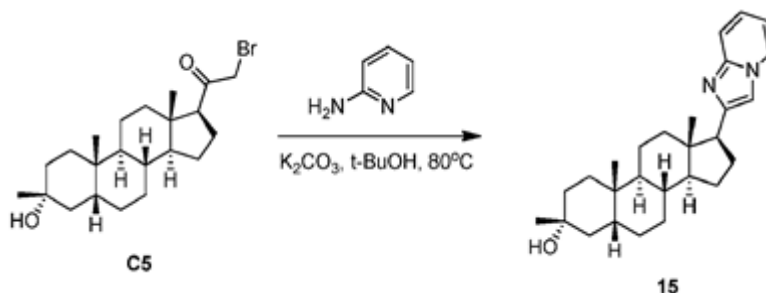


A una disolución de **E-7** (CAS 1430063-93-6; 100 mg, 251 μmoles) en *t*-BuOH (5 mL) se añadió piridin-2-amina (23,6 mg, 251 μmoles) y K_2CO_3 (69,2 mg, 502 μmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para rendir **14** (25,3 mg, 26 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 16,02 (br. s., 1H), 8,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,30 (br. s., 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,48 (br. s., 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 3,05 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 2H), 1,92-0,90 (m, 24H), 0,70-0,59 (m, 3H)

LCMS Rt = 1,507 min en 3 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 393, encontrado 393.

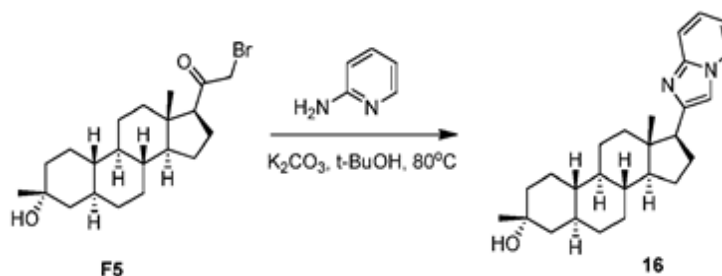
Ejemplo 13. Síntesis del compuesto 15.



A una disolución de **C-5** (100 mg, 243 μmoles) en *t*-BuOH (5 mL) se añadió piridin-2-amina (22,8 mg, 243 μmoles) y K_2CO_3 (67,0 mg, 486 μmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para rendir **15** (16,7 mg, 17 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 16,14 (br. s., 1H), 8,44 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 8,29 (br. s., 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,47 (br. s., 1H), 3,04 (t, $J = 9,03$ Hz, 1H), 2,20 (br. s., 2H), 1,99-1,82 (m, 5H), 1,81-1,42 (m, 12H), 1,25 (s, 3H), 1,24-1,01 (m, 2H), 0,93 (s, 3H), 6,64 (s, 3H).-LCMS Rt = 1,542 min en 3 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 407 encontrado 407.

Ejemplo 14. Síntesis del compuesto 16.

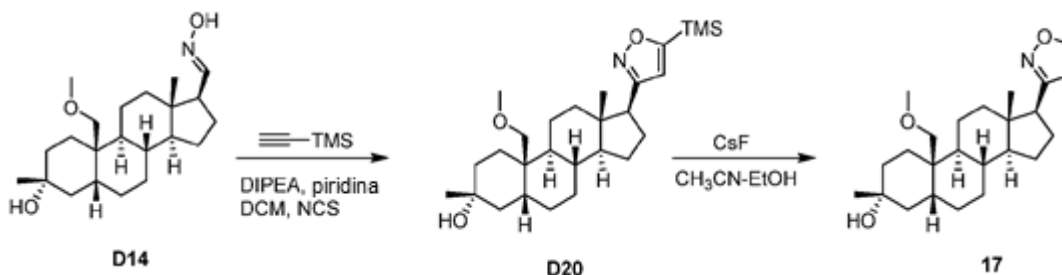


A una disolución de **F-5** (CAS 1430063-60-7; 150 mg, 377 μmoles) en *t*-BuOH (5 mL) se añadió piridin-2-amina (35,4 mg, 377 μmoles) y K_2CO_3 (104 mg, 754 μmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para rendir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **16** (46,2 mg, rendimiento del 31 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 16,05 (br. s., 1H), 8,40-8,35 (m, 2H), 7,69 (br. s., 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,52 (br. s., 1H), 7,26 (br s bajo el pico del cloroformo, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,67-0,68 (m múltiple, 26H aparente), 0,65 (m y s, 4H).LCMS Rt = 1,511 min en 3 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$

393, encontrado 393.

Ejemplo 15. Síntesis del compuesto 17.



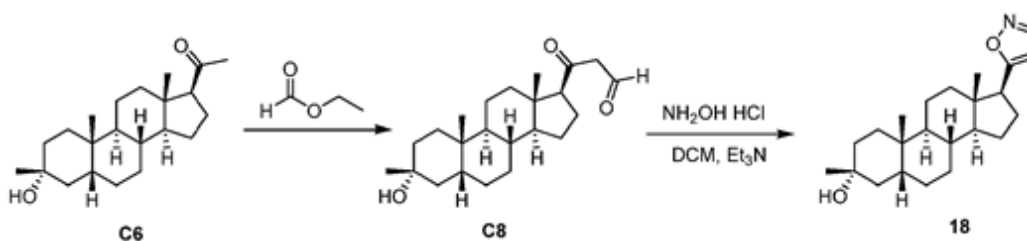
5 Etapa 1. A una disolución de **D-14** (250 mg, 0,69 mmoles) en DCM anhidro (3 mL) se añadió piridina (53 mg, 0,69 mmoles) y NCS (91 mg, 0,69 mmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1,5 h. Se añadieron DIEA (89 mg, 0,69 mmoles) y etiniltrimetilsilano (202 mg, 2,06 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 15 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar **D-15** (130 mg, impuro) como un sólido blanquecino.

10 Etapa 2. A una disolución de **D-20** (130 mg, 0,28 mmoles) en MeCN anhidro (2 mL) y EtOH (1 mL) se añadió CsF (47 mg, 0,31 mmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 15 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (aditivo NH₄HCO₃ al 0,5 %) para proporcionar **17** (36 mg, 33 %) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,76 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,22-1,88 (m, 4H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,67 - 1,40 (m, 9H), 1,35 - 1,07 (m, 10H), 0,54 (s, 3H).

20 LCMS Rt = 0,914 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95 AB, pureza del 97 %, MS ESI calc. para C₂₄H₃₆NO₂ [M + H₂O]⁺ 370, encontrado 370

Ejemplo 16. Síntesis del compuesto 18.



25 Etapa 1. A una disolución de C-6 (580 mg, 1,74 mmoles) en formato de etilo (50 mL, 618 mmoles) se añadió CH₃ONa (282 mg, 5,22 mmoles) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La disolución de reacción se concentró en vacío y al residuo se le añadió formato de etilo (20 mL, 247,2 mmoles) y CH₃ONa (640 mg, 11,85 mmoles) a 25 °C. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La disolución de reacción se concentró en vacío para proporcionar **C-8** bruto (600 mg, en bruto), que se usó para la siguiente etapa directamente sin más purificación.

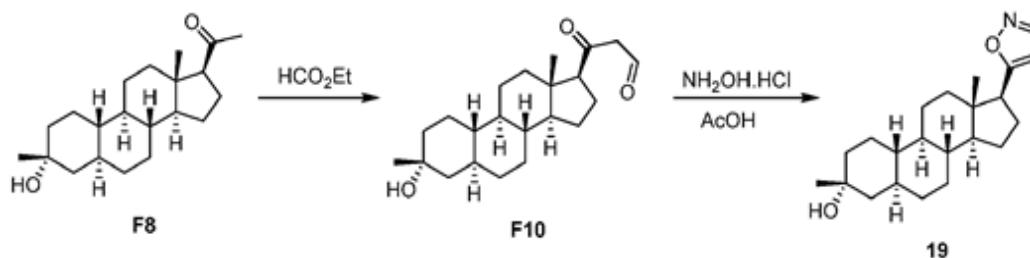
LCMS Rt = 1,278 min en 2 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para C₂₃H₃₇O₃ [M + H]⁺ 361, encontrado 361.

30 Etapa 2. A una disolución de **C-8** (600 mg, 1,66 mmoles) en EtOH (20 mL) y H₂O (2 mL) se añadió hidroxilamina (345 mg, 4,97 mmoles) y AcOH (3 mL). La disolución de reacción se agitó a 15 °C durante 1 h y después se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa y después se purificó mediante SFC para proporcionar 18 (17 mg, 3 %) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,00-5,90 (m, 1H), 2,80 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,16-0,76 (m, 29H), 0,50 (s, 3H).

35 LCMS Rt = 0,979 min en 1,5 min de cromatografía, 5-95AB, MS ESI calc. para C₂₃H₃₄NO [M + H-H₂O]⁺ 340, encontrado 340.

Ejemplo 17. Síntesis del compuesto 19.



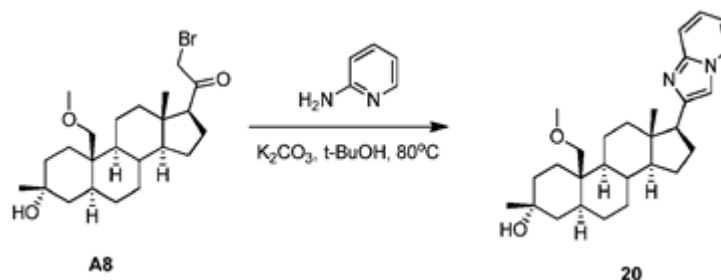
5 Etapa 1. A una disolución de **F-8** (250 mg, 0,784 mmoles) en HCO₂Et (4 mL), se añadió NaOMe (211 mg, 3,92 mmoles) a 50 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto bruto **F-10** (800 mg, bruto) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2. A una suspensión de **F-10** (800 mg, 2,30 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (175 mg, 2,53 mmoles) en EtOH (2 mL) se añadió AcOH (5 mL), seguido de agua (8 mL). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido blanquecino, que se purificó mediante HPLC preparativa para rendir **19** (60 mg, 8 %) como un sólido blanquecino.

10 ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,80 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,06-2,01 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,41-1,29 (m, 4H), 1,28-1,01 (m, 7H), 0,71-0,68 (m, 2H), 0,53 (s, 3H).

LCMS R_t = 1,350 min en 2 min de cromatografía, 10-80 AB, MS ESI calc. para C₂₂H₃₄NO₂ [M + H]⁺ 344, encontrado 344.

15 Ejemplo 18. Síntesis del compuesto 20.



20 A una disolución de A-8 (300 mg, 679 μmoles) en t-BuOH (5 mL) se añadió piridin-2-amina (63,9 mg, 679 μmoles) y K₂CO₃ (186 mg, 1,35 mmoles) a 15 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se filtró, el filtrado se concentró para obtener el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para rendir 20 (26 mg, 8 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 (d, J = 6,52 Hz, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (br. s., 1H), 6,74 (br. s., 1H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,86 (t, J = 9,79 Hz, 1H), 2,25-1,99 (m, 4H), 1,90-0,82 (m, 22H), 0,57 (s, 3H).

25 LCMS R_t = 1,518 min en 3 min de cromatografía, 10-80AB, MS ESI calc. para C₂₈H₄₁N₂O₂ [M + H]⁺ 437, encontrado 437.

Métodos de ensayo

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden evaluarse usando diversos ensayos; cuyos ejemplos se describen a continuación.

Inhibición de la unión de TBPS por esteroides

30 Se han descrito ensayos de unión de TBPS usando membranas corticales de cerebro de rata en presencia de GABA 5 μM (Gee et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 241, 346-353; Hawkinson et al., Mol. Pharmacol. 1994, 46, 977-985; Lewin, A.H et al., Mol. Pharmacol. 1989, 35, 189-194).

35 Brevemente, las cortezas se retiran rápidamente después de la decapitación de ratas Sprague-Dawley anestesiadas con dióxido de carbono (200-250 g). Las cortezas se homogeneizan en 10 volúmenes de sacarosa 0,32 M enfiada en hielo usando un homogeneizador de vidrio/teflón y se centrifugan a 1.500 x g durante 10 min a 4 °C. Los sobrenadantes resultantes se centrifugan a 10.000 x g durante 20 min a 4 °C para obtener los sedimentos P2. Los sedimentos P2 se resuspenden en tampón de NaCl 200 mM/fosfato de Na-K 50 mM pH 7,4 y se centrifugan a 10.000 x g durante 10 min

5 a 4 °C. Este procedimiento de lavado se repite dos veces y los sedimentos se resuspenden en 10 volúmenes de tampón. Se incuban partes alícuotas (100 µL) de las suspensiones de membrana con [³⁵S]-TBPS 3 nM y partes alícuotas de 5 µL del fármaco de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) (al 0,5 % final) en presencia de GABA 5 µM. La incubación se lleva a un volumen final de 1,0 mL con tampón. La unión inespecífica se determina en presencia de TBPS 2 µM no marcado y varía del 15 al 25 %. Después de una incubación de 90 min a temperatura ambiente, los ensayos se terminan mediante filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell No. 32) usando un recolector de células (Brandel) y se lavan tres veces con tampón enfriado en hielo. La radiactividad unida a los filtros se mide mediante espectrometría de centelleo líquido. Se realiza el ajuste de la curva no lineal de los datos globales para cada fármaco promediado para cada concentración usando Prism (GraphPad). Los datos se ajustan a un modelo de inhibición parcial en lugar de total si la suma de cuadrados es significativamente menor mediante la prueba F. De manera similar, los datos se ajustan a un modelo de inhibición de dos componentes en lugar de un componente si la suma de los cuadrados es significativamente menor mediante la prueba F. La concentración de compuesto de ensayo que produce un 50 % de inhibición (CI₅₀) de la unión específica y el grado máximo de inhibición (I_{máx}) se determinan para los experimentos individuales con el mismo modelo usado para los datos globales y después se calculan las medias + SEM de los experimentos individuales. La picrotoxina sirve como control positivo para estos estudios, ya que se ha demostrado que inhibe fuertemente la unión de TBPS.

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

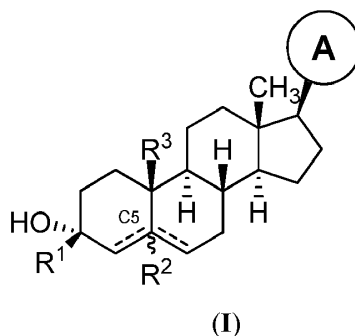
20 Para la Tabla 1, "A" indica una CI₅₀ < 20 nM, "B" indica una CI₅₀ de 20 nM a 200 nM, "C" indica una CI₅₀ > 200 nM a 500 nM y "D" indica una CI₅₀ > 500 nM.

Tabla 1.

Compuesto	Desplazamiento del radioligando 35S-TBPS (CI50)
1	B
2	A
3	C
4	B
5	B
6	B
7	B
8	C
9	C
10	B
11	B
12	D
13	B
14	D
15	D
16	D
17	B
18	B
19	D
20	D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en donde:

el Anillo A es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

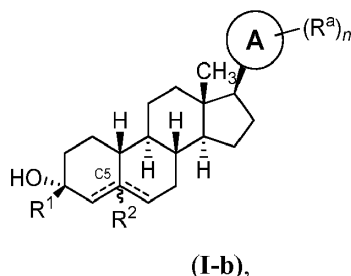
R² está ausente o es hidrógeno;

10 R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆;

----- representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un ----- es un enlace doble, el otro ----- es un enlace sencillo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de:

i) un compuesto de Fórmula (I-b):



15

en donde:

el Anillo A es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R² está ausente o es hidrógeno;

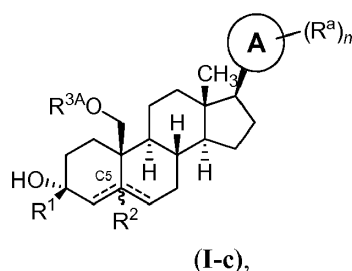
20 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R^a es halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)NR^BR^C, -S(O)₂R^D, o -OR^Y, en donde R^Y es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)NR^BR^C, o -S(O)₂R^D;

R^A es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

25 cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, o tomados junto con el átomo al que están unidos forman un anillo, p. ej., un anillo de 3-7 miembros, p. ej., un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, p. ej., un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y R^D es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y

ii) un compuesto de Fórmula (I-c):



en donde:

el Anillo A es un anillo o heteroarillo opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

5 R² está ausente o es hidrógeno;

en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarillo o carbociclilo C₃₋₆;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

10 R^a es halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarillo, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)NR^BR^C, -S(O)₂R^D, o -OR^Y, en donde R^Y es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarillo, -C(O)R^A, -C(O)OR^A, -C(O)NR^BR^C, -S(O)₂R^D;

R^A es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarillo;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarillo o, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo, p. ej., un anillo de 3-7 miembros, p. ej., un anillo de 5-7 miembros; un anillo que contiene al menos un heteroátomo, p. ej., un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

15 R^D es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarillo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde A es un anillo de 5-7 miembros, por ejemplo, en donde A es monocíclico o bicíclico.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde A es monocíclico o bicíclico y contiene al menos un átomo de nitrógeno o dos átomos de nitrógeno.

20 5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde

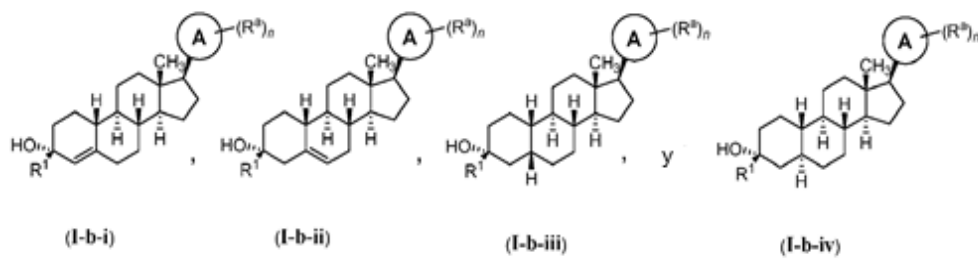
i) A es un anillo de 5 miembros, por ejemplo, en donde A es oxazol, pirazol o tiazol; o

ii) A es un anillo de 6 miembros, por ejemplo, en donde A se selecciona de un anillo arilo, por ejemplo, fenilo, y un anillo heteroarillo, por ejemplo, piridina o pirimidina.

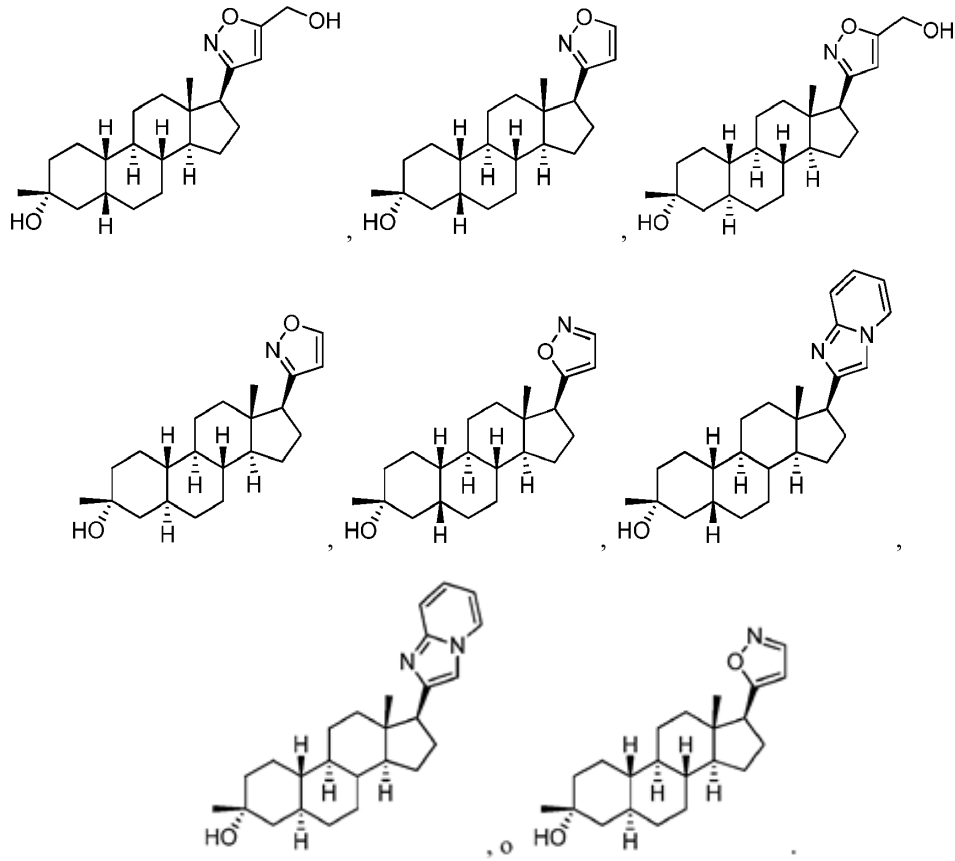
6. El compuesto de la reivindicación 2, en donde n es 0 o 1, o en donde n es 1 y R^a es alquilo.

25 7. El compuesto de la reivindicación 2, que se selecciona de:

i) un compuesto de Fórmula (I-b) seleccionado de los compuestos de Fórmula (I-b-i), (I-b-ii), (I-b-iii), y (I-b-iv):

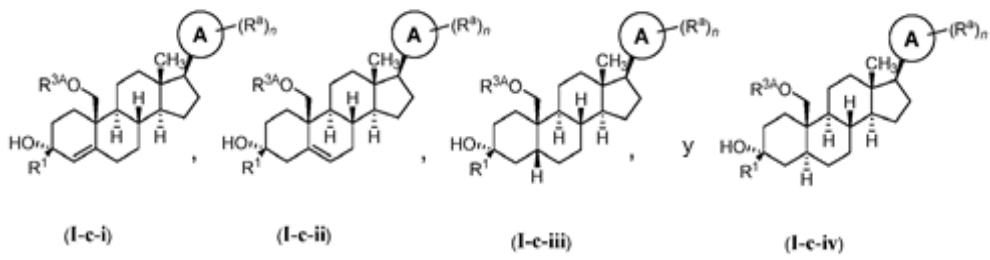


ii) un compuesto de Fórmula (I-b) seleccionado de:

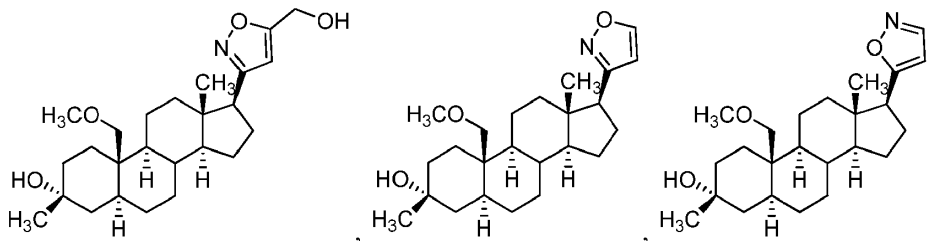


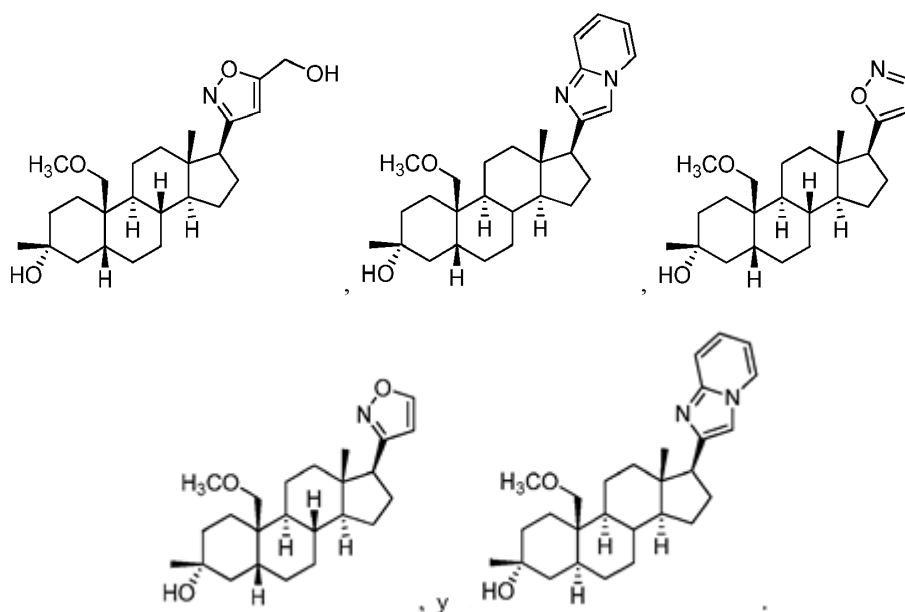
8. El compuesto de la reivindicación 2, que se selecciona de:

5 i) un compuesto de Fórmula (I-c) seleccionado de los compuestos de Fórmula (I-c-i), (I-c-ii), (I-c-iii), o (I-c-iv):



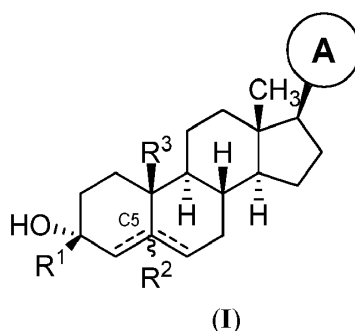
ii) un compuesto de Fórmula (I-c) seleccionado de:





9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 10. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

el Anillo A es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R² está ausente o es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆;

15 --- representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace sencillo;

para su uso en un método seleccionado de:

i) un método para inducir sedación y/o anestesia en un sujeto;

ii) un método para tratar la convulsión en un sujeto;

iii) un método para tratar la epilepsia en un sujeto;

20 iv) un método para tratar el estado epiléptico (EE) en un sujeto que lo necesite, por ejemplo, en donde el estado epiléptico es un estado epiléptico convulsivo; p. ej., estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; o estado epiléptico no convulsivo, p. ej., estado epiléptico

generalizado, estado epiléptico parcial complejo;

v) un método para tratar un trastorno relacionado con la función de GABA; en un sujeto que lo necesite;

5 vi) un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesite, por ejemplo, en donde el trastorno relacionado con el SNC es un trastorno del sueño, un trastorno del estado de ánimo; p. ej., depresión, por ejemplo, depresión postparto; un trastorno del espectro de la esquizofrenia, un trastorno convulsivo, un trastorno de la memoria y/o cognición, un trastorno del movimiento; p. ej., temblor, por ejemplo, temblor esencial; un trastorno de ansiedad, un trastorno de la personalidad, un trastorno del espectro autista, dolor, lesión cerebral traumática, una enfermedad vascular, un trastorno por abuso de sustancias y/o síndrome de abstinencia, o acúfenos;

10 vii) un método para tratar a un sujeto humano que padece de depresión; p. ej., depresión postparto o depresión postparto severa;

viii) un método para tratar a un sujeto humano que padece de temblor, por ejemplo, temblor esencial,

en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

15 11. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el método es un método para inducir sedación y/o anestesia, y en donde el sujeto experimenta sedación y/o anestesia en las dos horas posteriores a la administración, o en donde el sujeto experimenta sedación y/o anestesia en la hora posterior a la administración, o en donde el sujeto experimenta sedación y/o anestesia instantáneamente.

12. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el método es un método para inducir sedación y/o anestesia, y en donde el compuesto se administra mediante administración intravenosa o en donde el compuesto se administra de forma crónica.

20 13. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el método es un método para inducir sedación y/o anestesia, y en donde el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

14. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el método es un método para inducir sedación y/o anestesia, y en donde el compuesto se administra en combinación con otro agente terapéutico.

25 15. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el método es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC, y en donde el compuesto se administra por vía oral o intramuscular.

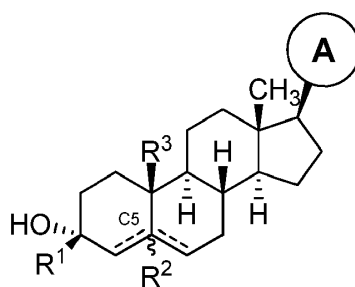
16. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el método es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC, y en donde el sujeto es un sujeto con síndrome de Rett, síndrome del X frágil o síndrome de Angelman.

30 17. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el método es un método para tratar a un sujeto humano que padece de depresión o un método para tratar a un sujeto humano que padece de temblor, y en donde la administración se realiza por vía oral, parenteral o intravenosa, por ejemplo, por infusión intravenosa continua.

18. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el método es un método para tratar la depresión, y en donde el sujeto es una mujer, y/o un adulto, por ejemplo, de 18 a 45 años de edad.

35 19. El compuesto para su uso según la reivindicación 18, en donde el sujeto ha experimentado un episodio depresivo mayor en el período postparto, por ejemplo, en donde el período comienza dentro de las primeras 4 semanas después del parto de un bebé.

20. Un kit que comprende una composición sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

40 en donde:

el Anillo A es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹ es alquilo C₁₋₃ no sustituido;

R² está ausente o es hidrógeno;

5 R³ es hidrógeno o -CH₂OR^{3A}, en donde R^{3A} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo o carbociclilo C₃₋₆;

==== representa un enlace sencillo o doble, en donde cuando un ==== es un enlace doble, el otro ==== es un enlace sencillo.