



No. 13-240105- -00000-0000

Fecha: 2013-10-09 14:22:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292 294

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS C4-MONOMETIL TRITERPENOIDES Y SUS MÉTODOS DE USO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07J 63/00

71. SOLICITANTE: REATA PHARMACEUTICALS, INC

DOMICILIO: Texas, Estados Unidos de América

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-240105- -00000-0000 Fecha: 2013-10-09 14:22:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 292 294
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/US2012/028569 Fecha 09 de Marzo de 2012			
Publicación Internacional No. WO 2012/125488 A1 Fecha 21 de Junio de 2012			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS C4-MONOMETIL TRITERPENOIDES Y SUS MÉTODOS DE USO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07J 63/00		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
REATA PHARMACEUTICALS, INC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 2801 Gateway Drive, Suite 150 Irving, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Texas 75063-2648, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ANDERSON,		Eric	Estadounidense
2. JIANG,		Xin	Chino
3. VISNICK,		Melean	Estadounidense
4. BENDER,		Christopher, F.	Estadounidense
5. LIU,		Xiaofeng	Chino
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
1. C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150,		Irving,	Texas 75063 -2648,
2. C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150,		Irving,	Texas 75063 -2648,
3. C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150,		Irving,	Texas 75063 -2648,
4. C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150,		Irving,	Texas 75063 -2648,
5. C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150,		Irving,	Texas 75063 -2648,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	61/452.017
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/03/11

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-099848// 13-101198	Fecha 03/10/2013 08/10/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 257 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 84 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

DERIVADOS C4-MONOMETIL TRITERPENOIDES Y SUS MÉTODOS DE USO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. 61/452017, presentada el 11 de marzo de 2011, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad a la presente a modo de referencia.

I. Campo de la invención

La presente invención se relaciona en general con los campos de la biología y la medicina. Más particularmente, se refiere a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como aquellas asociadas con estrés oxidativo e inflamación.

II. Descripción de la técnica relacionada

Las actividades antiinflamatoria y antiproliferativa del triterpenoide de origen natural, ácido oleanólico, han sido mejoradas por modificaciones químicas. Por ejemplo, se han desarrollado el ácido 2-ciano-3,12-diooxooleana-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO) y compuestos relacionados (Honda *et al.*, 1997; Honda *et al.*, 1998; Honda *et al.*, 1999; Honda *et al.*, 2000a; Honda *et al.*, 2000b; Honda, *et al.*, 2002; Suh *et al.* 1998; Suh *et al.*, 1999; Place *et al.*, 2003; Liby *et al.*, 2005). El metil éster, bardoxolona metilo (CDDO-Me), se está evaluando actualmente en la fase III de ensayos clínicos para el tratamiento de nefropatía diabética y enfermedad renal crónica.

También se ha encontrado que los análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de procesos inflamatorios celulares, tal como la inducción de IFN- γ de óxido nítrico sintasa (iNOS) y de COX-2 en

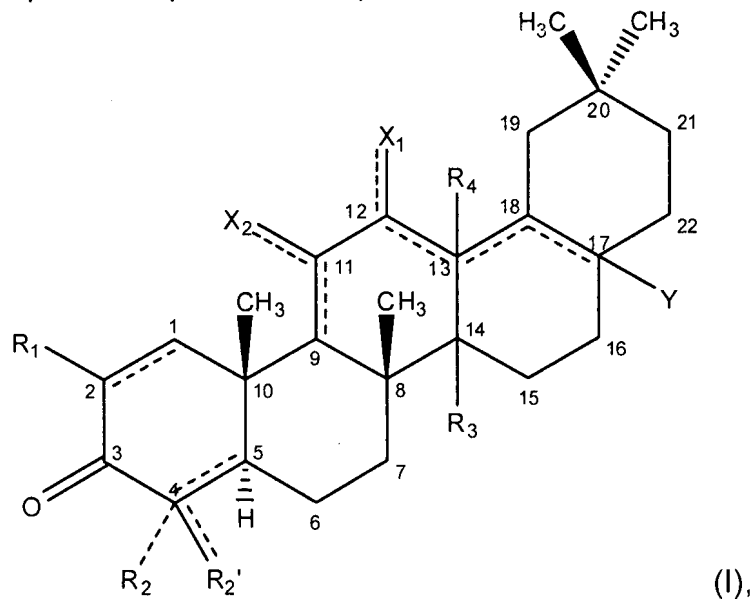
macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002), todos los cuales se incorporan a la presente a modo de referencia. Los derivados sintéticos de otro triterpenoide, ácido betulínico, también han mostrado que inhiben los procesos inflamatorios celulares, a pesar de que estos compuestos se han caracterizado menos extensamente (Honda *et al.*, 2006). La farmacología de estas moléculas triterpenoides sintéticas es compleja. Los compuestos derivados del ácido oleanólico han mostrado que afectan la función de múltiples blancos proteicos y de este modo modulan la actividad de varias vías de señalización celular importantes relacionadas con el estrés oxidativo, control del ciclo celular, e inflamación (*por ejemplo*, Dinkova-Kostova *et al.*, 2005; Ahmad *et al.*, 2006; Ahmad *et al.*, 2008; Liby *et al.*, 2007a). Los derivados del ácido betulínico, aunque han mostrado propiedades antiinflamatorias comparables, también parece que tienen diferencias significativas en su farmacología en comparación con compuestos derivados de OA (Liby *et al.*, 2007b). Dado que los perfiles de actividad biológica de los derivados triterpenoides conocidos varía, y en vista de la amplia variedad de enfermedades que se pueden tratar o prevenir con compuestos que tienen efectos antioxidantes e antiinflamatorios potentes, y el alto grado de necesidades médicas insatisfechas representados en esta variedad de enfermedades, es deseable sintetizar nuevos compuestos con estructuras diversas que pueden tener perfiles de actividad biológica mejorados para el tratamiento de una o más indicaciones.

resumen de la invención

La presente divulgación provee nuevos derivados triterpenoides sintéticos, que tienen propiedades anti-inflamatorias y/o antioxidantes,

composiciones farmacéuticas y métodos para su elaboración y también métodos para su uso.

En un aspecto, se proveen compuestos de la fórmula:



donde:

X₁ y X₂ son en forma independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, amino o oxo, con la condición de que X₁ no es oxo cuando los átomos de carbono 12 y 13 están conectados entre sí con una unión doble, además con la condición de que X₂ no es oxo cuando los átomos de carbono 9 y 11 están conectados entre sí con una unión doble;

R₁ es -H, -CN, halo, -CF₃, o -C(O)R_a, donde R_a es -OH, alcoxi_(C1-4), -NH₂, alquilamino_(C1-4), o -NH-S(O)₂-alquilo_(C1-4);

R₂ es hidrógeno o R₂ se encuentra ausente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble;

R₂' es hidrógeno, =CH₂, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido;

R₃ y R₄ son en forma independiente entre sí hidrógeno, hidroxilo, metilo o como se define más adelante cuando cualquiera de estos grupos

se toma junto con el grupo R_c ; y

Y es:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ o $-NCO$;

alquilo_(C≤8), alquenoilo_(C≤8), alquinoilo_(C≤8), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12),
heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤12), alcoxi_(C≤8),
ariloxi_(C≤12), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
alquenoilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8),
alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), o versiones
sustituidas de cualquiera de estos grupos;

$-alcanodiil_{(C≤8)}-R_b$, $-alquenoildiil_{(C≤8)}-R_b$, o una versión sustituida
de cualquiera de estos grupos, donde R_b es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

heteroarilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alquenoiloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),
aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),
alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
alquenoilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8),
heteroarilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8),
amido_(C≤8), $-OC(O)NH-alquilo_{(C≤8)}$,
 $-OC(O)CH_2NHC(O)O-t-butilo$, $-OCH_2-alquiltio_{(C≤8)}$,
o una versión sustituida de cualquiera de estos
grupos;

$-(CH_2)_mC(O)R_c$, donde m es 0–6 y R_c es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, $-NHOH$, , o tio;

o

alquilo_(C≤8), alquenoilo_(C≤8), alquinoilo_(C≤8), arilo_(C≤8),

aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8),
 alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8),
 heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),
 dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),
 alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-alcoxi_(C≤8),
 -NH-heterocicloalquilo_(C≤8),
 -NHC(NO₂)-alquilo_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_c y R₃, tomados juntos, son -O- o -NR_d-, donde R_d es
 hidrógeno o alquilo_(C≤4); o

R_c y R₄, tomados juntos, son -O- o -NR_d-, donde R_d es
 hidrógeno o alquilo_(C≤4); o

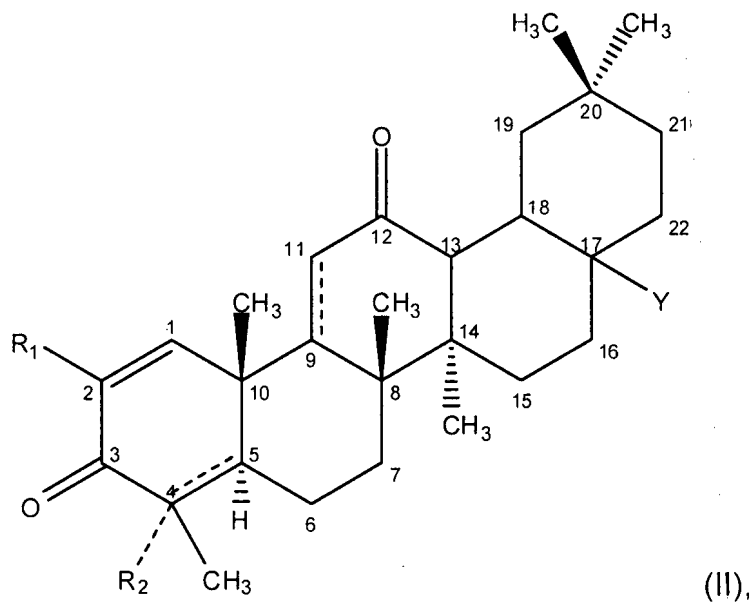
-NHC(O)R_e, donde R_e es:

hidrógeno, hidroxilo, amino; o

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
 aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8),
 alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8),
 aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
 arilamino_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera
 de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de los mismos.

En algunas formas de realización, los compuestos se definen
 adicionalmente por medio de la fórmula:



donde:

R_1 es $-H$, $-CN$, halo, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, donde R_a es $-OH$, alcoxi $_{(C1-4)}$, $-NH_2$, alquilamino $_{(C1-4)}$, o $-NH-S(O)_2$ -alquilo $_{(C1-4)}$;

R_2 es hidrógeno o R_2 se encuentra ausente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble; y

Y es:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ o $-NCO$;

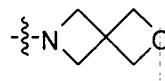
alquilo $_{(C\leq 8)}$, alquenilo $_{(C\leq 8)}$, alquinilo $_{(C\leq 8)}$, arilo $_{(C\leq 12)}$, aralquilo $_{(C\leq 12)}$, heteroarilo $_{(C\leq 8)}$, heterocicloalquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, ariloxi $_{(C\leq 12)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilamino $_{(C\leq 8)}$, dialquilamino $_{(C\leq 8)}$, alquenilamino $_{(C\leq 8)}$, arilamino $_{(C\leq 8)}$, aralquilamino $_{(C\leq 8)}$, alquiltio $_{(C\leq 8)}$, aciltio $_{(C\leq 8)}$, alquilsulfonilamino $_{(C\leq 8)}$, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

$-alcanodiil_{(C\leq 8)}-R_b$, $-alquenodiil_{(C\leq 8)}-R_b$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R_b es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

heteroarilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),
 aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),
 alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
 alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8),
 heteroarilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8),
 amido_(C≤8), -OC(O)NH-alquilo_(C≤8),
 -OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-butilo, -OCH₂-alquiltio_(C≤8),
 o una versión sustituida de cualquiera de estos
 grupos;

-(CH₂)_mC(O)R_c, donde m es 0-6 y R_c es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, -NHOH, , o tio;
 o

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
 aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8),
 alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8),
 heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),
 dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),
 alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-alcoxi_(C≤8),
 -NH-heterocicloalquilo_(C≤8),
 -NHC(NOH)-alquilo_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una
 versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

-NHC(O)R_e, donde R_e es:

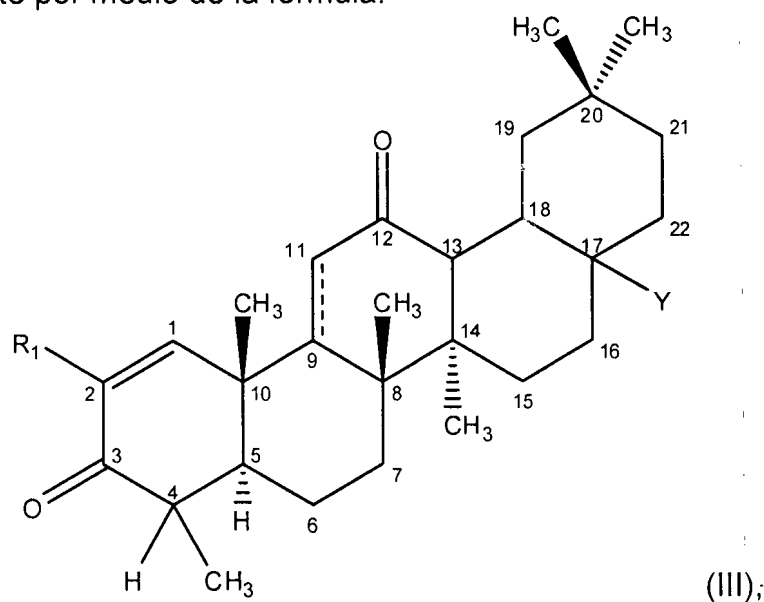
hidrógeno, hidroxilo, amino; o

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
 aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8),

alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8),
 aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
 arilamino_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera
 de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de los mismos.

En algunas formas de realización, los compuestos se definen
 adicionalmente por medio de la fórmula:



donde:

R₁ es -H, -CN, halo, -CF₃, o -C(O)R_a, donde R_a es -OH, alcoxi_(C1-4),
 -NH₂, alquilamino_(C1-4), o -NH-S(O)₂-alquilo_(C1-4); y

Y es:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ o -NCO;

alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12),
 heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤12), alcoxi_(C≤8),
 ariloxi_(C≤12), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
 alquenoilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8),

alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

–alcanodiil_(C≤8)–R_b, –alquenodiil_(C≤8)–R_b, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R_b es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

heteroarilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),

aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),

alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),

alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8),

heteroarilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8),

amido_(C≤8), –OC(O)NH–alquilo_(C≤8),

–OC(O)CH₂NHC(O)O–*t*-butilo, –OCH₂–alquiltio_(C≤8),

o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

–(CH₂)_mC(O)R_c, donde m es 0–6 y R_c es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, –NHOH, , o tio;

o

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),

aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8),

alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8),

heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),

dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),

alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), –NH–alcoxi_(C≤8),

–NH–heterocicloalquilo_(C≤8), –NHC(NO₂)–

alquilo_(C≤8), –NH–amido_(C≤8), o una versión sustituida

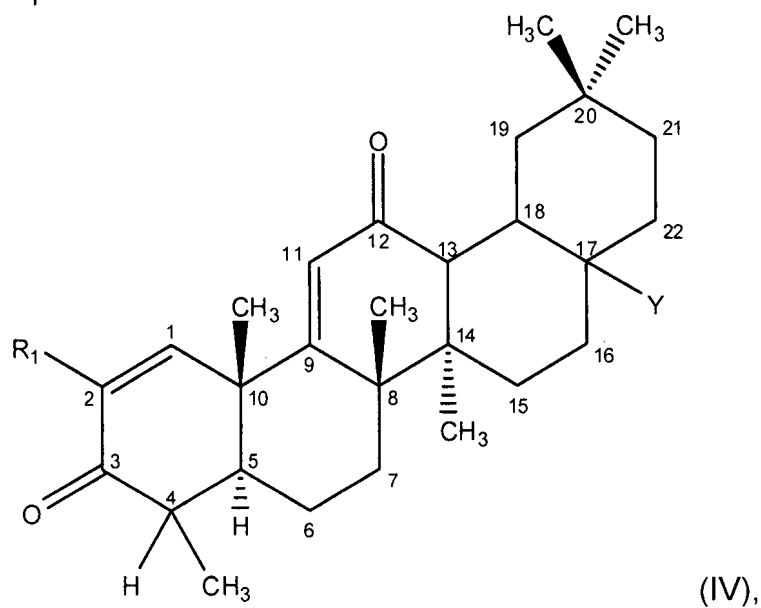
de cualquiera de estos grupos; o
 $-\text{NHC(O)}\text{R}_e$, donde R_e es:

hidrógeno, hidroxilo, amino; o

alquilo $_{(\text{C}\leq 8)}$, alquenilo $_{(\text{C}\leq 8)}$, alquinilo $_{(\text{C}\leq 8)}$, arilo $_{(\text{C}\leq 8)}$,
 aralquilo $_{(\text{C}\leq 8)}$, heteroarilo $_{(\text{C}\leq 8)}$, heterocicloalquilo $_{(\text{C}\leq 8)}$,
 alcoxi $_{(\text{C}\leq 8)}$, ariloxi $_{(\text{C}\leq 8)}$, aralcoxi $_{(\text{C}\leq 8)}$, heteroariloxi $_{(\text{C}\leq 8)}$,
 aciloxi $_{(\text{C}\leq 8)}$, alquilamino $_{(\text{C}\leq 8)}$, dialquilamino $_{(\text{C}\leq 8)}$,
 arilamino $_{(\text{C}\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera
 de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de los mismos.

En algunas formas de realización, los compuestos se definen
 adicionalmente por medio de la fórmula:



donde:

R_1 es $-\text{H}$, $-\text{CN}$, halo, $-\text{CF}_3$, o $-\text{C(O)}\text{R}_a$, donde R_a es $-\text{OH}$, alcoxi $_{(\text{C}1-4)}$,
 $-\text{NH}_2$, alquilamino $_{(\text{C}1-4)}$, o $-\text{NH}-\text{S(O)}_2-\text{alquilo}_{(\text{C}1-4)}$; y

Y es:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ o -NCO;

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12),
heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤12), alcoxi_(C≤8),
ariloxi_(C≤12), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8),
amido_(C≤8), alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), o
versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

-alcanodiil_(C≤8)-R_b, -alquenodiil_(C≤8)-R_b, o una versión sustituida
de cualquiera de estos grupos, donde R_b es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

heteroarilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),
aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),
alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8),
heteroarilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8),
amido_(C≤8), -OC(O)NH-alquilo_(C≤8),
-OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-butilo, -OCH₂-alquiltio_(C≤8),
o una versión sustituida de cualquiera de estos
grupos;

-(CH₂)_mC(O)R_c, donde m es 0-6 y R_c es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, -NHOH, , o tio;

o

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8),
alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8),

heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),
dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),
alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-alcoxi_(C≤8),
-NH-heterocicloalquilo_(C≤8),
-NHC(NO₂)-alquilo_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una
versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o
-NHC(O)R_e, donde R_e es:

hidrógeno, hidroxilo, amino; o

alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8),
aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8),
alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8),
aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
arilamino_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera
de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de los mismos.

En algunas formas de realización, en los compuestos el enlace entre los átomos de carbono 1 y 2 es una unión doble. En algunas formas de realización, el enlace entre los átomos de carbono 1 y 2 es una unión simple. En algunas formas de realización, el enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 es una unión simple. En algunas formas de realización, el enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 es una unión doble. En algunas formas de realización, el enlace entre los átomos de carbono 9 y 11 es una unión doble.

En algunas formas de realización, el enlace entre los átomos de carbono 9 y 11 es una unión simple.

En algunas formas de realización, X₁ es oxo. En algunas formas de

realización, X_1 es hidrógeno. En algunas formas de realización, X_1 es hidroxilo. En algunas formas de realización, X_2 es oxo. En algunas formas de realización, X_2 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R_1 es $-\text{CN}$. En algunas formas de realización, R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, donde R_a es $-\text{OH}$, alcoxi_(C1-4), $-\text{NH}_2$, alquilamino_(C1-4), o $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo_(C1-4). En algunas formas de realización, R_a es $-\text{OH}$. En algunas formas de realización, R_a es alcoxi_(C1-4). En algunas formas de realización, R_a es metoxi. En algunas formas de realización, R_a es $-\text{NH}_2$. En algunas formas de realización, R_1 es $-\text{H}$. En algunas formas de realización, R_1 es halo. En algunas formas de realización, R_1 es yodo.

En algunas formas de realización, R_2 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_2 se encuentra ausente. En algunas formas de realización, R_2' es alquilo_(C≤8). En algunas formas de realización, R_2' es metilo. En algunas formas de realización, R_2' es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_2' es $=\text{CH}_2$.

En algunas formas de realización, R_3 es metilo. En algunas formas de realización, R_3 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_4 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_4 es metilo. En algunas formas de realización, R_4 es hidroxilo.

En algunas formas de realización, Y es $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, donde m es 0-6 y R_c es hidrógeno, hidroxilo, amino, $-\text{NHOH}$, alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), $-\text{NH}-\text{alcoxi}_{(C≤8)}$, $-\text{NH}-\text{heterocicloalquilo}_{(C≤8)}$, $-\text{NHC}(\text{NOH})-\text{alquilo}_{(C≤8)}$,

–NH–amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos distinto de hidrógeno, hidroxilo, amino, y –NHOH.

En algunas formas de realización, R_c es alcoxi_(C≤8). En algunas formas de realización, R_c es metoxi, etoxi o isopropoxi. En algunas formas de realización, R_c es hidroxilo. En algunas formas de realización, R_c es amino. En algunas formas de realización, R_c es alquilamino_(C≤8) o alquilamino_(C≤8) sustituido. En algunas formas de realización, R_c es metilamino, etilamino, *n*-butilamino o 2,2,2-trifluoroetilamino. En algunas formas de realización, R_c es heteroarilo_(C≤8). En algunas formas de realización, R_c es imidazolilo o dimetilimidazolilo. En algunas formas de realización, R_c es –NHOH o –NHOCH₃. En algunas formas de realización, R_c es heterocicloalquilo_(C≤8) o heterocicloalquilo_(C≤8) sustituido. En algunas formas de realización, R_c es *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo o *N*-azetidínilo. En algunas formas de realización, R_c es –NH–heterocicloalquilo_(C≤8). En algunas formas de realización, R_c es –NH–amido_(C≤8) o una versión sustituida del mismo. En algunas formas de realización, R_c es –NHNHC(O)H, –NHNHC(O)CH₃ o –NHNHC(O)CH₂OCH₃. En algunas formas de realización, R_c es –NHC(NO)H. En algunas formas de realización, *m* es 0. En algunas formas de realización, *m* es 2.

En algunas formas de realización, Y es –alcanodiil_(C≤8)–R_b. En algunas formas de realización, Y es –CH₂–R_b. En algunas formas de realización, R_b es hidroxilo. En algunas formas de realización, R_b es aciloxi_(C≤8) o aciloxi_(C≤8) sustituido. En algunas formas de realización, R_b es acetiloxi, o trifluoroacetiloxi, –OC(O)CH₂NH₂. En algunas formas de realización, R_b es alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido. En algunas formas de realización, R_b es metoxi o fluorometoxi. En

algunas formas de realización, R_b es heteroarilo_(C≤8). En algunas formas de realización, R_b es $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -alquilo_(C≤8), $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -*t*-butilo, o $-\text{OCH}_2$ -alquiltio_(C≤8).

En algunas formas de realización, Y es $-\text{CN}$. En algunas formas de realización, Y es isocianato. En algunas formas de realización, Y es fluoro. En algunas formas de realización, Y es alquilsulfonilamino_(C≤8) o alquilsulfonilamino_(C≤8) sustituido. En algunas formas de realización, Y es $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$. En algunas formas de realización, Y es heteroarilo_(C≤8). En algunas formas de realización, Y es oxadiazolilo, metiloxadiazolilo, o metoxima de detiloxadiazolilo. En otras formas de realización, Y es amido_(C≤8), acilo_(C≤8) o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos.

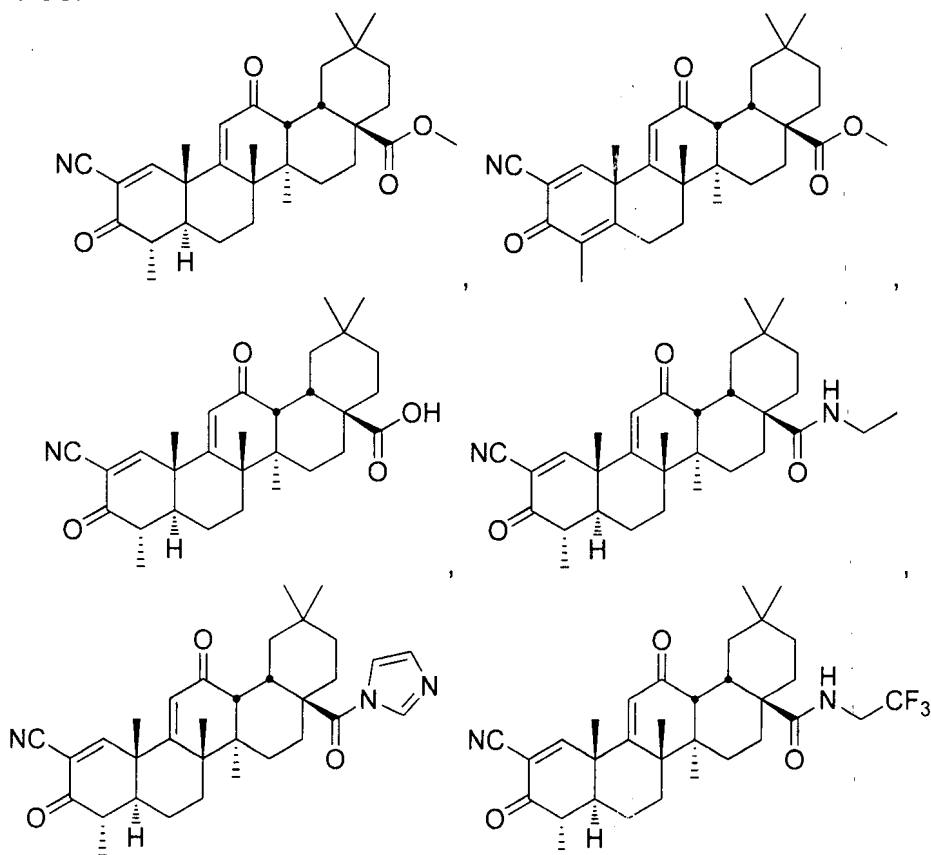
En algunas formas de realización, Y es $-\text{NHC}(\text{O})R_e$, donde R_e es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo_(C≤8), arilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos distinto de hidrógeno, hidroxilo y amino. En algunas formas de realización, R_e es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_e es amino. En algunas formas de realización, R_e es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido. En algunas formas de realización, R_e es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, *n*-hexilo, 1,1-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo. En algunas formas de realización, R_e es arilo_(C≤8). En algunas formas de realización, R_e es alcoxi_(C≤8). En algunas formas de realización, R_e es metoxi, etoxi, o isopropoxi. En algunas formas de realización, R_e es alquilamino_(C≤8) o dialquilamino_(C≤8). En algunas formas de realización, R_e es metilamino, etilamino, o dimetilamino.

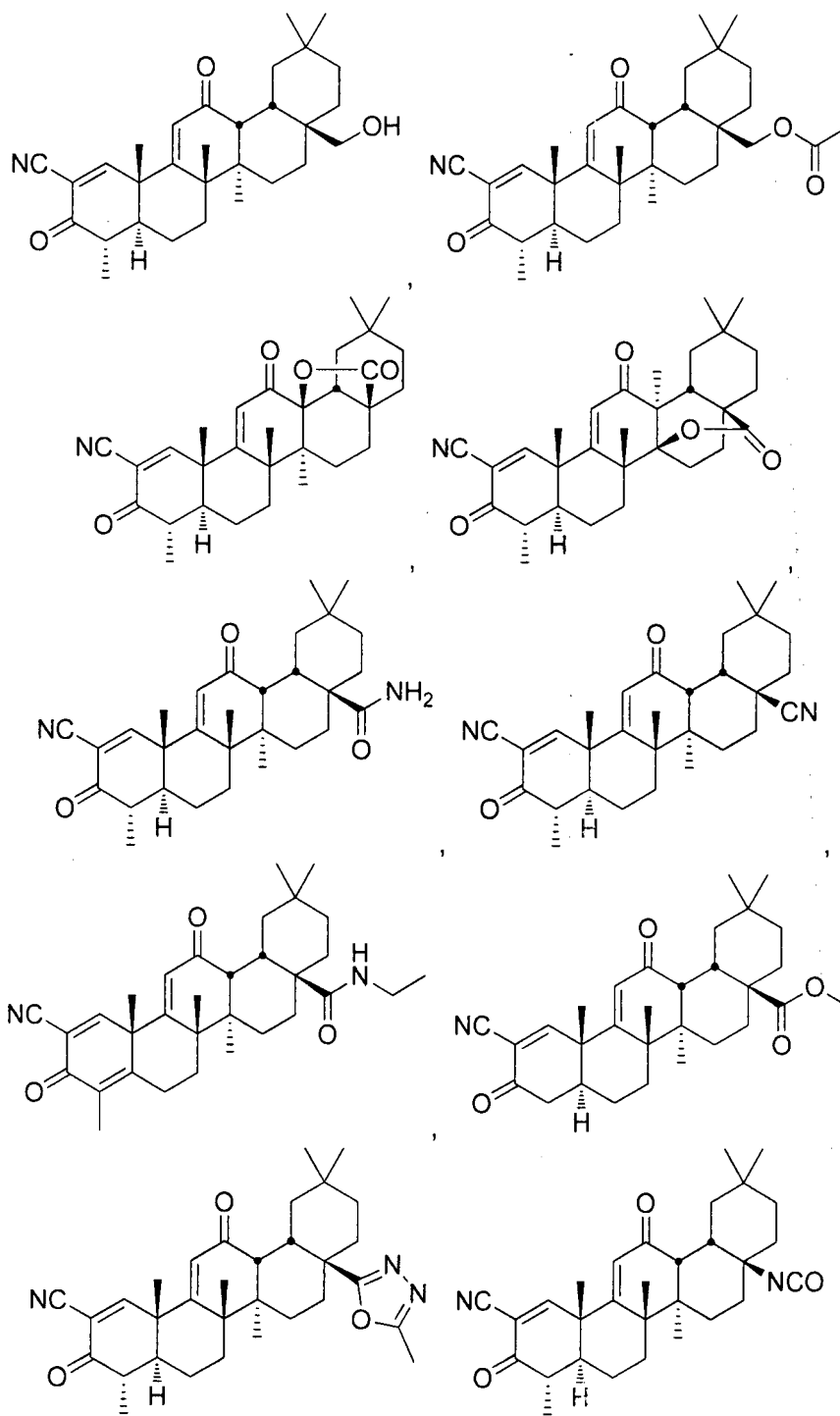
En algunas formas de realización, Y es $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})R_c$, donde m es 0 y

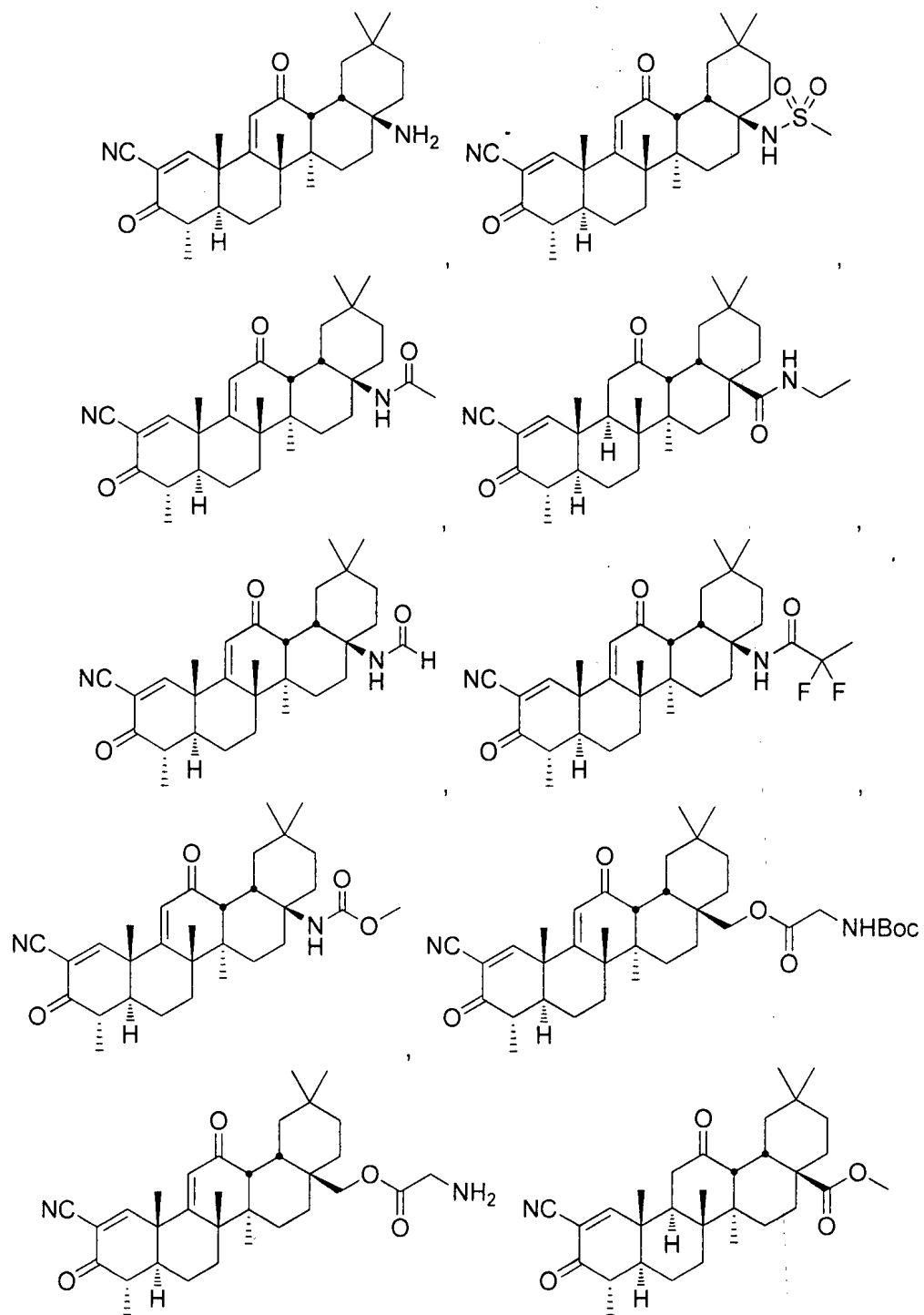
donde R_c y R_3 se toman juntos y son $-O-$. En algunas formas de realización, Y es $-(CH_2)_mC(O)R_c$, donde m es 0 y donde R_c y R_4 se toman juntos y son $-O-$.

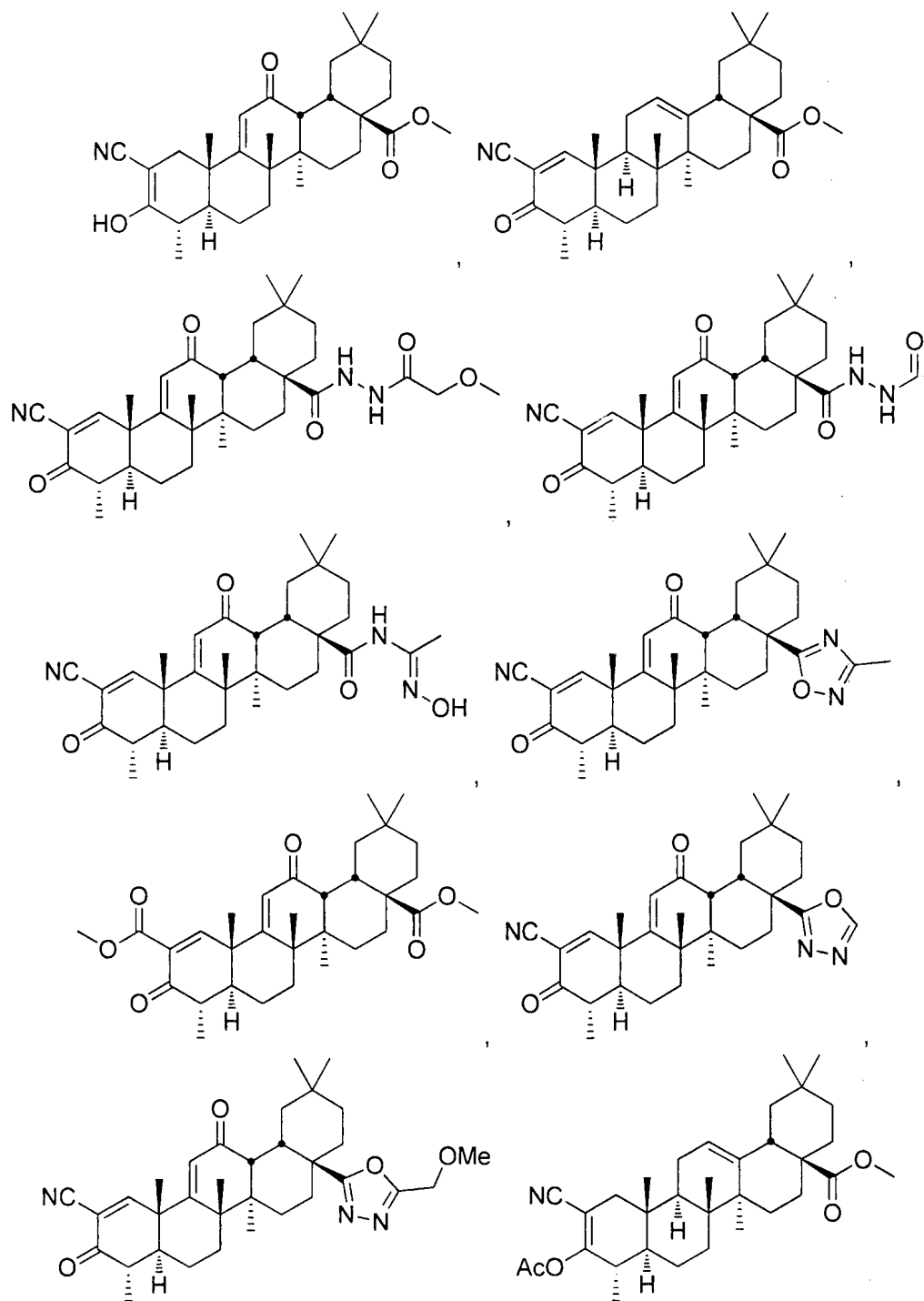
En las formas de realización que tienen un hidrógeno en el átomo de carbono 13, el hidrógeno tiene orientación beta. En otros la orientación es alfa. En algunas formas de realización, el hidrógeno en el átomo de carbono 18 tiene orientación beta; en otras formas de realización, tiene orientación alfa. Por ejemplo, en algunas formas de realización, existen átomos de hidrógeno en los átomos de carbono 13 y 18, y ambos tienen orientación beta.

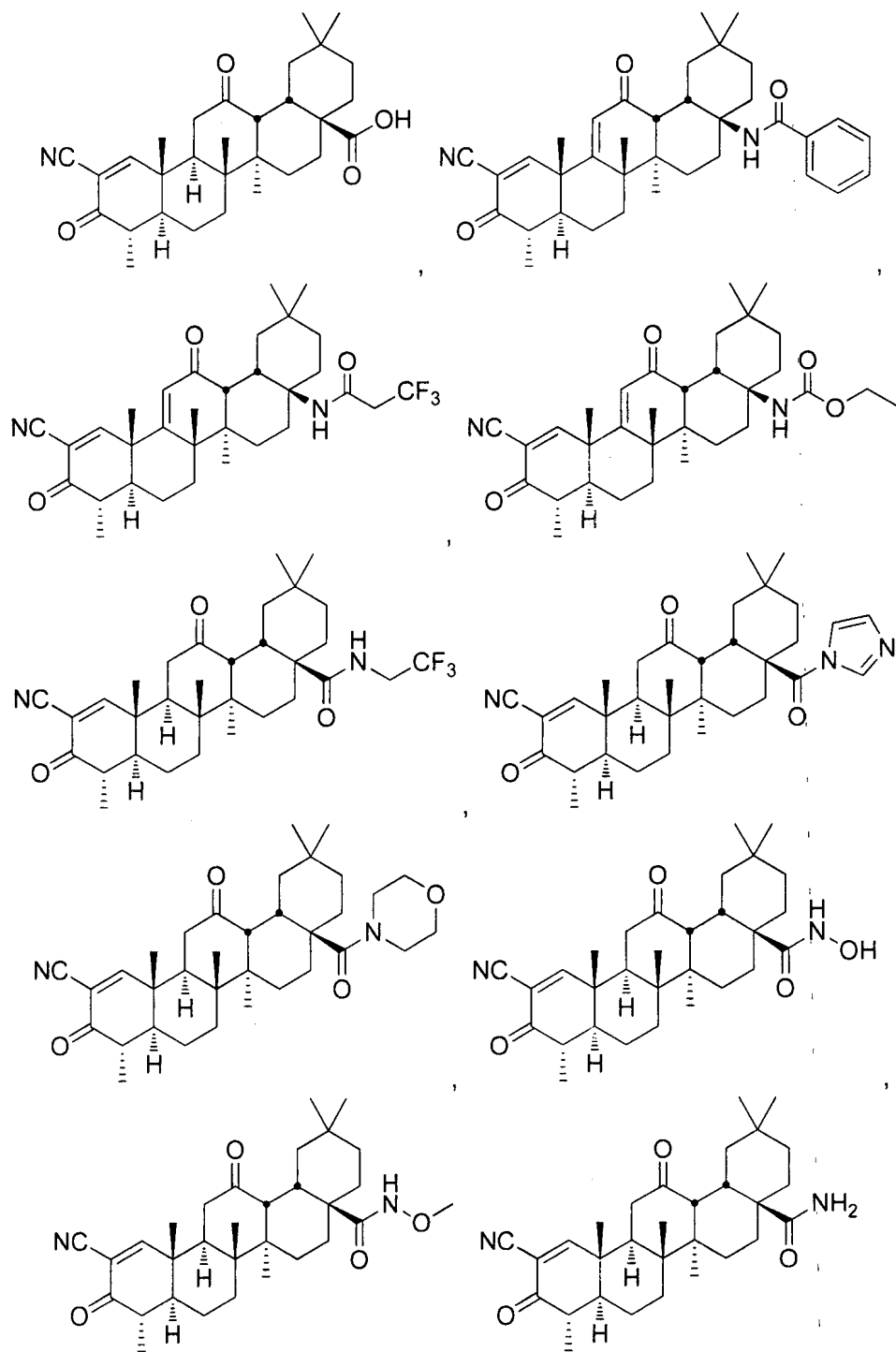
En algunas formas de realización, la invención provee compuestos de las fórmulas:

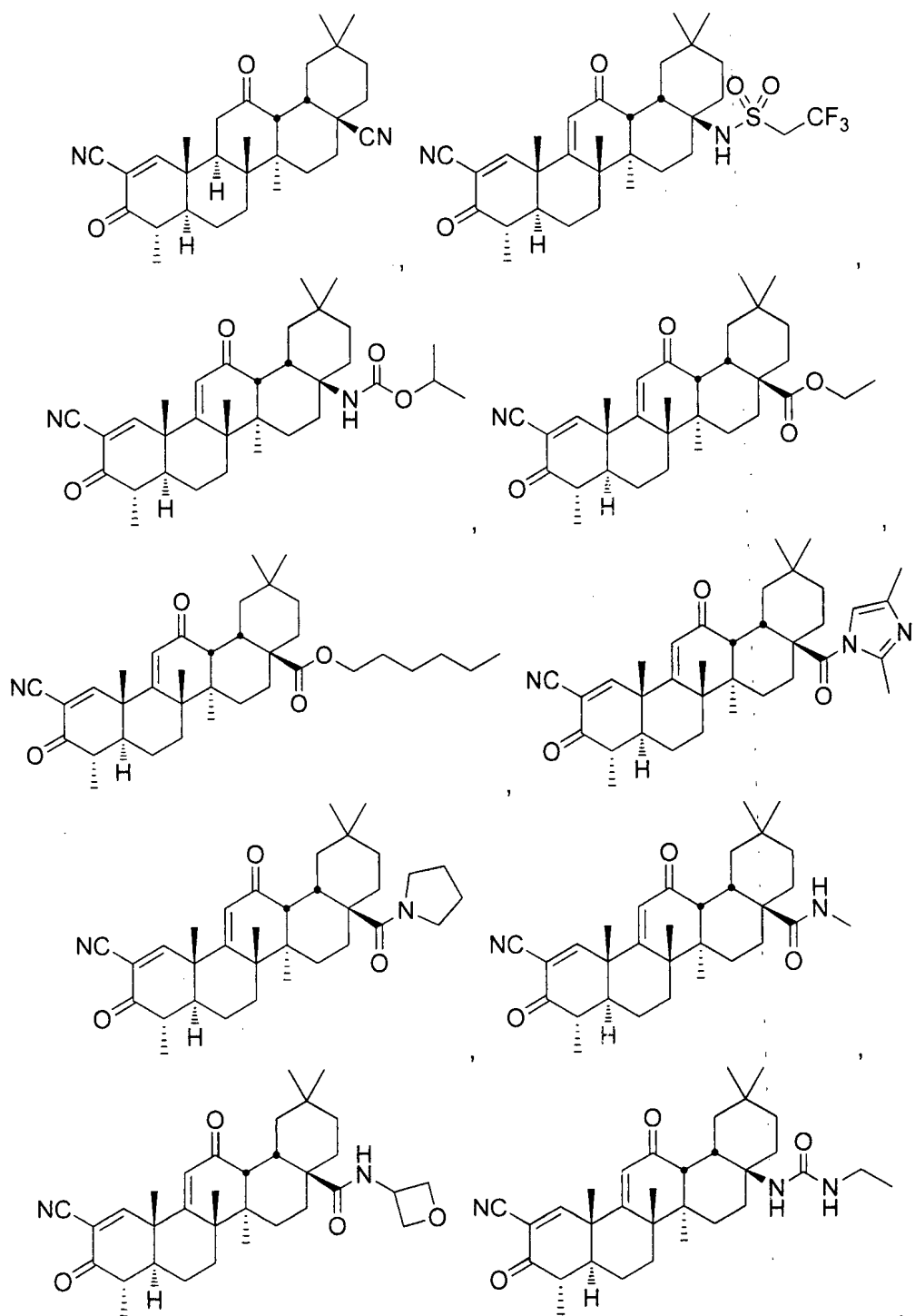


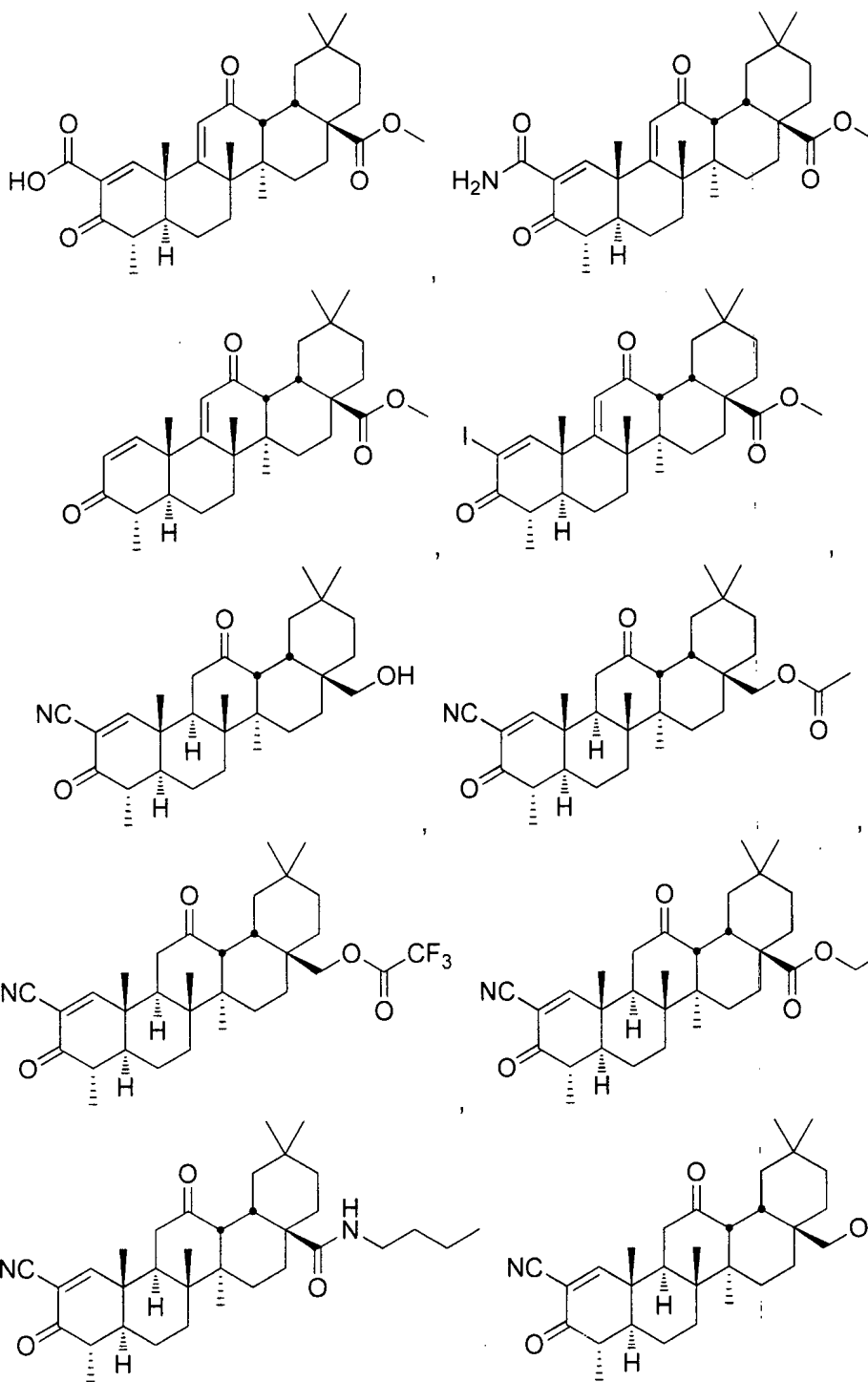


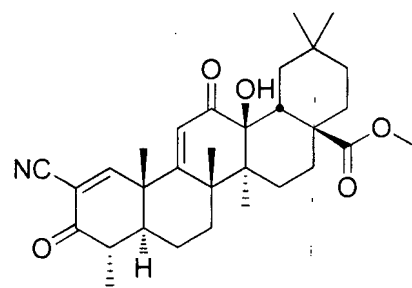
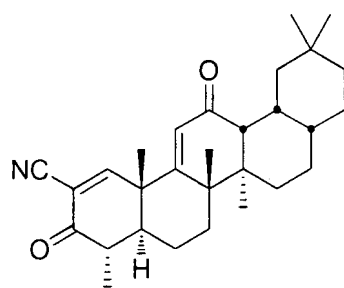
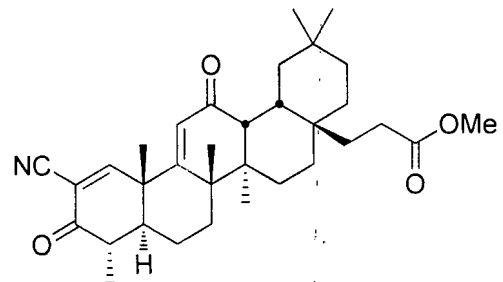
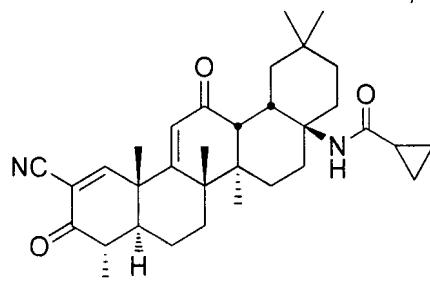
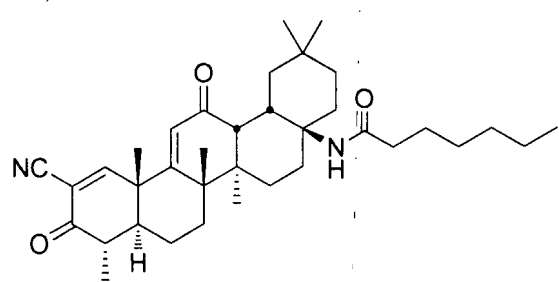
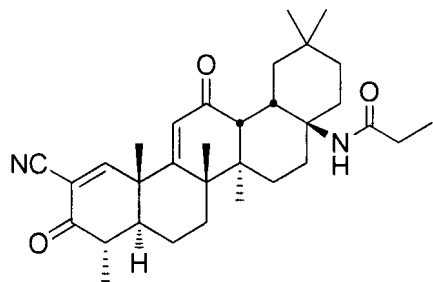
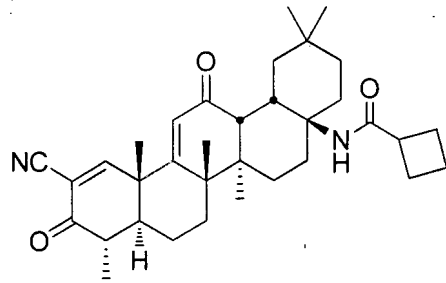
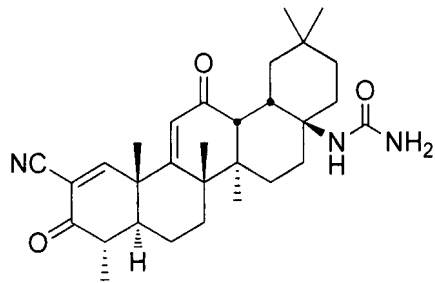
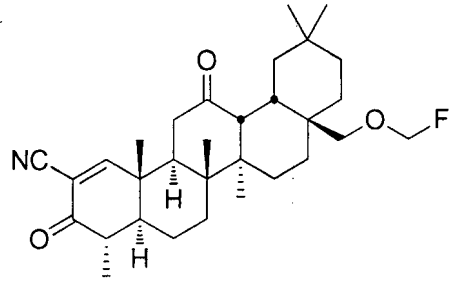
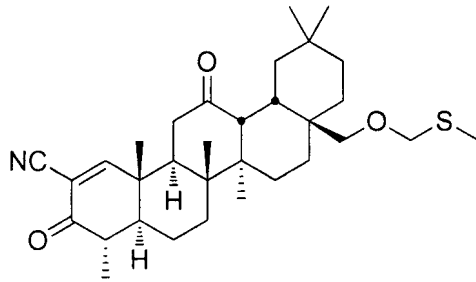


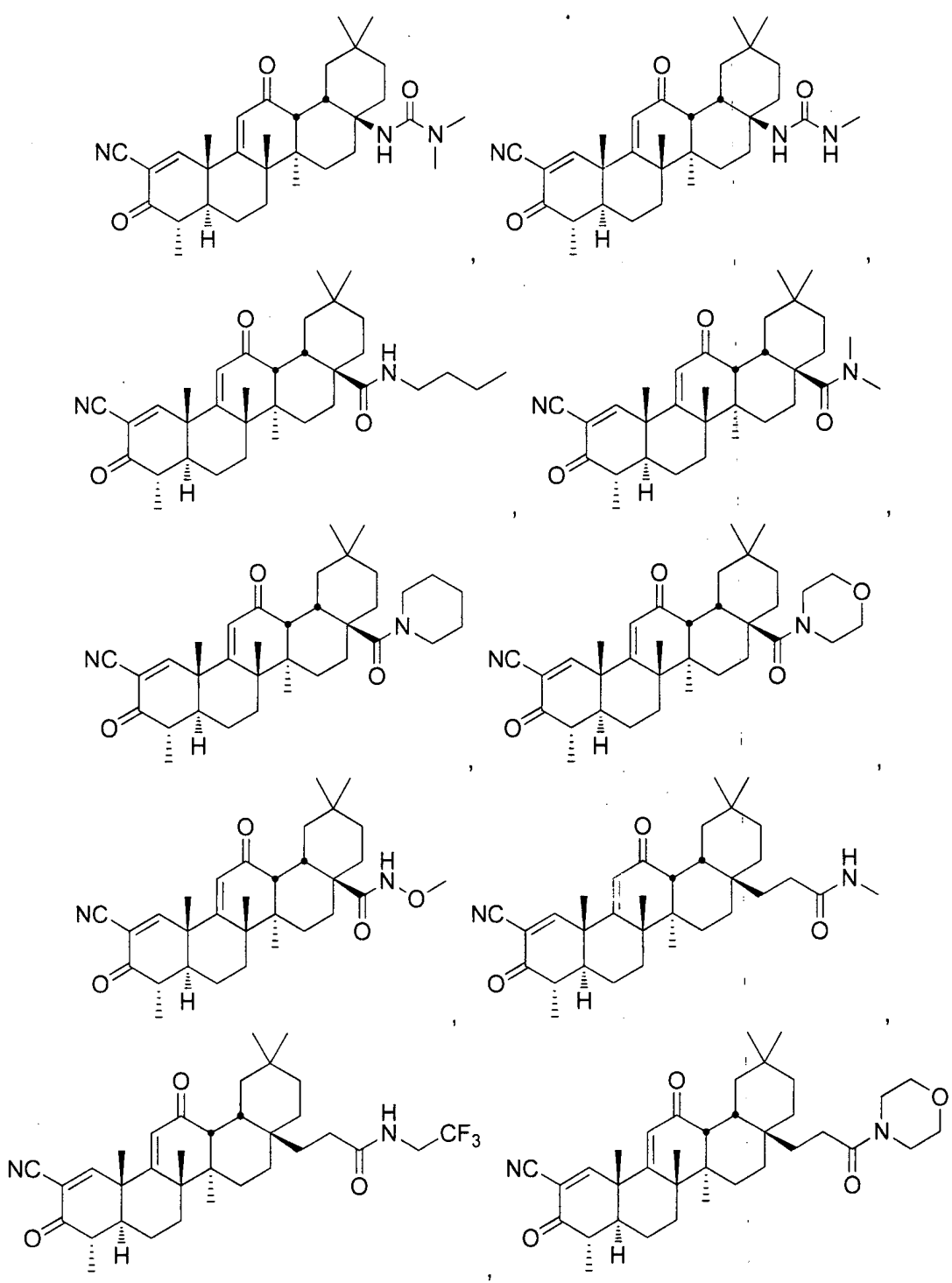


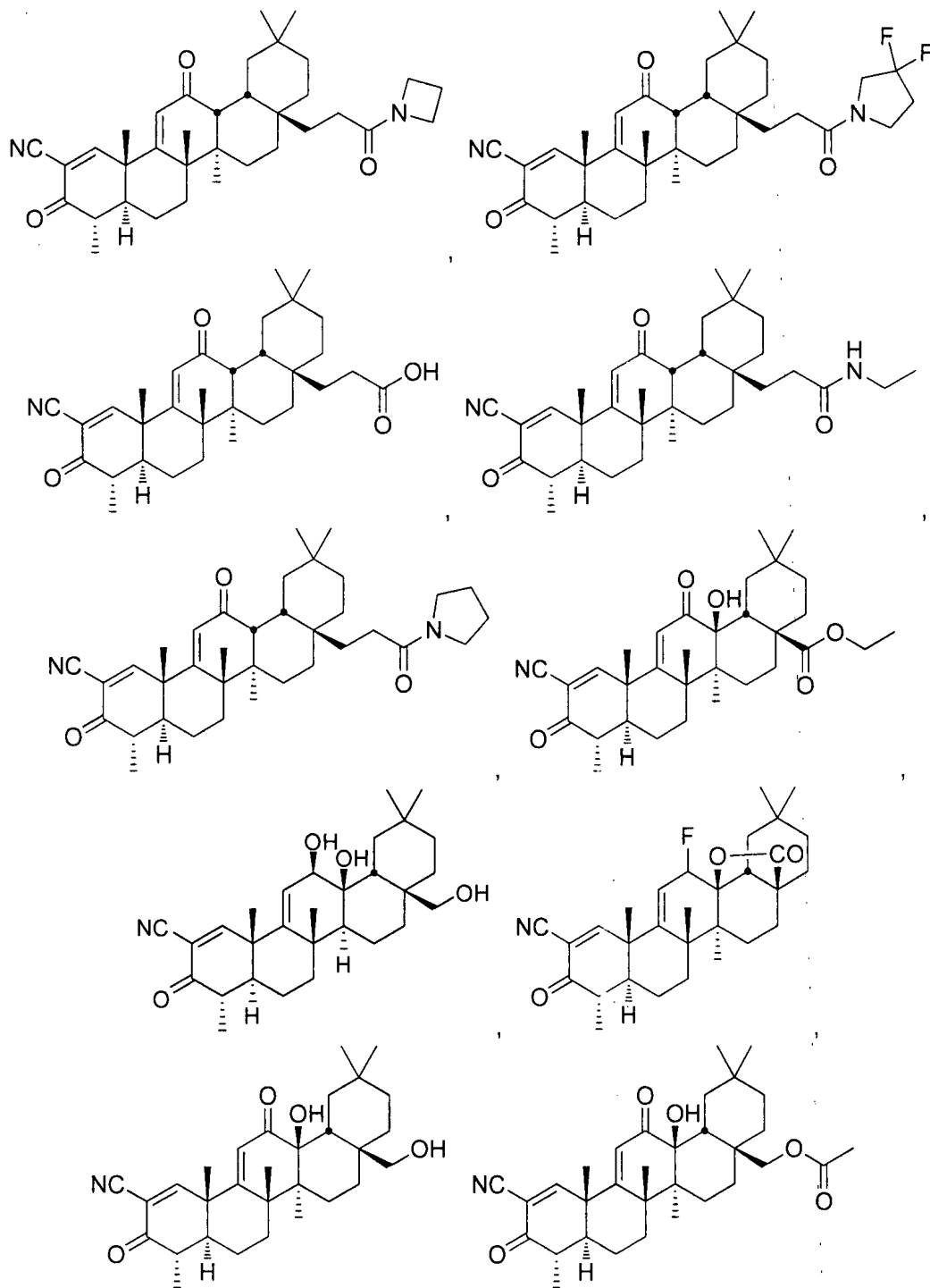


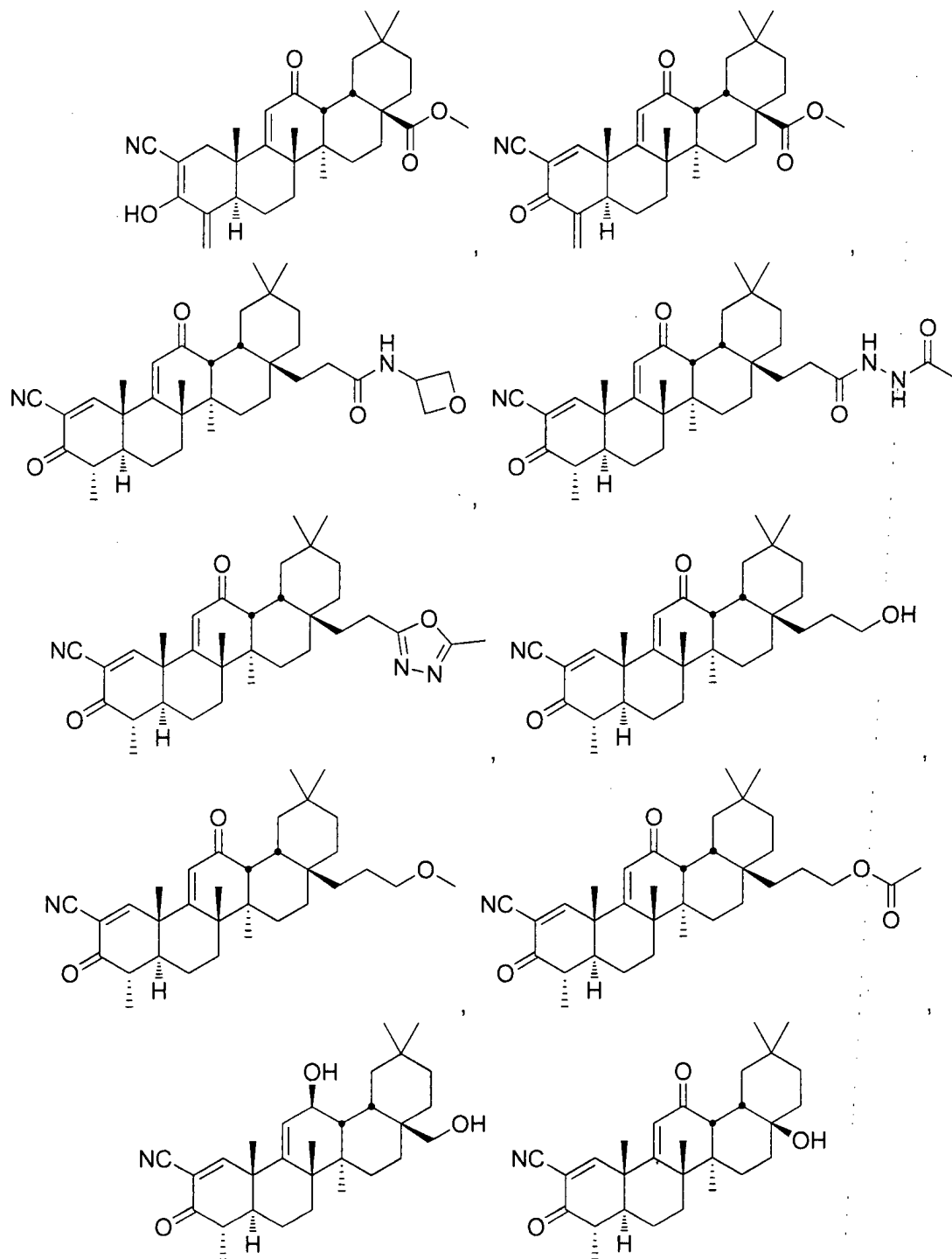


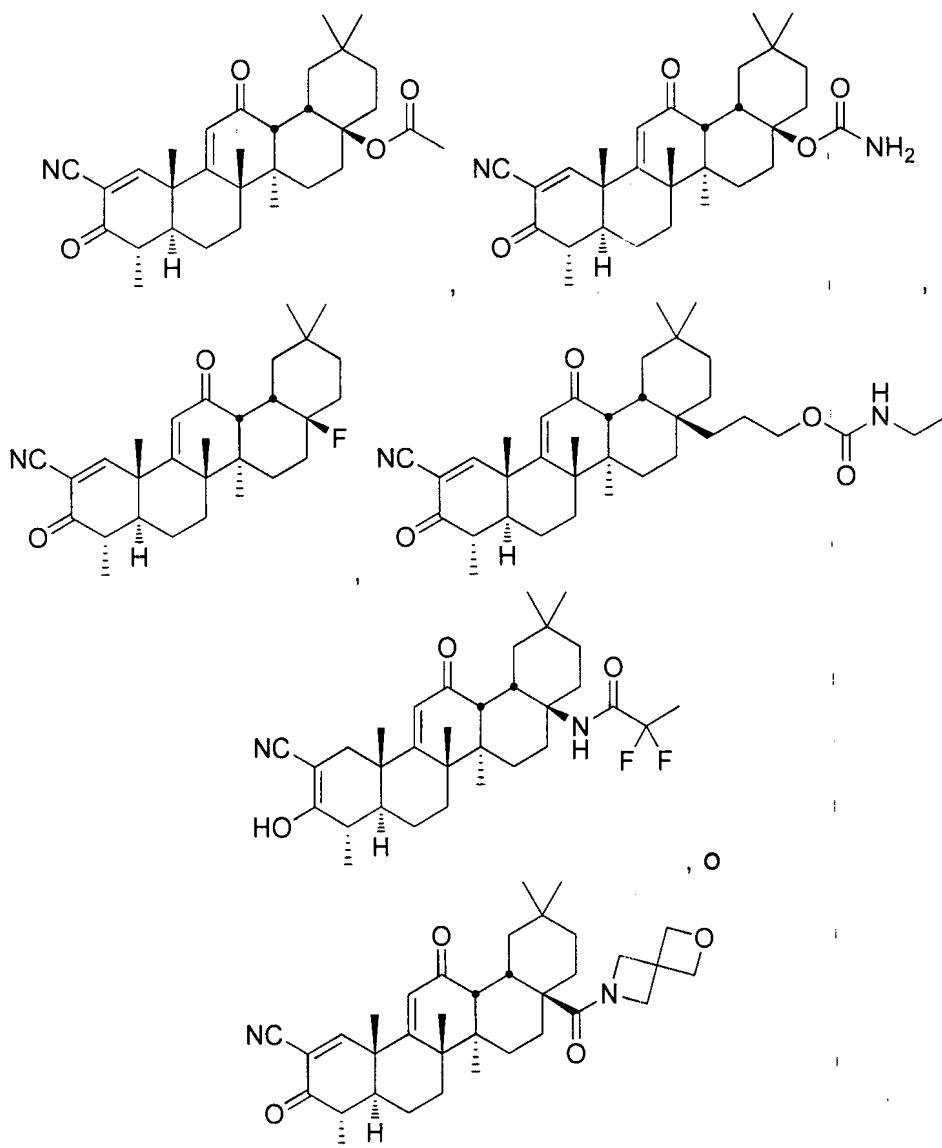












y sales aceptables farmacéuticamente y tautómeros de los mismos.

En algunos aspectos, se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos anteriores y un excipiente. En otros aspectos se proveen métodos de tratamiento y/o prevención de una enfermedad o un trastorno en pacientes que lo necesitan, que comprenden administrarles a dichos pacientes uno o más de los compuestos anteriores en una cantidad suficiente como para tratar y/o prevenir dicha enfermedad o trastorno.

Otros objetos, aspectos y ventajas de la presente divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe comprenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican formas de realización específicas de la invención, solamente se ofrecen a modo ilustrativo, ya que a partir de esta descripción detallada serán evidentes para un especialista en la materia diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y el alcance de la invención. Nótese que el hecho de que un compuesto en particular se defina con una fórmula genérica en particular no impide que pueda también definirse por medio de otra fórmula genérica.

DESCRIPCIÓN DE FORMAS DE REALIZACIÓN ILUSTRATIVAS

En la presente se describen nuevos compuestos y composiciones con propiedades antioxidantes y/o antiinflamatorias, métodos para su elaboración, y métodos para su uso, incluyendo para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

I. Definiciones

Cuando se utiliza en el contexto de un grupo químico, "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "halo" significa en forma independiente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH₂; "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; imino significa =NH; "ciano" significa -CN; "isocianato" significa -N=C=O; "azido" significa -N₃; en un contexto monovalente "fosfato" significa -OP(O)(OH)₂ o una forma desprotonada del mismo; en un contexto divalente "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- o una forma desprotonada del mismo; "mercapto" significa -SH; "tio" significa =S; "sulfonilo" significa -S(O)₂-; y "sulfinilo" significa -S(O)-.

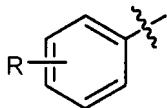
En el contexto de fórmulas químicas, el símbolo "-" significa una unión

simple, "=" significa una unión doble; y "≡" significa una unión triple. El símbolo "----" representa un enlace opcional, que si se encuentra presente es simple o doble. El símbolo "====" representa una unión simple o una unión doble. De

este modo, por ejemplo, la estructura  incluye las estructuras , , ,  y . Como lo comprenderá un especialista en la materia,

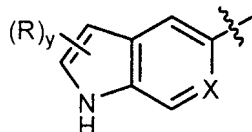
ninguno de los átomos del anillo forma parte de más que un enlace doble. El símbolo "~~~~", cuando se ilustra perpendicularmente a una unión, indica un punto de unión del grupo. Debe notarse que el punto de unión típicamente sólo se identifica de esta manera en los grupos grandes con el fin de con el fin de facilitar la identificación rápida e inequívoca del punto de unión. El símbolo "◄" significa una unión simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña se proyecta por encima de la página. El símbolo "▬" significa una unión simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña se proyecta por debajo de la página. El símbolo "~~~~" significa una unión simple donde la conformación (*por ejemplo, R o S*) o la geometría no está definida (*por ejemplo, E o Z*).

Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura mostrada en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido al átomo. Cuando un grupo "R" se ilustra como un "grupo flotante" en un sistema de anillos, por ejemplo, en la fórmula:



entonces R puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo, incluyendo un hidrógeno ilustrado, implícito

o definido explícitamente, en la medida en que se forme una estructura estable. Cuando se ilustra un grupo "R" como un "grupo flotante" en un sistema de anillos fusionados, como por ejemplo en la fórmula:



entonces R puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos fusionados salvo que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen los hidrógenos ilustrados (*por ejemplo*, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), hidrógenos implícitos (*por ejemplo*, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero se comprende que está presente), hidrógenos definidos explícitamente, e hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo del anillo (*por ejemplo*, un hidrógeno unido a un grupo X, cuando X significa $-\text{CH}-$), en la medida en que se forme una estructura estable. En el ejemplo ilustrado, R puede encontrarse en el anillo de 5 miembros o en el anillo de 6 miembros del sistema de anillos fusionados. En la fórmula anterior, la letra subíndice "y" a continuación del grupo "R" entre paréntesis, representa una variable numérica. Salvo que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2, o cualquier entero mayor a 2, sólo limitado por la cantidad máxima de átomos de hidrógeno reemplazables en el anillo o sistema de anillos.

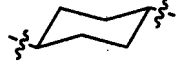
En los grupos y clases que se proveen más adelante, los siguientes subíndices entre paréntesis definen adicionalmente el grupo/clase de la siguiente manera: "(Cn)" define la cantidad exacta (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "(C≤n)" define la cantidad máxima (n) de átomos de carbono

que pueden encontrarse en el grupo/clase, siendo la cantidad mínima tan pequeña como sea posible para el grupo en cuestión, *por ejemplo*, se comprende que la cantidad mínima de átomos de carbono en el grupo “alquenilo_(C≤8)” o la clase “alquene_(C≤8)” es dos. Por ejemplo, “alcoxi_(C≤10)” designa los grupos alcoxi con entre 1 y 10 átomos de carbono (*por ejemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo (*por ejemplo*, entre 3 y 10 átomos de carbono)). (Cn-n') la cantidad mínima (n) y máxima (n') de átomos de carbono en el grupo. De manera similar, “alquilo_(C2-10)” designa los grupos alquilo con entre 2 y 10 átomos de carbono (*por ejemplo*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo (*por ejemplo*, entre 3 y 10 átomos de carbono)).

El término “saturado” según se utiliza en la presente significa el compuesto o grupo modificado de manera tal que no tenga enlaces dobles carbono-carbono ni enlaces triples carbono-carbono, excepto como se describe más adelante. El término no excluye enlaces múltiples carbono-heteroátomo, *por ejemplo* un enlace doble carbono oxígeno o un enlace doble carbono nitrógeno. Además, no excluye enlaces dobles carbono-carbono que puedan ocurrir a causa de una tautomería ceto-enol o o imina/enamina.

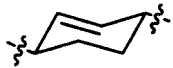
El término “alifático” cuando se lo utiliza sin el modificador “sustituido” significa que el compuesto/grupo modificado de manera tal que es un compuesto o grupo hidrocarbonado acíclico o cíclico pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono pueden unirse en cadenas lineales, cadenas ramificadas, o anillos no aromáticos (alíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden ser saturados, es decir unidos por enlaces simples (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más enlaces dobles

(alquenos/alquenilo) o con uno o más enlaces triples (alquinos/alquinilo). Cuando el término "alifático" se usa sin el modificador "sustituido" sólo se encuentran presentes átomos de carbono e hidrógeno. Cuando el término se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

El término "alquilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. De este modo, según se utiliza en la presente cicloalquilo es un subgrupo de alquilo. Los grupos $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*iso*-Pr), $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (ciclopropilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*sec*-butilo), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*iso*-butilo), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*tert*-butilo), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. El término "alcandiilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, ningún enlace doble o triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}_2-$ (metilen), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y , son ejemplos no limitantes de grupos alcandiilo. El término "alquilideno" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo divalente $=\text{CRR}'$ en donde R y R' son en forma independiente hidrógeno, alquilo, o R y R' se toman

juntos para representar un alcandiilo con al menos dos átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$, y $=C(CH_3)_2$. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituido: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, y $-CH_2CH_2Cl$. El término "haloalquilo" es un subgrupo de alquilo sustituido, en donde uno o más hidrógenos se han reemplazado por un grupo halo y no se encuentran presentes átomos distintos de carbono, hidrógeno y halógeno. El grupo, $-CH_2Cl$ es un ejemplo no limitante de haloalquilo. Un "alcano" hace referencia al compuesto $H-R$, donde R es alquilo. El término "fluoroalquilo" es un subgrupo de alquilo sustituido, en donde uno o más hidrógenos se han reemplazado por un grupo fluoro y no se encuentran presentes átomos distintos de carbono, hidrógeno y flúor. Los grupos $-CH_2F$, $-CF_3$, y $-CH_2CF_3$ son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo. Un "alcano" hace referencia al compuesto $H-R$, donde R es alquilo.

El término "alqueno" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, ningún enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno.

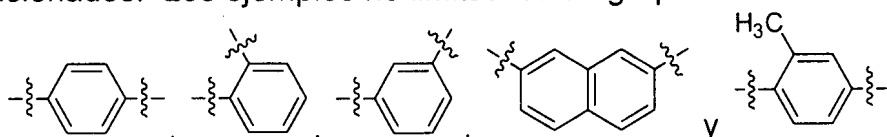
Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alilo), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$. El término "alquendiilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, ningún enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, y , son ejemplos no limitantes de grupos alquendiilo. Cuando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los grupos $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ y $-\text{CH}=\text{CHBr}$, son ejemplos no limitantes de grupos alquenilo sustituido. Un "alqueno" hace referencia al compuesto $\text{H}-\text{R}$, donde R es alquenilo.

El término "alquinilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, al menos un enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Según se utiliza en la presente, el término alquinilo no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Los grupos $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo. Cuando alquinilo se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma

independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Un "alquino" hace referencia al compuesto $\text{H}-\text{R}$, donde R es alquino.

El término "arilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático no saturado monovalente con un átomo de carbono aromático como punto de unión, donde dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde todos los átomos del anillo son carbono, y en donde el grupo no consiste de átomos distintos de carbono e hidrógeno. Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Según se usa en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (siendo la limitación el número de carbonos permitido) unidos al primer anillo aromático o a cualquier anillo aromático adicional que estuviera presente. Los ejemplos no limitativos de arilo grupos incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (etilfenilo), naftilo y el grupo monovalente derivado de bifenilo. El término "arendiilo", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, donde dichos átomos de carbono forman parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros, en donde todos los átomos del anillo son carbonos, y en donde el grupo monovalente no consiste de átomos distintos de carbono e hidrógeno. Según se usa en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (siendo la limitación el número de carbonos permitido) unidos al primer anillo aromático o a cualquier anillo aromático adicional que estuviera presente.

Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los ejemplos no limitativos de grupos arendiilo incluyen

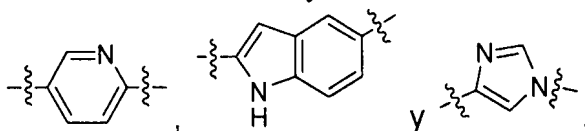


Cuando estos términos se utilizan con el modificador “sustituido” uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Un “arene” hace referencia al compuesto $\text{H}-\text{R}$, donde R es arilo.

El término “aralquilo” cuando se lo utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia al grupo monovalente $-\text{alcandiilarilo}$, en donde los términos alcandiilo y arilo se utilizan en cada caso de manera consistente con las definiciones que se han provisto. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo son: fenilmetilo (bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo. Cuando el término se usa con el modificador “sustituido” uno o más átomos de hidrógeno del alcandiilo y/o el arilo se han reemplazado en forma independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

El término “heteroarilo” cuando se lo utiliza sin el modificador “sustituido” hace referencia a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como punto de unión, donde dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillos aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo heteroarilo consiste en ningún átomo distinto de

carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Según se utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo, y/o aralquilo (en la medida en que lo permita la limitación de la cantidad de carbonos) unido al anillo aromático o sistema de anillos aromáticos. Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo (Im), isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El término "heteroarendiilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos, dos átomos de nitrógeno aromáticos, o un átomo de carbono aromático y un átomo de nitrógeno aromático como los dos puntos de unión, donde dichos átomos forman parte de una o más estructuras de anillos aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo divalente consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Según se utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo, y/o aralquilo (en la medida en que lo permita la limitación de la cantidad de carbonos) unido al anillo aromático o sistema de anillos aromáticos. Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarendiilo incluyen:



Cuando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

El término "heterocicloalquilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno como punto de unión, donde dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillos no aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo heterocicloalquilo consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Según se utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (en la medida en que lo permita la limitación de la cantidad de carbonos) unido al anillo o sistema de anillos. Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, y piranilo. Cuando el término "heterocicloalquilo" se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

El término "acilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, en donde R es un hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, donde estos términos se definen precedentemente. Los

grupos $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ (acetilo, Ac), $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})$ (imidazolilo) son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Un "tioacilo" se define de manera análoga, excepto que el átomo de oxígeno del grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ se ha reemplazado por un átomo de azufre, $-\text{C}(\text{S})\text{R}$. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo el átomo de hidrógeno unido directamente al grupo carbonilo o tiocarbonilo) se ha reemplazado en forma independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los grupos $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ (carboxilo), $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ (metilcarboxilo), $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (carbamoilo), y $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, son ejemplos no limitantes de grupos acilo sustituido.

El término "alcoxi" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo $-\text{O}$, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: $-\text{OCH}_3$ (metoxi), $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (etoxi), $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ (isopropoxi), $-\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{O}$ -ciclopentilo, y $-\text{O}$ -ciclohexilo. Los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", y "aciloxi", cuando se los utiliza sin el modificador "sustituido", hacen referencia a grupos, definidos como $-\text{O}$, en donde R es alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heteroarilo, y acilo, respectivamente. El término "alcoxidiilo" hace referencia al grupo divalente $-\text{O}$ -alcandiilo-, $-\text{O}$ -alcandiil- $-\text{O}$ -, o $-\text{alcandiil-}\text{O}$ -alcandiilo-. El término "alquiltio" y "aciltio", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo $-\text{SR}$, en donde R es un alquilo y un acilo, respectivamente. Cuando

cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. El término "alcohol" corresponde a un alcano, como se define precedentemente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo.

El término "alquilamino" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo $-\text{NHR}$, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen: $-\text{NHCH}_3$ y $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$. El término "dialquilamino" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo $-\text{NRR}'$, en donde R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse juntos para representar un alcandiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, y *N*-pirrolidinilo. Los términos "alcoxi-amino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", y "alquilsulfonilamino" cuando se los utiliza sin el modificador "sustituido", hacen referencia a grupos, definidos como $-\text{NHR}$, en donde R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y alquilsulfonilo, respectivamente. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es $-\text{NHC}_6\text{H}_5$. El término "amido" (acilamino), cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido", hace referencia al grupo $-\text{NHR}$, en donde R es acilo, donde el término es como se ha definido. Un ejemplo no limitante de un grupo amido es $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$. El término "alquilimino" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo divalente $=\text{NR}$, en

donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido. El término "alquilaminodiilo" hace referencia al grupo divalente -NH-alcandiilo- , -NH-alcandiil-NH- , o $\text{-alcandiil-NH-alcandiilo-}$. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por -OH , -F , -Cl , -Br , -I , -NH_2 , -NO_2 , $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{CH}_3$, -CN , -SH , -OCH_3 , $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$, -C(O)CH_3 , $\text{-N(CH}_3)_2$, -C(O)NH_2 , -OC(O)CH_3 , o $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$. Los grupos -NHC(O)OCH_3 y -NHC(O)NHCH_3 son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituido.

Los términos "alquilsulfonilo" y "alquilsulfinilo" cuando se los utiliza sin el modificador "sustituido" hacen referencia a los grupos $\text{-S(O)}_2\text{R}$ y -S(O)R , respectivamente, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido. Los términos "alquenilsulfonilo", "alquinilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo", y "heteroarilsulfonilo", se definen de manera análoga. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por -OH , -F , -Cl , -Br , -I , -NH_2 , -NO_2 , $\text{-CO}_2\text{H}$, $\text{-CO}_2\text{CH}_3$, -CN , -SH , -OCH_3 , $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$, -C(O)CH_3 , $\text{-N(CH}_3)_2$, -C(O)NH_2 , -OC(O)CH_3 , o $\text{-S(O)}_2\text{NH}_2$.

Según se usa en la presente, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral que se puede eliminar que tiene la capacidad de influir en la estereoselectividad de una reacción. Los especialistas en el arte están familiarizados con dichos compuestos, y muchos se encuentran disponibles comercialmente.

El uso de la palabra "uno" o "un", cuando se usa junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva puede significar "uno", pero también es consistente con el significado de "uno o más"

“al menos uno” y “uno o más de uno”.

En toda esta solicitud, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo o para el método empleado para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Los términos “comprende”, “tiene” e “incluye” son verbos de enlace abiertos. Cualquier forma o tiempo verbal de uno o más de estos verbos, tal como “comprende”, “comprendiendo”, “tiene”, “teniendo”, “incluye” e “incluyendo”, son abiertos. Por ejemplo, cualquier método que “comprende”, “tiene” o “incluye” uno o más pasos no está limitado a poseer sólo uno o más de estos pasos y también cubre otros pasos no listados.

El término “eficaz”, tal como se usa ese término en la memoria descriptiva y/o reivindicaciones, significa adecuado para cumplir con un resultado deseado, esperado, o pretendido.

El término “hidrato” cuando se usa como un modificador para un compuesto significa que el compuesto tiene menos de una (*por ejemplo*, hemihidrato), una (*por ejemplo*, monohidrato), o más de una (*por ejemplo*, dihidrato) moléculas de agua asociadas con cada molécula de compuesto, tal como en formas sólidas del compuesto-

Según se usa en la presente, el término “IC₅₀” se refiere a una dosis inhibitoria que tiene el 50% de la respuesta máxima obtenida. Esta medida cuantitativa indica cuánto de una droga particular u otra sustancia (inhibidor) se necesita para inhibir a la mitad un proceso biológico, bioquímico o químico dado (o componente de un proceso, es decir una enzima, célula, receptor celular o microorganismo).

Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto separado en el cual cada molécula contiene los mismos átomos constituyentes que el primer compuesto, pero donde difiere la configuración de esos átomos en tres dimensiones.

Según se usa en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero, tal como un humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobayo o especies transgénicas de los mismos. En ciertas formas de realización, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitantes de sujetos humanos son adultos, jóvenes, lactantes y fetos.

Según se usa generalmente en la presente "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos, órganos, y/o fluidos corporales de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición formadas con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, 4,4'-metilenbis(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono y

dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido camforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobencenosulfónico, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terciario butilacético, ácido trimetilacético, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básica que se pueden formar cuando hay presentes protones ácidos tienen la capacidad de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares. Se debe reconocer que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítica, siempre que la sal, como un todo, sea farmacológicamente aceptable. Los ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos para prepararlas y uso se presentan en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002) se presentan ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptable y sus métodos para prepararlas y uso.

"Prevención" o "previniendo" incluye: (1) inhibir el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o con predisposición a la enfermedad pero aún no ha experimentando o mostrado nada o toda la patología o sintomatología de la enfermedad, y/o (2) disminuir el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o con predisposición a la enfermedad pero aún no ha experimentando o mostrado nada o toda la patología o sintomatología de la enfermedad.

"Prodroga" se refiere a un compuesto que se puede convertir *in vivo* metabólicamente en un inhibidor de acuerdo a la presente invención. La prodroga en sí misma también puede o no tener actividad respecto a una dada proteína blanco. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo puede ser administrado como un éster que es convertido por hidrólisis *in vivo* al compuesto hidroxilo. Los ésteres adecuados que se pueden convertir *in vivo* en compuestos hidroxilo incluyen acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluóiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, y similares. Similarmente, un compuesto que comprende un grupo amino se puede administrar como una amida que es convertida por hidrólisis *in vivo* al compuesto amina.

El término "saturado" cuando se refiere a un átomo significa que el átomo está conectado a otros átomos sólo por medio de enlaces simples.

Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto

dado en el cual los mismos átomos están unidos a los mismos átomos, pero en donde difiere la configuración de esos átomos en tres dimensiones. "Enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes en espejo uno del otro, como manos izquierda y derecha. "Diastereómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros. Las moléculas quirales contienen un centro quiral, también referido como un estereocentro o centro estereogénico, que es cualquier punto, no necesariamente un átomo, en una molécula que porta grupos de modo que un intercambio en cualquiera de dos grupos lleva a un estereoisómero. En los compuestos orgánicos, el centro quiral es típicamente un átomo de carbono, fosforo o azufre, aunque también es posible para otros átomos ser estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, dando muchos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo es debido a centro estereogénicos tetrahédricos (*por ejemplo*, carbono tetrahédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticos posibles no excederá 2^n , en donde n es el número de estereocentros tetrahédricos. Las moléculas con simetría con frecuencia tienen menos que el número máximo posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica. Como alternativa, una mezcla de enantiómeros se puede enriquecer enantioméricamente de modo que un enantiómero esté presente en una cantidad mayor que el 50%. Generalmente, los enantiómeros y/o diastereómeros se pueden resolver o separar usando técnicas conocidas en el arte. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el cual no se ha definido la estereoquímica, ese estereocentro o eje de quiralidad

puede estar presente en su forma *R*, forma *S*, o como una mezcla de las formas *R* y *S*, que incluye mezclas racémicas y no racémicas. Según se usa en la presente, la frase "sustancialmente libre de estereoisómeros" significa que la composición contiene menos de o igual a 15%, más preferentemente menos de o igual a 10%, aún más preferentemente menos de o igual a 5%, o más preferentemente menos de o igual a 1% de otro u otros estereoisómeros.

"Cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa la cantidad que, cuando se administra a un sujeto o paciente para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para la enfermedad.

"Tratamiento" o "tratar" incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (*por ejemplo*, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (*por ejemplo*, revertir la patología y/o sintomatología), y/o (3) provocar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad.

Otras abreviaturas usadas en la presente son como sigue: DMSO, dimetil sulfóxido; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; FBS, suero fetal bovino; IFN γ o IFN- γ , interferón- γ ; TNF α o TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; IL-1 β , interleuquina-1 β ; HO-1, hemooxigenasa inducible.

Las definiciones anteriores remplazan cualquier definición conflictiva en cualquiera de las referencias que se incorporan a la presente a modo de

referencia. El hecho de que ciertos términos están definidos, sin embargo, no se deben considerar como indicativos de que cualquier término que no está definido es indefinido. En cambio, todos los términos usados se cree que describen la invención en términos de que un especialista puede apreciar el alcance y práctica de la presente invención.

II. Compuestos y métodos de síntesis

Los compuestos provistos en la presente descripción se muestran anteriormente en la sección de síntesis de la invención y en las reivindicaciones más adelante. Se pueden hacer usando los métodos descritos en la sección de Ejemplos. Estos métodos se pueden modificar adicionalmente y optimizar usando los principios y técnicas de química orgánica como los aplica un especialista en el arte. Dichos principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007), que se incorpora a la presente a modo de referencia.

Los compuestos empleados en los métodos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno asimétricamente sustituidos, y se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, todas las formas quirales, diastereoméricas, forma racémica, forma epimérica, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura tienen como intención, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica. Los compuestos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas formas de realización, se obtiene un diastereómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la configuración S o R,

como lo definen las Recomendaciones de IUPAC 1974. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar usando las técnicas que se enseñan en la sección de Ejemplos más adelante, así como las modificaciones de las mismas.

Los átomos que componen los compuestos de la presente invención tienen como intención incluir todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos con uno o más átomos que han sido modificados o enriquecidos isotópicamente, en particular aquellos con isótopos farmacéuticamente aceptables o aquellos útiles para la investigación farmacéutica. Los isótopos, según se usa en la presente, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Similarmente, se contempla que uno o más átomos de carbono de un compuesto de la presente invención se pueda remplazar por uno o más átomos de silicio. Adicionalmente, se contempla que uno o más átomos de oxígeno de un compuesto de la presente invención pueda ser remplazado por uno o más átomos de azufre o selenio.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de prodroga. Debido a que se conoce que las prodrogas potencian numerosas cualidades deseables de fármacos (*por ejemplo*, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos empleados en algunos métodos de la invención pueden, si se desea, ser administrados en forma de prodroga. Por lo tanto, la invención contempla prodrogas de compuestos de la presente invención así como métodos para administrar prodrogas. Las

prodrogas de los compuestos empleados en la invención se pueden preparar por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de modo tal que las modificaciones se cortan, por manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto parental. De este modo, las prodrogas incluyen, por ejemplo, compuestos descritos en la presente en los cuales un grupo hidroxilo, amino, o carboxilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra la prodroga a un sujeto, se corta para formar un hidroxilo, amino, o ácido carboxílico, respectivamente.

Se debe reconocer que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítica, siempre que la sal, como un todo, sea farmacológicamente aceptable. Los ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos para prepararlas y uso se presentan en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), que se incorpora a modo de referencia a la presente.

Se debe reconocer adicionalmente que los compuestos de la presente invención incluyen aquellos que han sido modificados adicionalmente para comprender sustituyentes que se pueden convertir a hidrógeno *in vivo*. Esto incluye aquellos grupos que se pueden convertir a un átomo de hidrógeno por medios enzimáticos o químicos que incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, hidrólisis e hidrogenolisis. Los ejemplos incluyen grupos que se pueden hidrolizar, tal como grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácidos, residuos peptídicos, *o*-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidropiranilo, difenilfosfinilo, y similares. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, y similares. Los ejemplos de grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo

($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, Boc), benciloxycarbonilo, *p*-metoxibenciloxycarbonilo, viniloxycarbonilo, β -(*p*-toluensulfonil)etoxycarbonilo, y similares. Los residuos de aminoácidos adecuados incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, residuos de Gly (glicina), Ala (alanina), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptofano), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y β -Ala. Los ejemplos de residuos de aminoácidos también incluyen residuos de aminoácidos que están protegidos con un grupo protector. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en la síntesis de péptidos, que incluye grupos acilo (tal como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxycarbonilo (tal como benciloxycarbonilo y *p*-nitrobenciloxycarbonilo), grupos *tert*-butoxycarbonilo ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ Boc), y similares. Los residuos peptídicos adecuados incluyen residuos peptídicos que comprenden entre dos y cinco residuos de aminoácidos. Los residuos de estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de los mismos. Adicionalmente, el residuo de aminoácido o péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos de aminoácidos adecuados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos peptídicos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos peptídicos que tienen uno o más constituyentes de residuos de aminoácidos que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácidos

adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en la síntesis de péptidos, que incluyen grupos acilo (tal como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxycarbonilo (tal como benciloxycarbonilo y *p*-nitrobenciloxycarbonilo), grupos *tert*-butoxycarbonilo ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), y similares. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles a hidrógeno *in vivo*" incluyen grupos hidrogenolizables que se pueden eliminar reductivamente. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables que se pueden eliminar reductivamente incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, grupos arilsulfonilo (tal como *o*-toluensulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi (tal como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxycarbonilo (tal como benciloxycarbonilo y *o*-metoxi-benciloxycarbonilo); y grupos haloetoxycarbonilo (tal como β,β,β -triclouroetoxycarbonilo y β -iodoetoxycarbonilo).

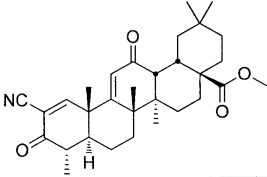
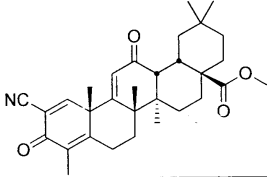
Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, se de mayor duración que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbido que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (*por ejemplo*, mayor biodisponibilidad oral y/o menor depuración) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas, o químicas útiles respecto a compuestos conocidos en el arte previo, ya sea para uso en las indicaciones mencionadas en la presente o de otro modo.

III. Actividad biológica

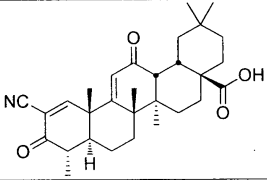
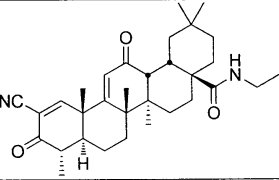
Los resultados del ensayo para la supresión de la producción de NO inducida por IFN γ se muestran para varios de los compuestos de la presente invención en la Tabla 1 más abajo. En la columna de la derecha de esta tabla bajo el encabezado RAW264.7, los resultados se comparan para aquellos de

bardoxolona metilo (RTA 402, CDDO-Me). Los resultados disponibles del ensayo de NQO1-ARE Luciferase Reporter se muestran en la última columna. Los detalles respecto a ambos ensayos se proveen en la sección de ejemplos.

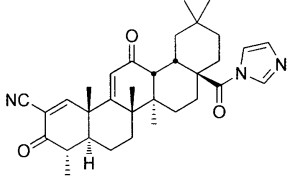
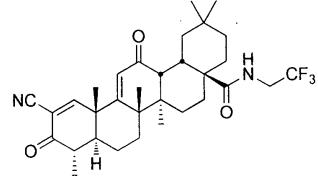
Tabla 1. Supresión de Producción de NO Inducida por IFN γ .

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63435		491,66	1,0	0,4	7,2
TX63448		489,65	75	44	

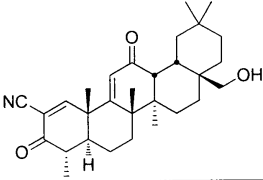
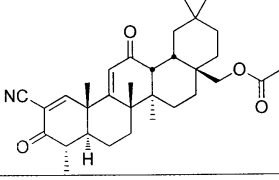
55

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63520		477,63	10,1	6,7	5,3
TX63521		504,70	1,1	0,6	

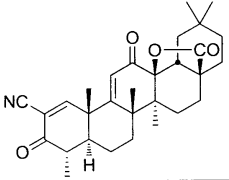
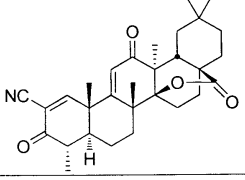
46

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63522		527,70	0,4	0,3	4,1
TX63523		558,67	1,0	0,6	5,6

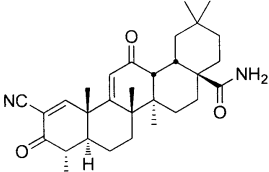
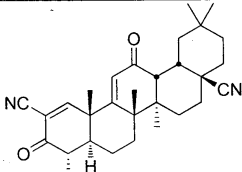
57

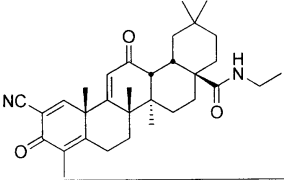
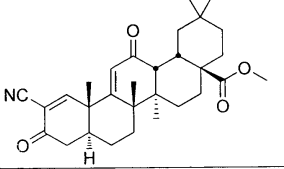
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63545		463,65	0,7	0,3	7,2
TX63546		505,69	1,0	0,6	

88

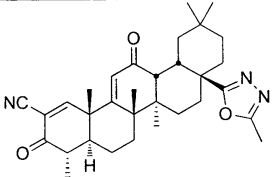
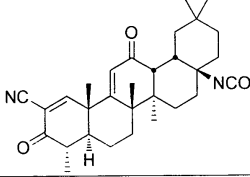
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63555		475,62	1,4	0,5	6,1
TX63556		475,62	69,0	25,6	

59

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63557		476,65	2,2	1,0	
TX63558		458,63	0,6	0,3	

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63597		502,69	>25	>12	
TX63614		477,63	11,7	5,9	

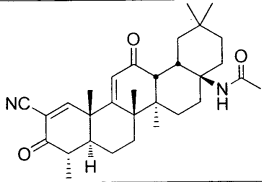
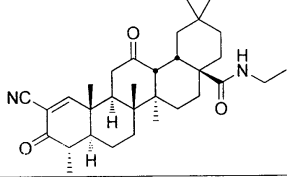
6

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63616		515,69	0,7	0,5	4,4
TX63618		474,63	8,2	5,9	

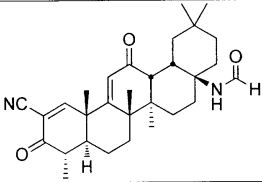
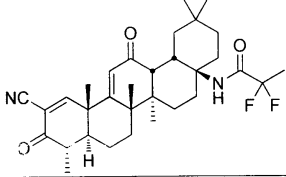
62

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63620		448,64	1,2	0,9	
TX63621		526,73	0,8	0,6	

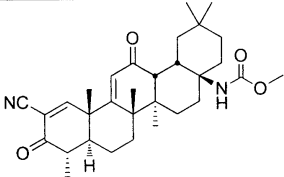
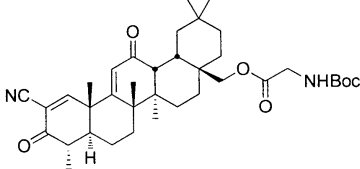
63

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63622		490,68	3,8	2,3	
TX63680		506,72	7,0	3,6	

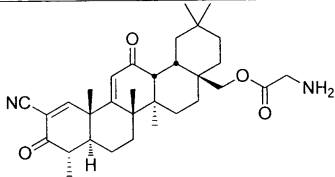
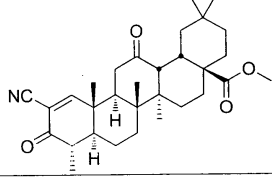
64

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63681		476,65	1,6	1,1	
TX63682		540,68	1,1	0,65	5,7

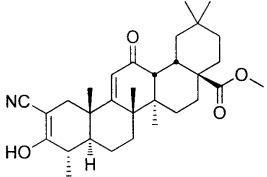
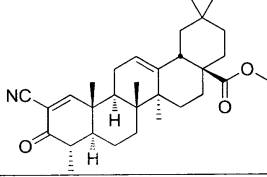
62

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63693		506,68	1,4	0,8	
TX63716		620,82	3,2	2,0	

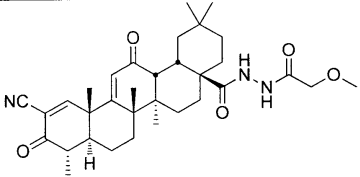
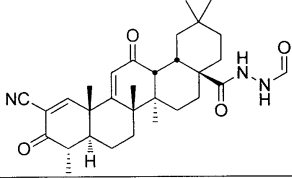
66

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63717		520,70	0,6	0,4	
TX63749		493,68	3,0	2,1	2,3

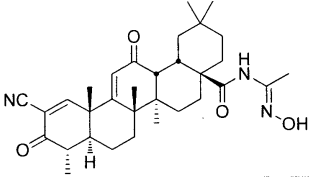
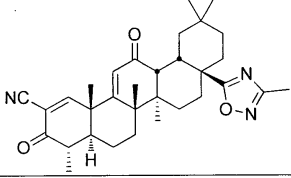
65

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63778		493,68	50	39	
TX63779		477,68	44	34	

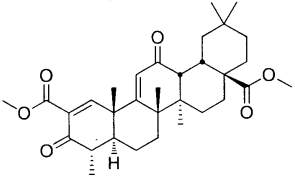
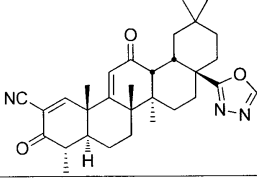
62

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63784		563,73	7,5	6,2	
TX63785		519,67	20,0	16,4	

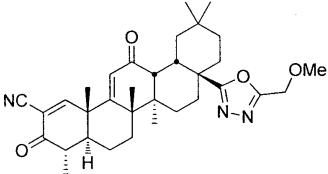
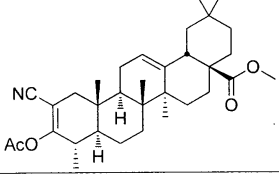
69

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63786		533,70	2,2	1,8	
TX63787		515,69	0,8	0,4	

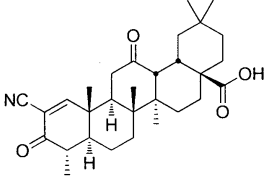
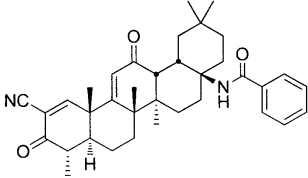
06

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63788		524,69	33,5	32	
TX63789		501,66	0,6	0,3	

18

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63790		545,71	1,1	0,6	
TX63795		521,73	>200	NA	

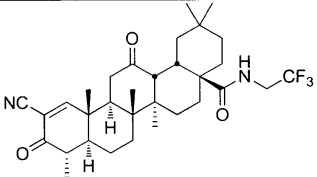
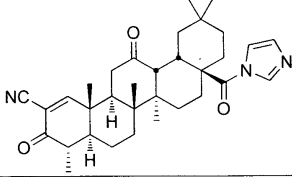
72

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63797		479,65	21	17	
TX63798		552,75	1,5	1,2	

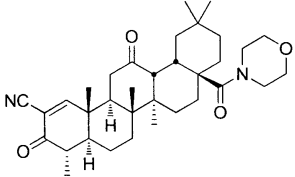
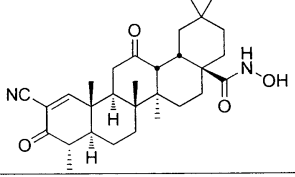
93

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63799		558,67	1,8	1,6	
TX63800		520,70	0,9	0,8	

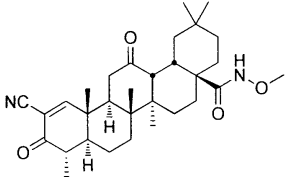
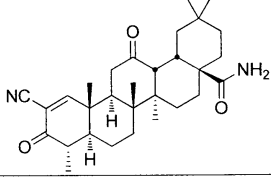
24

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63807		560,69	5,8	2,6	
TX63811		529,71	0,3	0,2	

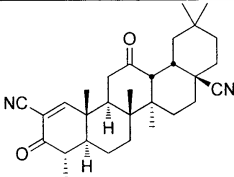
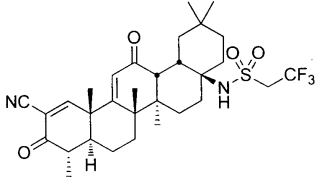
75

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63812		548,76	10,1	4,4	
TX63814		494,67	19,0	8,3	

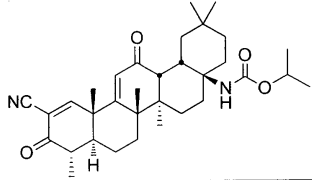
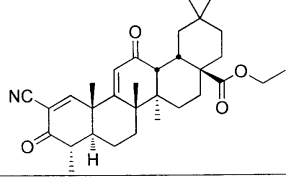
96

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63815		508,69	9,6	4,2	
TX63816		478,67	10,2	4,5	

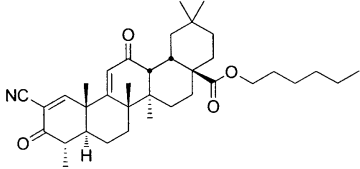
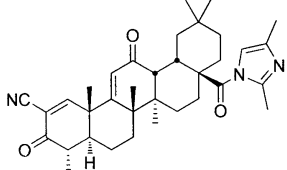
76

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63817		460,65	2,6	1,1	
TX63818		594,73	0,8	0,6	

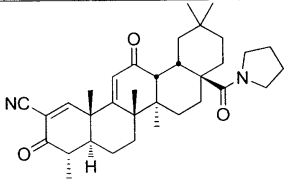
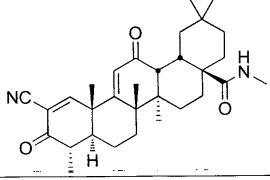
92

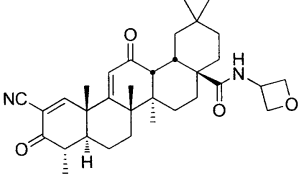
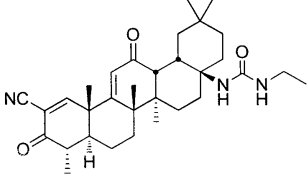
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63819		534,73	2,7	2,2	
TX63820		505,69	1,5	1,2	

24

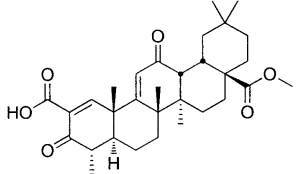
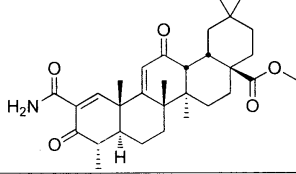
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63821		561,79	53	41	
TX63822		555,75	0,7	0,6	

08

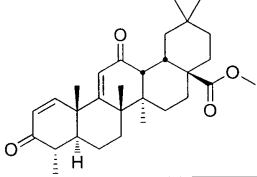
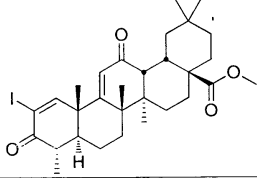
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63823		530,74	0,8	0,6	
TX63824		490,68	1,0	0,5	

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM		
TX63825		532,71	2,0	1,5			
TX63826		519,72	4,4	3,5			

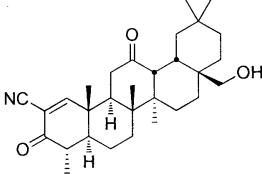
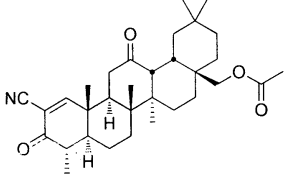
82

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE	
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM	
TX63830		510,66	4,6	3,6		
TX63831		509,68	21	16,4		

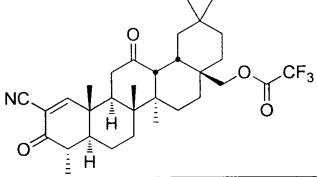
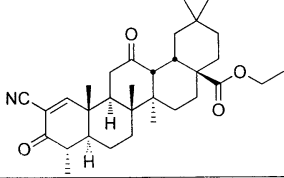
88

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63832		466,65	149	89	
TX63833		592,55	88	63	

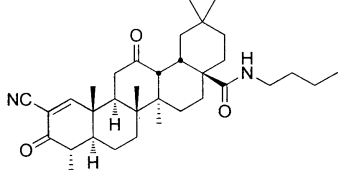
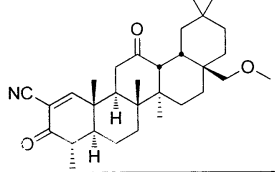
87

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63839		465,67	4,0	2,9	
TX63840		507,70	2,9	2,1	

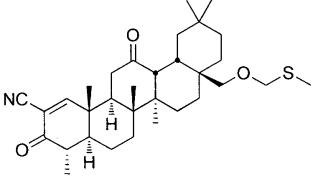
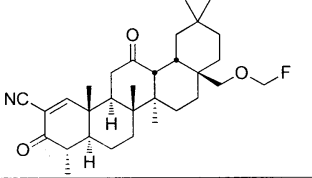
88

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63841		561,68	4,5	3,2	
TX63842		507,70	6,1	4,3	

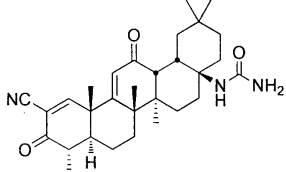
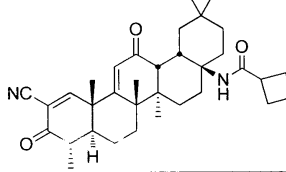
86

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, (nM)	IC ₅₀	NO, relativa	IC ₅₀	Inducción a 62,5 nM
TX63843		534,77	10,9		7,8		
TX63858		479,69	7,2		3,7		

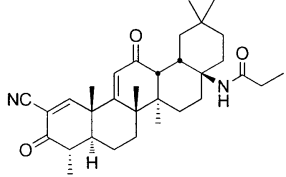
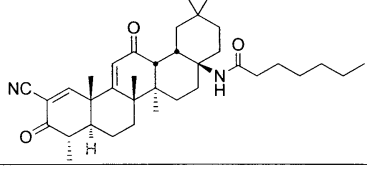
87

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63859		525,79	14,6	7,4	
TX63860		497,68	4,1	2,1	

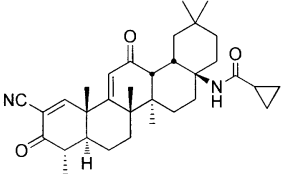
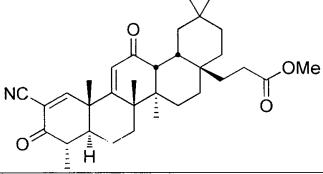
88

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63862		491,66	28	22,7	
TX63863		530,74	1,8	1,5	

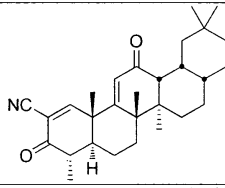
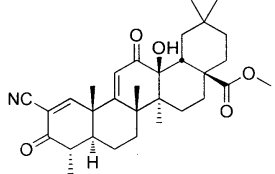
88
69

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀	NO, IC ₅₀	NO, IC ₅₀	NO, IC ₅₀	Inducción a 62,5 nM
TX63864		504,70	1,9	1,5			
TX63865		560,81	9,4	7,6			

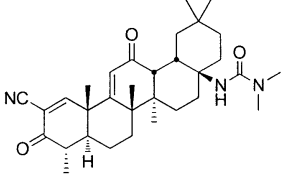
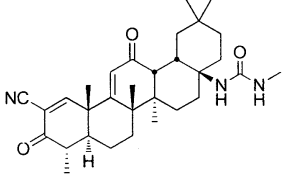
20

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63866		516,71	1,4	1,2	
TX63867		519,71	1,3	0,7	

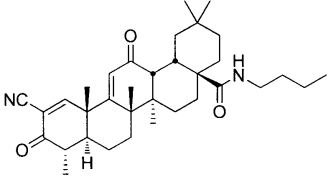
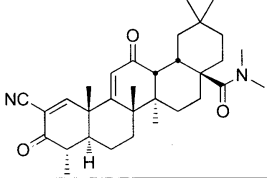
AN

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63869		433,63	3,8	2,9	
TX63870		507,66	1,1	0,7	

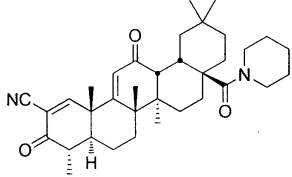
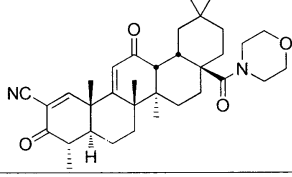
92

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63875		519,72	1,3	1,0	
TX63876		505,69	7,3	5,8	

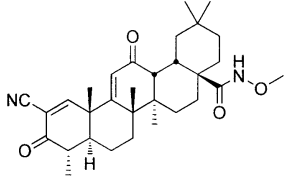
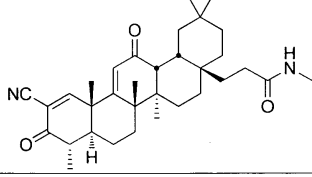
63

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, (nM)	IC ₅₀	NO, relativa	IC ₅₀	Inducción a 62,5 nM
TX63877		532,76	1,3		1,1		
TX63878		504,70	1,4		0,9		

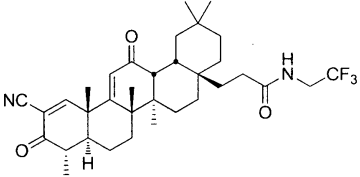
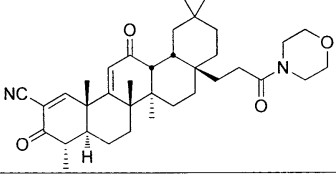
OK

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM		
TX63880		544,77	1,6	1,2			
TX63881		546,74	0,9	0,7			

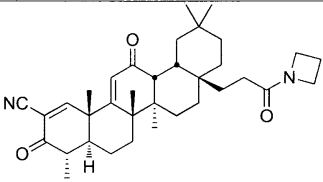
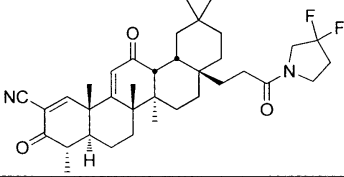
85

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, (nM)	IC ₅₀	NO, relativa	IC ₅₀	Inducción a 62,5 nM
TX63882		506,68	1,6		1,2		
TX63886		518,73	0,3		0,2		

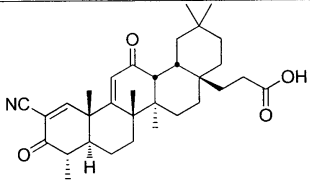
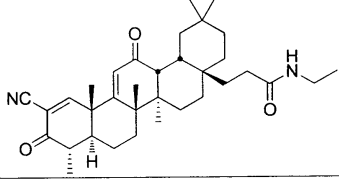
de

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, (nM)	IC ₅₀	NO, relativa	IC ₅₀	Inducción a 62,5 nM
TX63887		586,73	0,8		0,6		
TX63888		574,79	0,3		0,3		

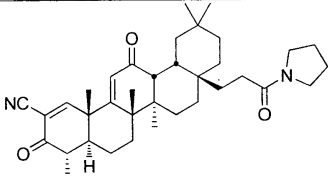
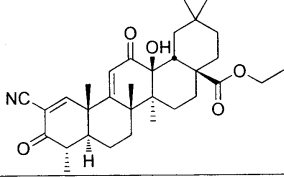
OK

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63889		544,77	0,4	0,3	
TX63890		594,77	0,8	0,6	

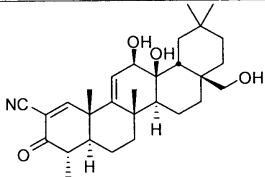
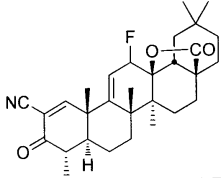
88

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63891		505,69	1,3	1,1	
TX63892		532,76	0,3	0,2	

29

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63893		558,79	0,5	0,4	
TX63901		521,69	1,3	0,8	

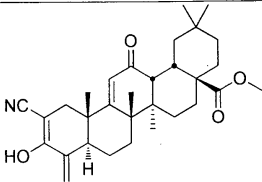
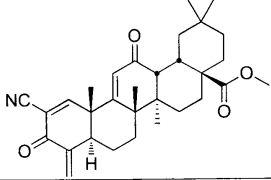
100

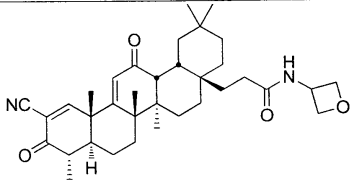
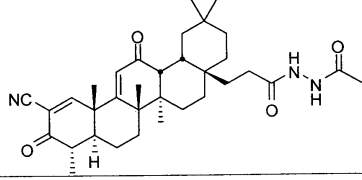
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63904		481,67	10,4	6,3	
TX63907		479,63	1,6	1,0	

101

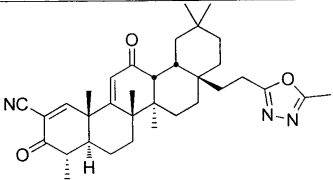
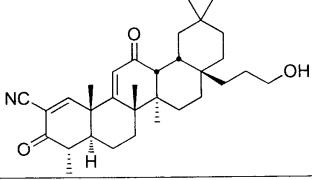
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM		
TX63908		479,65	0,6	0,4			
TX63909		521,69	1,4	0,8			

102

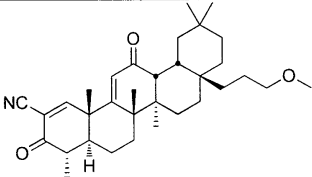
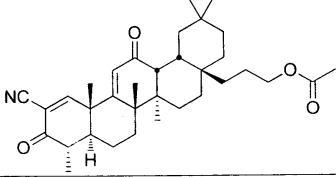
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63910		491,66	304	230	
TX63911		489,65	10,0	7,6	

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7				ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM		
TX63914		560,77	0,4	0,3			
TX63915		561,75	4,0	3,1			

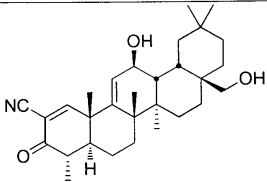
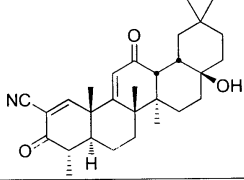
104

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63916		543,74	0,4	0,3	
TX63918		491,70	0,5	0,5	

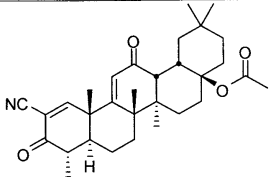
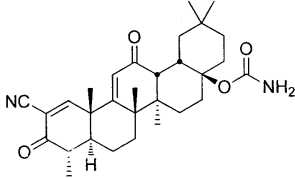
105

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63919		505,73	1,4	1,2	
TX63920		533,74	0,9	0,8	

28

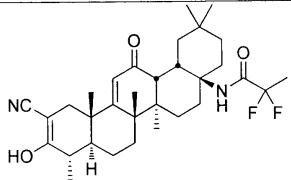
N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63923		465,67	2,5	1,8	
TX63925		449,62	0,4	0,3	

10X

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63928		491,66	0,6	0,4	
TX63929		492,65	0,5	0,3	

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63936		451,62	1,1	0,7	
TX63982		562,78	3,5	1,4	

109

N.º de compuesto	Estructura Molecular	PM	RAW264.7		ensayo NQO1-ARE
			NO, IC ₅₀ (nM)	NO, IC ₅₀ relativa	Inducción a 62,5 nM
TX63984		542,70	48	18	

10

IV. Enfermedades asociadas con inflamación y/o estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que provee resistencia a organismos infecciosos o parásitos y la reparación del tejido dañado. La inflamación comúnmente se caracteriza por vasodilatación localizada, enrojecimiento, hinchamiento, y dolor, el reclutamiento de leucocitos al sitio de infección o daño, producción de citoquinas inflamatorias tal como TNF- α e IL-1, y producción de especies reactivas del oxígeno o nitrógeno tal como peróxido de hidrógeno, superóxido y peroxinitrito. En las etapas más tardías de inflamación, remodelamiento de tejido, angiogénesis, u formación de escara (fibrosis) puede ocurrir como parte del proceso de curación de la herida. Bajo circunstancias normales, la respuesta inflamatoria es regulada y temporaria y se resuelve de un modo orquestado una vez que la infección o daño ha sido tratado adecuadamente. Sin embargo, la inflamación aguda se puede volver excesiva y amenazante para la vida si los mecanismos regulatorios fallan. Como alternativa, la inflamación se puede volver crónica y provocar daño al tejido acumulativo o complicaciones sistémicas. En base a la evidencia presentada anteriormente, los compuestos de esta invención se pueden usar en el tratamiento o prevención de inflamación o enfermedades asociadas con inflamación.

Muchas enfermedades humanas serias e intratables involucran la desregulación de procesos inflamatorios, que incluyen enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, y diabetes, que tradicionalmente no fueron vistas como condiciones inflamatorias. En el caso de cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación de tumor, progresión, metástasis, y resistencia a terapia. La aterosclerosis, vista siempre como un

111

trastorno del metabolismo de lípidos, ahora se entiende que es una condición inflamatoria principalmente, con macrófagos activados jugando un papel importante en la formación y ruptura eventual de placas ateroscleróticas. También se ha mostrado que la activación de vías de señalización inflamatorias tiene un papel en el desarrollo de resistencia a insulina, así como en el daño del tejido periférico asociado con hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies reactivas del oxígeno y especies reactivas del nitrógeno tal como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, y peroxinitrito es una característica distintiva de condiciones inflamatorias. Se ha informado evidencia de producción de peroxinitrito desregulada en una amplia variedad de enfermedades (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Las enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, psoriasis, y esclerosis múltiple involucran la activación inapropiada y crónica de procesos inflamatorios en tejidos afectados, derivados de la disfunción del reconocimiento como propio y no propio y mecanismos de defensa en el sistema inmune. En enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el daño neural se correlaciona con la activación de microglia y niveles elevados de proteínas proinflamatorias tal como óxido nítrico sintasa (iNOS). La insuficiencia orgánica crónica tal como la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica está estrechamente asociada con la presencia de estrés oxidativo e inflamación, llevando al desarrollo de fibrosis y eventual pérdida de la función del órgano. El estrés oxidativo en las células endoteliales vasculares, que recubren vasos sanguíneos mayores y menores, puede llevar

a una disfunción endotelial y se cree que es un factor contribuyente importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular sistémica, complicaciones de diabetes, enfermedad renal crónica y otras formas de insuficiencia de órganos, y un número de otras enfermedades relacionadas con la edad que incluyen enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y la retina.

Muchos otros trastornos involucran estrés oxidativo e inflamación en tejidos afectados, que incluye enfermedad intestinal inflamatoria; enfermedades de la piel inflamatorias; mucositis relacionada con terapia de radiación y quimioterapia; enfermedades oculares tales como uveitis, glaucoma, degeneración macular, y diferentes formas de retinopatía; falla de trasplante y rechazo; daño por isquemia y reperfusión; dolor crónico; condiciones degenerativas de los huesos y articulaciones que incluyen osteoartritis y osteoporosis; asma y fibrosis quística; trastornos de convulsiones; y condiciones neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno por estrés post-traumático, trastornos de déficit de atención, trastornos del espectro autista, y trastornos alimenticios tal como anorexia nerviosa. La desregulación de las vías de señalización inflamatoria se cree que es un factor principal en la patología de enfermedades de desgaste muscular que incluyen distrofia muscular y diferentes formas de caquexia.

Una variedad de trastornos agudos que amenazan con la vida también incluyen señalización inflamatoria desregulada, que incluye falla orgánica aguda que involucra el páncreas, riñones, hígado, o pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, ataque cerebro vascular, shock séptico, trauma, quemaduras severas, y anafilaxis.

Muchas de las complicaciones de las enfermedades infecciosas también

involucran la desregulación de las respuestas inflamatorias. A pesar de que una respuesta inflamatoria puede matar a los patógenos invasores, una respuesta inflamatoria excesiva también puede ser algo destructiva y en algunos casos puede ser una fuente primaria de daño en los tejidos infectados. Más aun, una respuesta inflamatoria excesiva también puede conducir a complicaciones sistémicas debido a una sobreproducción de citoquinas inflamatorias tales como TNF- α e IL-1. Esto se cree que es un factor en la mortalidad que aparece en influenza severa, síndrome respiratorio agudo severo, y sepsis.

Se ha relacionado a la expresión aberrante o excesiva ya sea de iNOS o bien de ciclooxigenasa-2 (COX-2) con la patogénesis de muchos procesos patológicos. Por ejemplo, es claro que el NO es un mutágeno potente (Tamir and Tannebaum, 1996), y que el óxido nítrico también puede activar a la COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Más aun, hay un marcado incremento de iNOS en tumores de colon de rata inducidos por el carcinógeno azoximetano (Takahashi *et al.*, 1997). Se ha mostrado que una serie de análogos sintéticos triterpenoides de ácido oleanólico son inhibidores poderosos de los procesos inflamatorios celulares, tales como la inducción mediante IFN- γ de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002), todos los cuales se incorporan a la presente a modo de referencia.

En un aspecto, los compuestos que se exponen en la presente se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico en células derivadas de macrófagos RAW 264.7 mediante exposición a interferón γ . Los mismos se caracterizan además por su capacidad para inducir la

expresión de proteínas antioxidantes tales como NQO1 y reducir la expresión de proteínas proinflamatorias tales como COX-2 y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas propiedades son relevantes para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y trastornos que involucran al estrés oxidativo o a la desregulación de los procesos inflamatorios que incluyen a cáncer, complicaciones de exposición localizada o de cuerpo total a radiación ionizante, mucositis que resulta de terapia con radiación o quimioterapia, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares que incluyen a aterosclerosis, daño por isquemia reperfusión, falla orgánica aguda y crónica que incluye a falla renal y falla cardíaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de diabetes, alergias severas, rechazo a trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del ojo y la retina, dolor agudo y crónico, enfermedades óseas degenerativas incluyendo osteoartritis y osteoporosis, enfermedades inflamatorias de intestino, dermatitis y otras enfermedades de la piel, sepsis, quemaduras, trastornos epilépticos, y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin estar limitados por la teoría, la activación de la vía metabólica antioxidante/antiinflamatoria Keap1/Nrf2/ARE se cree que está relacionada tanto con las propiedades antiinflamatorias como con las anticarcinogénicas de los compuestos que se exponen en la presente.

En otro aspecto, los compuestos que se exponen en la presente se pueden usar para tratar a un sujeto que tiene una condición causada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo resulta de niveles anormalmente altos o prolongados de especies reactivas de oxígeno tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, y

peroxinitrito (que se forma mediante la reacción de óxido nítrico y superóxido). El estrés oxidativo se puede acompañar ya sea de inflamación aguda como crónica. El estrés oxidativo puede estar causado por disfunción mitocondrial, por la activación de células inmunes tales como macrófagos y neutrófilos, por exposición aguda a un agente externo tal como radiación ionizante o un agente quimioterapéutico citotóxico (*por ejemplo*, doxorubicina), por trauma u otro daño tisular agudo, por isquemia/reperfusión, por circulación baja o anemia, por hipoxia o hiperoxia localizada o sistémica, por niveles elevados de citoquinas inflamatorias u otras proteínas relacionadas con la inflamación, y/o por otros estados fisiológicos anormales tales como hiperglicemia o hipoglicemia.

En muchos modelos animales de condiciones que estimulan la expresión de hemo oxigenasa inducible (HO-1), un gen blanco de la vía metabólica de Nrf2 ha demostrado tener un efecto terapéutico significativo incluyendo modelos de infarto de miocardio, falla renal, falla de trasplante y rechazo, infarto, enfermedad cardiovascular, y enfermedad autoinmune (*por ejemplo*, Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse and Choi, 2005; Morse and Choi, 2002). Esta enzima rompe el hemo libre a hierro, monóxido de carbono (CO), y biliverdina (que subsiguientemente se convierte a la potente molécula antioxidante bilirrubina).

En otro aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar el daño tisular o la falla orgánica, aguda o crónica, que resulta de estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Entre los ejemplos de enfermedades que caen en esta categoría se incluye a: falla cardíaca, falla

hepática, falla de trasplante y rechazo, falla renal, pancreatitis, enfermedades fibróticas de pulmón (fibrosis quística y COPD, y fibrosis pulmonar idiopática, entre otras), diabetes (incluyendo a las complicaciones), aterosclerosis, daño por isquemia reperusión, glaucoma, infarto, enfermedad autoinmune, autismo, degeneración macular, y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso de autismo, los estudios sugieren que el mayor estrés oxidativo en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan and Chauhan, 2006).

La evidencia también conecta al estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y la patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos psiquiátricos tales como psicosis, depresión mayor, y desorden bipolar; desordenes de tipo epilépticos tales como epilepsia; dolor y síndromes sensoriales tales como migraña, dolor neuropático o tinnitus; y síndromes del comportamiento tales como trastornos por déficit de atención. Véase, *por ejemplo*, Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003, los cuales están todos incorporados a modo de referencia a la presente. Por ejemplo, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias, incluyendo a TNF, interferón- γ , e IL-6, están asociados con enfermedad mental mayor (Dickerson *et al.*, 2007). También se ha relacionado a la activación de la microglia con enfermedad mental mayor. Por lo tanto, la disminución de la expresión de las citoquinas inflamatorias y la inhibición de la activación severa de la microglia podrían ser beneficiosas en pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno

bipolar, trastornos de tipo autismo, y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Por consiguiente, en las patologías que involucran al estrés oxidativo solo o al estrés oxidativo exacerbado por inflamación, el tratamiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, tales como los que se describieron previamente o a lo largo de esta memoria descriptiva. El tratamiento se puede administrar en forma preventiva, antes de un estado predecible de estrés oxidativo (*por ejemplo*, trasplante de órganos o la administración de terapia por radiación a un paciente con cáncer), o se lo puede administrar en forma terapéutica en estrategias que involucran un estrés oxidativo establecido e inflamación.

Los compuestos que se exponen en la presente en general se pueden aplicar al tratamiento de condiciones inflamatorias, tales como sepsis, dermatitis, enfermedad autoinmune y osteoartritis. En un aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar dolor inflamatorio y/o dolor neuropático, por ejemplo, mediante la inducción de Nrf2 y/o la inhibición de NF- κ B.

En algunas formas de realización, los compuestos que se exponen en la presente se pueden usar en el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn y psoriasis, enfermedad inflamatoria de intestino, todas las otras enfermedades cuyas patogénesis se cree que involucran la producción excesiva ya sea de óxido nítrico o bien de prostaglandinas, y patologías que involucran al estrés oxidativo solo o al estrés

oxidativo exacerbado por inflamación.

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tales como prostaglandina E. Estas moléculas promueven la vasodilatación, extravasación de plasma, dolor localizado, temperatura elevada, y otros síntomas de inflamación. La forma inducible de la enzima COX-2 está asociada con su producción, y en tejidos inflamados se encuentran altos niveles de COX-2. Como consecuencia, la inhibición de COX-2 puede aliviar muchos síntomas de la inflamación y varias drogas antiinflamatorias importantes (*por ejemplo*, ibuprofeno y celecoxib) actúan mediante la inhibición de la actividad de COX-2. La investigación reciente, sin embargo, ha demostrado que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPGs) (*por ejemplo*, 15-desoxi prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) tiene un rol en la estimulación de la resolución orquestada de la inflamación (*por ejemplo*, Rajakariar *et al.*, 2007). COX-2 también se asocia con la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. Como consecuencia, la inhibición de COX-2 puede interferir con la total resolución de la inflamación, potencialmente promoviendo la persistencia de las células inmunes activadas en tejidos y conduciendo a inflamación crónica "ardiente". Este efecto puede ser responsable de la incidencia incrementada de enfermedad cardiovascular en pacientes que usan inhibidores selectivos de COX-2 por largos periodos de tiempo.

En un aspecto, los compuestos que se exponen en la presente se pueden usar para controlar la producción de procitoquinas inflamatorias dentro de la célula mediante la activación selectiva de residuos de cisteína regulatorios (RCRs) en proteínas que regulan la actividad de factores de transcripción

sensibles a redox. La activación de RCRs mediante cyPGs ha demostrado iniciar un programa de proresolución en el que se induce potencialmente la actividad del antioxidante y el factor de transcripción crioprotector Nrf2 y se suprimen las actividades de los factores de transcripción prooxidantes y proinflamatorios NF- κ B y las STATs. En algunas formas de realización, esto incrementa la producción de moléculas antioxidantes reductoras (NQO1, HO-1, SOD1, γ -GCS) y disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas prooxidantes y proinflamatorias (iNOS, COX-2, TNF- α). En algunas formas de realización, los compuestos de esta invención pueden causar que las células que hospedan el evento inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio mediante la promoción de la resolución de la inflamación y limitando el daño tisular excesivo al huésped.

V. Formulaciones farmacéuticas y rutas de administración

Los compuestos de la presente exposición se pueden administrar mediante una variedad de métodos, *por ejemplo*, por vía oral o por inyección (*por ejemplo* subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, *etc.*). Dependiendo de la ruta de administración, los compuestos activos pueden estar recubiertos por un material para proteger al compuesto de la acción de ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar al compuesto. Los mismos también se pueden administrar mediante perfusión/infusión continua a un sitio patológico o herido.

Para administrar el compuesto terapéutico por una administración distinta a la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico se puede administrar a un paciente en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas, o un diluyente. Los diluyentes aceptables farmacéuticamente incluyen a solución salina y soluciones

amortiguadas acuosas. Los liposomas incluyen a emulsiones de agua en aceite en agua CGF así como también a liposomas convencionales (Strejan *et al.*, 1984).

El compuesto terapéutico también se puede administrar por vía parenteral, por vía intraperitoneal, por vía intraespinal, o por vía intracerebelar. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un preservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas que son apropiadas para uso inyectable incluyen a soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extratemporánea de solución o dispersión inyectable estéril. Véase por ejemplo la Solicitud de Patente de los EE.UU. de J. Zhang, titulada "Dispersiones sólidas amorfas de CDDO-Me para liberación retrasada de composiciones de dosificación oral," presentada el 13 de febrero de 2009, que se incorpora a la presente a modo de referencia. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser tan fluida como para que exista un manejo fácil con jeringa. La misma debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tal como, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas apropiadas de los mismos, y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el

mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir mediante diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monostearato de aluminio o gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes de los que se enumeraron previamente, según se lo requiera, a lo que sigue una esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes que se requieren a partir de los que se enumeraron previamente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado en vacío y el secado-congelación que rinde un polvo del ingrediente activo (*por ejemplo*, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo esterilizada por filtración previamente.

El compuesto terapéutico se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto

terapéutico y otros ingredientes también se pueden incluir en cápsulas de gelatina dura o blanda, presionar en comprimidos o incorporar directamente a la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, el compuesto terapéutico se puede incorporar con excipientes y usar en la forma de tabletas para ingestión, tabletas bucales, grageas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones por supuesto puede variar. La cantidad del compuesto terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y mayor uniformidad de dosificación. Una forma unitaria de dosificación según se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico que se calcula para producir el efecto terapéutico que se desea en asociación con el vehículo farmacéutico. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes al arte de la formación de compuestos tal como un compuesto terapéutico para el tratamiento de una condición seleccionada en un paciente.

El compuesto terapéutico también se puede administrar por vía tópica a la piel, ojo, o mucosa. Como alternativa, si se desea administración local a los pulmones, el compuesto terapéutico se puede administrar por inhalación en un

polvo seco o formulación en aerosol.

Los compuestos activos se administran en una dosificación terapéuticamente eficaz suficiente para tratar una condición que se asocia con una condición en un paciente. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo animal que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de enfermedades en humanos, tales como los sistemas modelo que se muestran en los ejemplos y figuras.

La cantidad de dosificación real de un compuesto de la presente exposición o de una composición que comprende un compuesto de la presente exposición que se administra a un sujeto se puede determinar mediante factores físicos y fisiológicos tales como edad, sexo, peso corporal, severidad de condición, tipo de enfermedad que se está tratando, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del sujeto y según la ruta de administración. Estos factores pueden ser determinados por un especialista en el arte. El practicante responsable de la administración típicamente determinará la concentración de ingrediente(s) activo(s) en una composición y dosificación(es) apropiada(s) para el sujeto individual. Esta dosificación se puede ajustar por parte del médico del individuo en el caso de cualquier complicación.

Una cantidad eficaz típicamente variará entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 750 mg/kg, entre aproximadamente 100 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 250 mg/kg, entre aproximadamente 10,0 mg/kg y aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis diarias,

durante uno o varios días (dependiendo del curso del modo de administración y los factores que se discutieron previamente). Otros rangos apropiados de dosificación incluyen entre 1 mg y 10000 mg por día, entre 100 mg y 10000 mg por día, entre 500 mg y 10000 mg por día, y entre 500 mg y 1000 mg por día. En algunas formas de realización particulares, la cantidad es menos de 10.000 mg por día con un rango entre 750 mg y 9000 mg por día.

La cantidad eficaz puede ser menos de 1 mg/kg/día, menos de 500 mg/kg/día, menos de 250 mg/kg/día, menos de 100 mg/kg/día, menos de 50 mg/kg/día, menos de 25 mg/kg/día o menos de 10 mg/kg/día. Alternativamente la misma puede estar en el rango de entre 1 mg/kg/día y 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de pacientes con diabetes, la dosificación unitaria puede ser una cantidad que reduce la glucosa sanguínea en al menos 40% en comparación con un sujeto sin tratar. En otra forma de realización, la dosificación unitaria es una cantidad que reduce la glucosa sanguínea a un nivel que es $\pm 10\%$ del nivel de glucosa sanguíneo de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitantes, una dosis también puede comprender entre aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente

100 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, y aproximadamente 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier rango derivable de los mismos. Entre los ejemplos no limitantes de un rango derivable a partir de los números que se listan en la presente, se puede administrar un rango de entre aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, entre aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal y aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., en base a los números que se describieron previamente.

En ciertas formas de realización, una composición farmacéutica de la presente exposición puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,1% de un compuesto de la presente exposición. En otras formas de realización, el compuesto de la presente exposición puede comprender entre aproximadamente 2% y aproximadamente 75% del peso de la unidad, o entre aproximadamente 25% y aproximadamente 60%, por ejemplo, y cualquier rango derivable de los mismos.

Se contemplan dosis individuales o múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de dosis múltiples pueden ser determinados por un especialista en el arte empleando no más que la experimentación de rutina. Como ejemplo, los sujetos se pueden administrar con dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas formas de realización, el agente se administra una vez por día.

El(los) agente(s) se puede(n) administrar en un cronograma de rutina. Según se usa en la presente, un cronograma de rutina se refiere a un periodo

de tiempo designado predeterminado. El cronograma de rutina puede abarcar periodos de tiempo que son idénticos o que difieren en longitud, siempre y cuando el cronograma sea predeterminado. Por ejemplo, el cronograma de rutina puede involucrar la administración dos veces día, cada día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, en base semanal, en base mensual o cualquier juego de números de días o semanas entre ellos. Como alternativa, el cronograma de rutina predeterminado puede involucrar la administración en base a dos días durante la primera semana, seguido por una base diaria durante varios meses, etc. En otras formas de realización, la invención provee que el agente(s) se pueda tomar por vía oral con periodos de tiempo que dependen o no de la ingesta de alimento. Por lo tanto, por ejemplo, el agente se puede tomar cada mañana y/o cada noche, sin importar cuando ha comido o comerá el sujeto.

VI. Terapia de combinación

Además de usarse como monoterapia, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar uso en terapias de combinación. La terapia de combinación eficaz se puede conseguir con una composición o formulación farmacológica individual que incluya ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, que se administran al mismo tiempo, en donde una composición incluye a un compuesto de esta invención, y la otra incluye al(a los) segundo(s) agente(s). Como alternativa, la terapia puede preceder o seguir a otro tratamiento con agente en intervalos que están en el rango entre minutos y meses.

Entre los ejemplos no limitantes de dicha terapia de combinación se incluye a la combinación de uno o más compuestos de la invención con otro

agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, terapia de radiación, un antidepresivo, un agente antipsicótico, un anticonvulsionante, un estabilizante del comportamiento, un agente antiineficaz, un agente antihipertensivo, un agente que disminuye el colesterol u otro modulador de los lípidos sanguíneos, un agente para promover la pérdida de peso, un agente antitrombótico, un agente para tratar o prevenir eventos cardiovasculares tales como infarto o paro de miocardio, un agente antidiabético, un agente para reducir el rechazo de trasplantes o enfermedad de injerto contra huésped, un agente antiartrítico, un agente analgésico, un agente antiasmático u otro tratamiento para enfermedades respiratorias, o un agente para tratamiento o prevención de trastornos de la piel. Los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes designados para mejorar la respuesta inmune de un paciente al cáncer, incluyendo (pero no como limitación) vacunas para cáncer. Véase Lu *et al.* (2011), que se incorpora a la presente a modo de referencia.

VII. Ejemplos

Se incluyen los siguientes ejemplos para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los especialistas en el arte deberán apreciar que los procedimientos descritos en los ejemplos que se indican a continuación representan procedimientos de los que el inventor descubrió que funcionaban bien en la práctica de la invención, y por consiguiente, puede considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, a la luz de la presente descripción, los especialistas comprenderán que es posible efectuar muchos cambios en las realizaciones específicas descritas y aún obtener resultados iguales o similares, sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Métodos y materiales

Producción de óxido nítrico y viabilidad celular. Se plaquearon macrófagos de ratón RAW264.7 en placas de 96 pocillos a 30.000 células /pocillo por triplicado en RPMI1640 + 0,5% de FBS y se incubaron a 37°C con 5% de CO₂. Al día siguiente, se pretrataron las células con DMSO o droga (entre 0 y 200 nM de rango de dosis) durante 2 horas, y luego se trataron con IFN γ recombinante de ratón (R&D Systems) durante 24 horas. La concentración de óxido nítrico en el medio se determinó usando el sistema de reactivo de Griess (Promega). La viabilidad celular se determinó usando el reactivo de WST-1 (Roche). Los valores de IC₅₀ se determinaron en base a la supresión de producción de óxido nítrico inducida por IFN γ normalizada por la viabilidad celular.

Ensayo reportero con luciferasa NQO1-ARE. Este ensayo permite la evaluación cuantitativa de la actividad endógena del factor de transcripción Nrf2 en células de mamífero en cultivo. La expresión de la *Firefly* luciferasa del plásmido reportero NQO1-ARE luciferasa se controla mediante la unión de Nrf2 a la secuencia potenciadora específica que corresponde al elemento de respuesta antioxidante (ARE) que se identificó en la región promotora del gen de la NADPH : quinona oxidoreductasa 1 humana (NQO1) (Xie *et al.*, 1995). El plásmido se contruyó mediante la inserción de una secuencia:

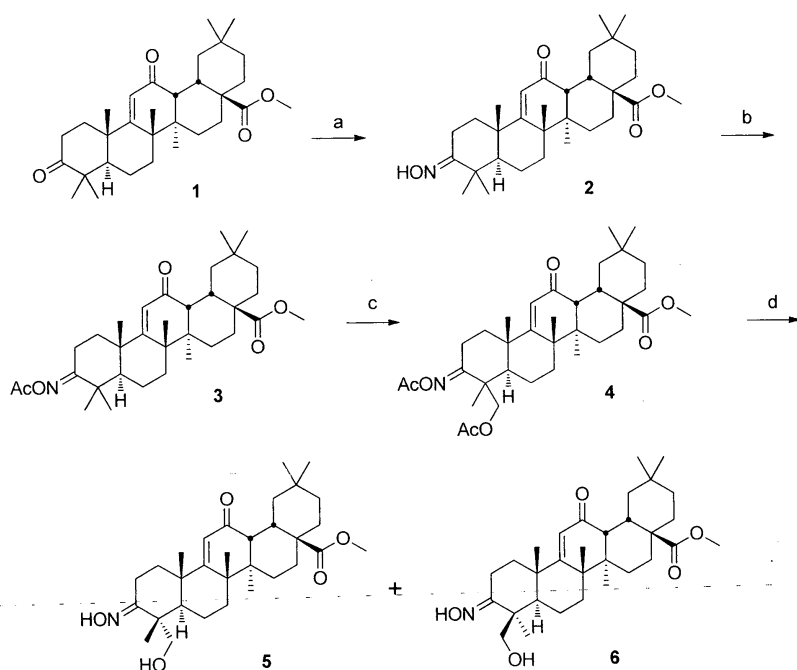
5'- CAGTCACAGTGA CT CAGCAGAATCTG-3' (SEQ ID N°: 1)

que abarca el NQO1-ARE humano en el vector pLuc-MCS usando los sitios de clonado HindIII/XhoI (GenScript Corp., Piscataway, NJ). El ensayo se lleva a cabo en células HuH7 mantenidas en DMEM (Invitrogen) suplementado con 10% de FBS y 100U/ml (cada uno) de penicilina y estreptomicina. Para el

ensayo, se plaquean las células en placas de 96 pocillos a 17.000 células por pocillo. Veinticuatro horas más tarde, se cotransfectan las células con 50 ng cada uno de plásmido reportero NQO1-ARE y plásmido pRL-TK usando el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 (Invitrogen). El plásmido pRL-TK expresa en forma constitutiva *Renilla* luciferasa y se usa como control interno para la normalización de los niveles de transfección. Treinta horas después de la transfección, se tratan las células con compuestos (a concentraciones en el rango entre 0 y 1 μ M) durante dieciocho horas. Se ensaya la actividad de *Firefly* y *Renilla* luciferasa mediante el Dual-Glo Luciferase Assay (Promega Corp., Madison, WI), la señal de luminiscencia se mide en un luminómetro L-Max II (Molecular Devices). La actividad de la *Firefly* luciferasa se normaliza a la actividad de *Renilla*. Las veces de inducción a una concentración de 62,5 nM se usan para comparar potencias relativas de compuestos para inducir la actividad transcripcional de Nrf2. Véase Xie *et al.*, 1995, cuyo contenido se incorpora en la presente a modo de referencia.

Esquemas de Síntesis, Reactivos y Rendimientos

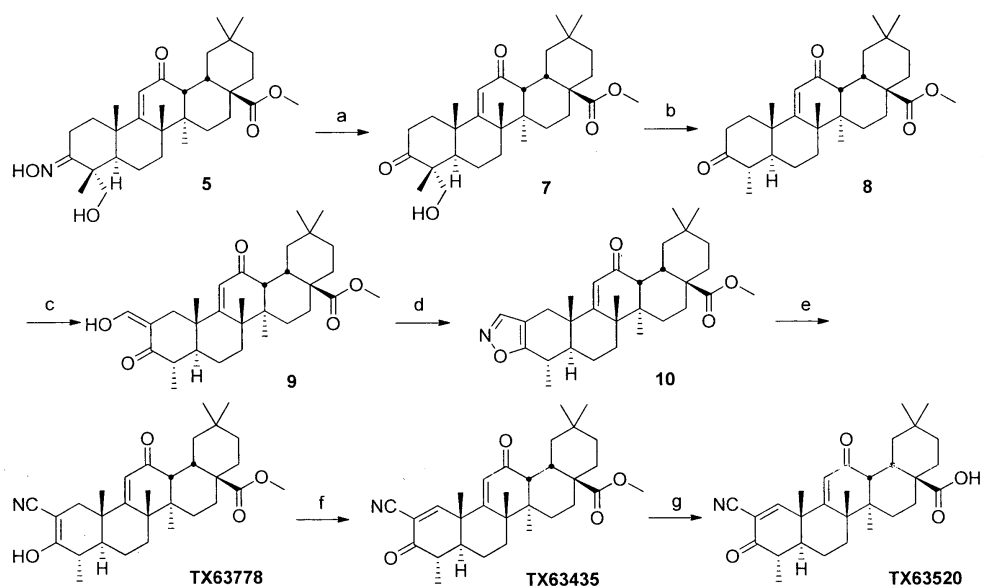
Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , CH_2Cl_2 , MeOH , 70°C , 1,5 h; b) AcOH , Ac_2O , temperatura ambiente, 2 h; c)

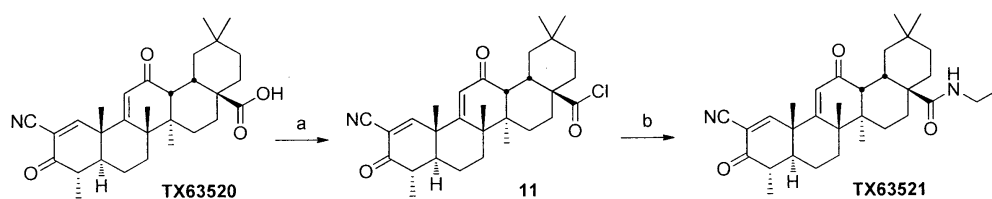
$\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 60 °C, 24 h, 48% a partir de **1**; d) K_2CO_3 , MeOH, 0 °C-temperatura ambiente, 1 h, 75% para **5**, 11% para **6**.

Esquema 2



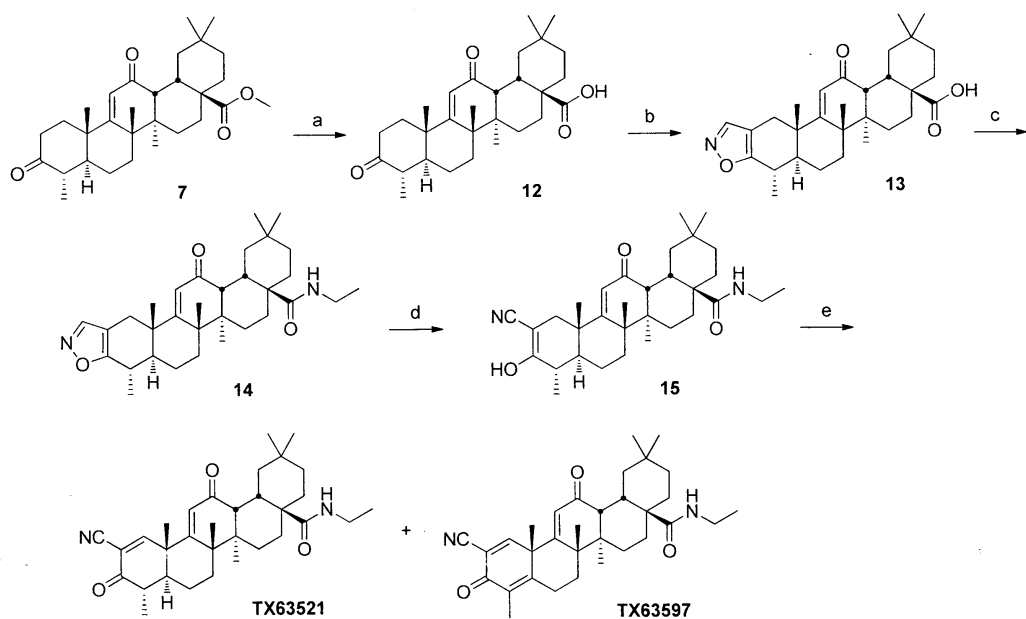
Reactivos y condiciones: a) NaHSO_3 , EtOH ac., reflujo, 3 h, 85%; b) xileno, reflujo, 28 h, 85%; c) HCO_2Et , NaOMe, 0 °C-temperatura ambiente, 2,5 h; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH ac., 55 °C, 3 h, 76% a partir de **7**; e) NaOMe, MeOH, 55 °C, 2 h; f) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Py, 55 °C, 3,5 h, 85% a partir de **9**; g) LiI, DMF, 150 °C, 4 h, 64%.

Esquema 3



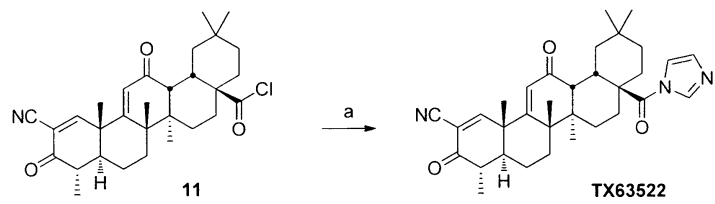
Reactivos y condiciones: a) cloruro de oxalilo, DMF (cat.), CH_2Cl_2 , 0 °C-temperatura ambiente, 2 h; b) EtNH_2 , CH_2Cl_2 , THF, 0 °C, 30 min, 100%.

Esquema 4. Ruta sintética alternativa a TX63521



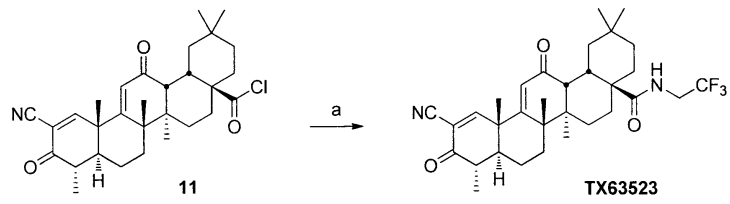
Reactivos y condiciones: a) LiI , DMF , 150°C , 5-8 h, 93%; b) (i) HCOOEt , NaOMe , MeOH , 0°C a temperatura ambiente, 1 h; (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 55°C , 3 h, 80%; c) (i) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , DMF , 0°C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) EtNH_2 , CH_2Cl_2 , THF , 0°C , 40 min, 86%; d) NaOMe , MeOH , 55°C , 2 h, 92%; e) (i) DBDMH , DMF , 0°C , 1 h; (ii) Py , 55°C , 3 h, 82%.

Esquema 5



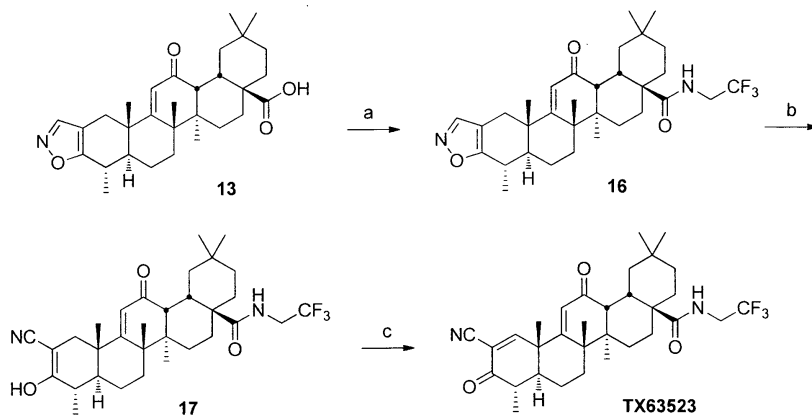
Reactivos y condiciones: a) imidazol, benceno, 10 °C, 70 min, 77%.

Esquema 6



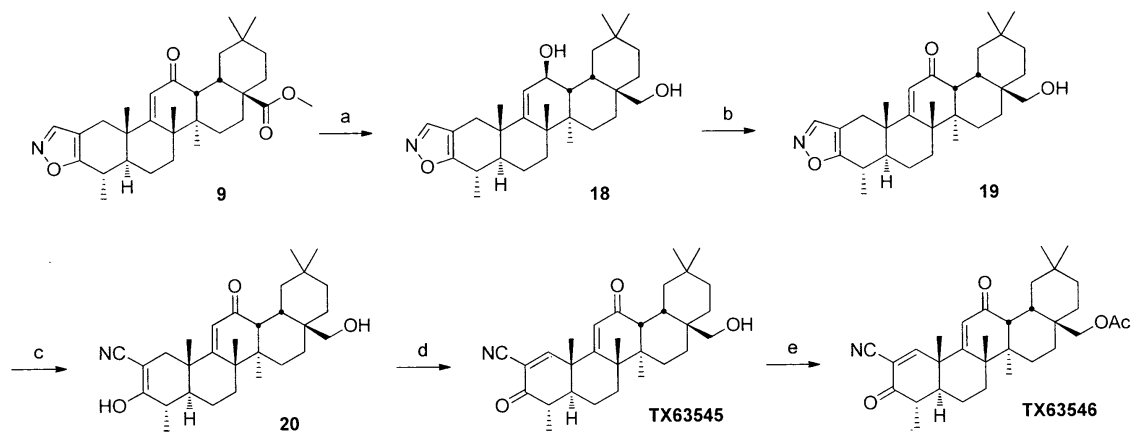
Reactivos y condiciones: a) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 1 h, 82%.

Esquema 7. Ruta sintética alternativa a TX63523



Reactivos y condiciones: a) (i) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, CH_2Cl_2 , 0 °C, 90 min, 85%; d) NaOMe, MeOH, 55 °C, 2 h, 81%; e) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 3 h, 86%.

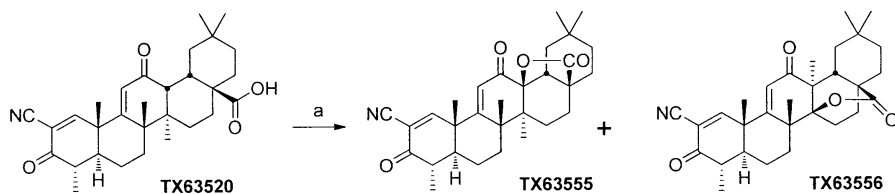
Esquema 8



Reactivos y condiciones: a) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 7 h, 59%; b) NS ANCHO, DME, H_2O , temperatura ambiente, 30 min, 94%; c) NaOMe, MeOH, $55\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 94%; d) (i) DBDMH, DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; (ii) Piridina, $55\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 80%; e) Ac_2O , Piridina, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 3 h, 77%.

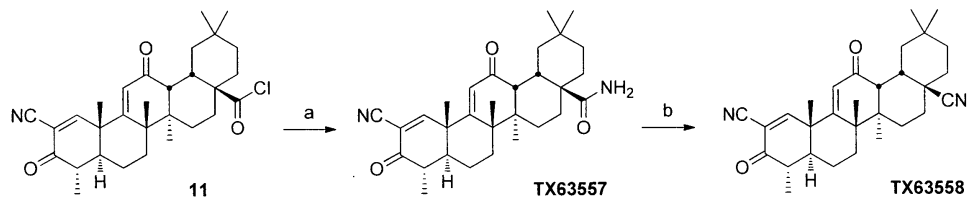
Esquema 9

137



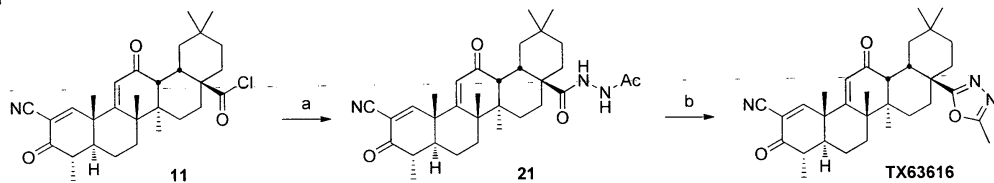
Reactivos y condiciones: a) IPh(OH)OTs, CH₂Cl₂, reflujo, 1 h, 53% para TX63555, 37% para TX63556.

Esquema 10



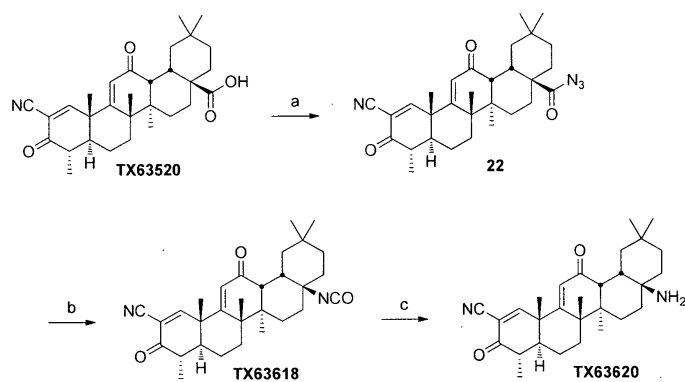
Reactivos y condiciones: a) NH₃ en MeOH, THF, 0 °C, 30 min, 95%; b) TFAA, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 15 min, 83%.

Esquema 11



Reactivos y condiciones: a) AcNHNH_2 , Et_3N , Et_2O , CH_2Cl_2 , 0°C a temperatura ambiente, 2,5 h, 68%; b) TsOH , tolueno, reflujo, 2 h, 74%.

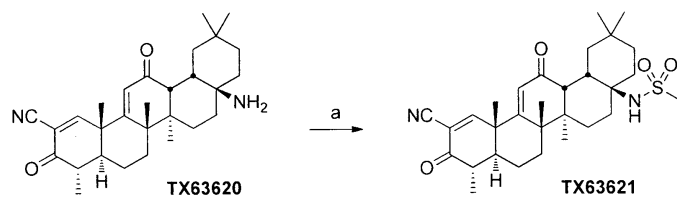
Esquema 12



Reactivos y condiciones: a) DPPA, Et_3N , tolueno, 0°C a temperatura ambiente, 4 h, 79%; b) tolueno, 80°C , 3 hr, 91%; c) MeCN , HCl 12 N, 0°C ~ temperatura ambiente, 1 h, 97%.

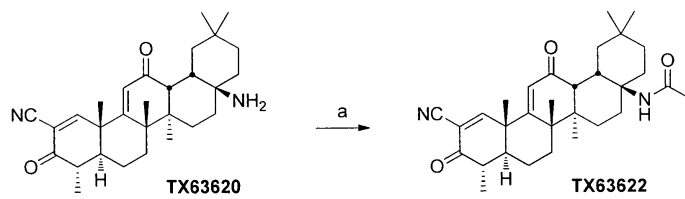
Esquema 13

139



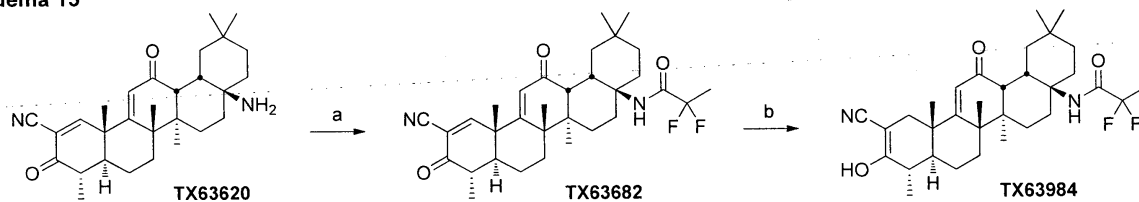
Reactivos y condiciones: a) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h, 36%.

Esquema 14



Reactivos y condiciones: a) CH_3COCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 30 min, 96%.

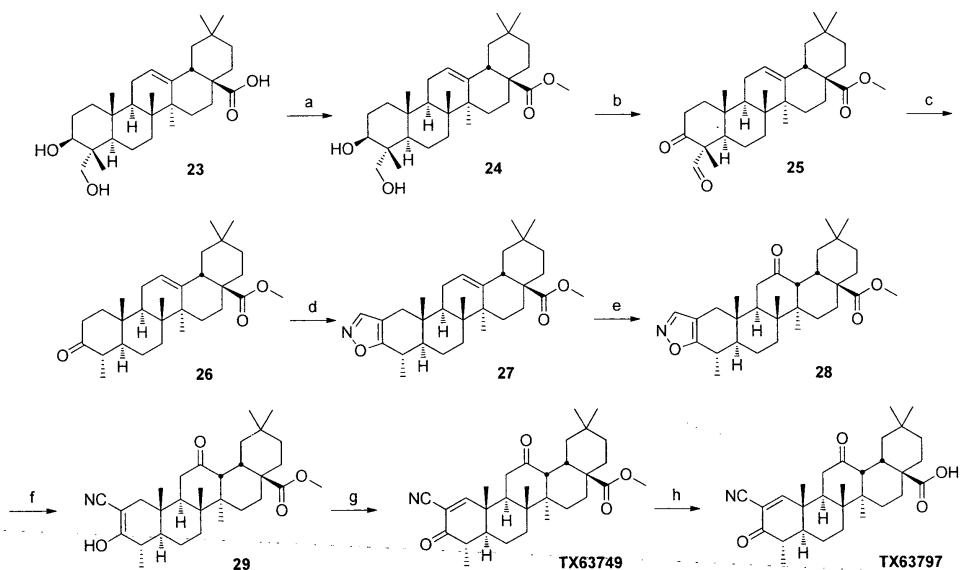
Esquema 15



OK

Reactivos y condiciones: a) $\text{CH}_3\text{CF}_2\text{COOH}$, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 16 h, 81%; b) H_2 , EtOAc, temperatura ambiente, 2 h, 85%.

Esquema 16

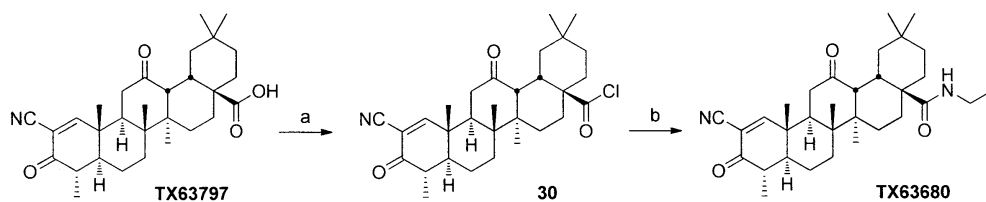


Reactivos y condiciones: a) TMSCHN_2 , MeOH, tolueno, 0°C , 1 h, 96%; b) (i) $(\text{COCl})_2$, DMSO, -78°C , 1,5 h; (ii) Et_3N , temperatura ambiente, 1 h; c) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 30 min, 76% de rendimiento a partir de **24**; d) (i) NaOMe, MeOH, 0°C a

141

temperatura ambiente, 6 h; (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 55 °C, 16 h, 83%; e) 39% AcOOH en AcOH , AcOH , 55 °C, 18 h, 80%; f) HCOOEt , NaOMe , MeOH , 55 °C, 1 h; g) (i) DBDMH , DMF , 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 3 h, 90% a partir de **28**; h) LiBr , NaOAc , DMAc , 150 °C, 6 h, 61%.

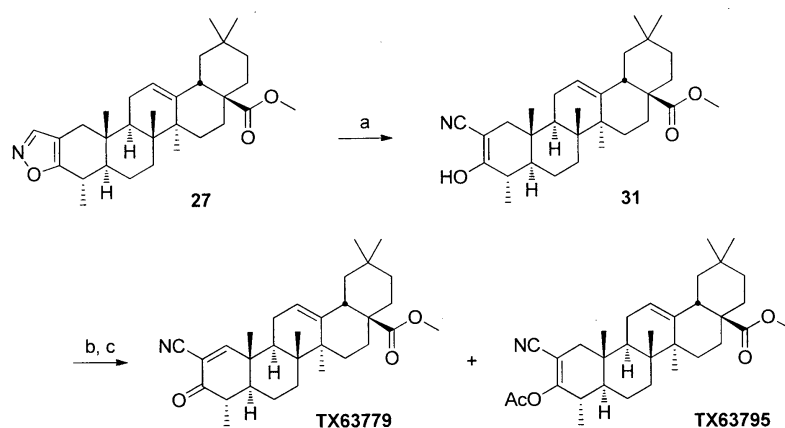
Esquema 17



Reactivos y condiciones: a) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , DMF , 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; b) EtNH_2 , CH_2Cl_2 , THF , 0 °C, 30 min, 88%.

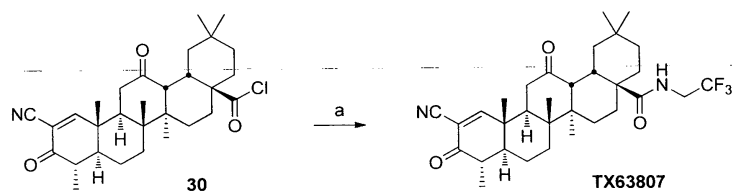
Esquema 18

142



Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, THF, 55 °C, 2 h, 95%; b) DDQ, benceno; c) Ac₂O, piridina, DMAP, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 20 min, 27% para **TX63779** a partir de **27**, 43% para **TX63795** a partir de **27**.

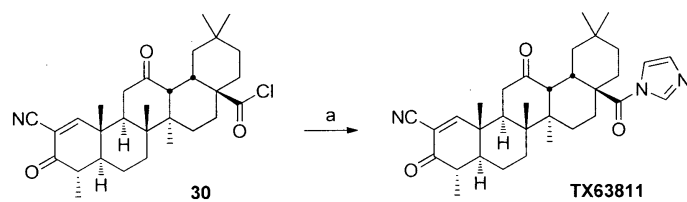
Esquema 19



Reactivos y condiciones: a) CF₃CH₂NH₂, CH₂Cl₂, 0 °C-temperatura ambiente, 2 h, 62%.

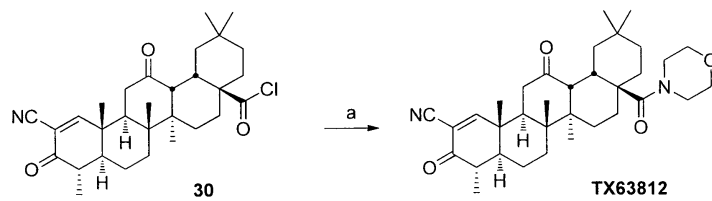
143

Esquema 20



Reactivos y condiciones: a) imidazol, benceno, 0 °C-temperatura ambiente, 2 h, 80%.

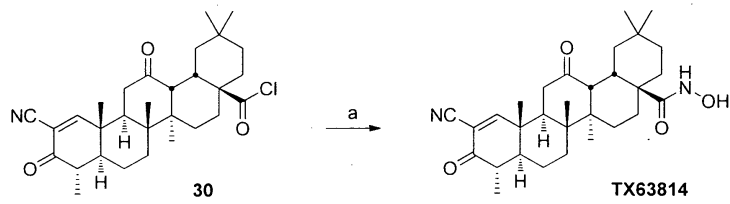
Esquema 21



Reactivos y condiciones: a) morfolina, CH₂Cl₂, 0 °C-temperatura ambiente, 1 h, 68%.

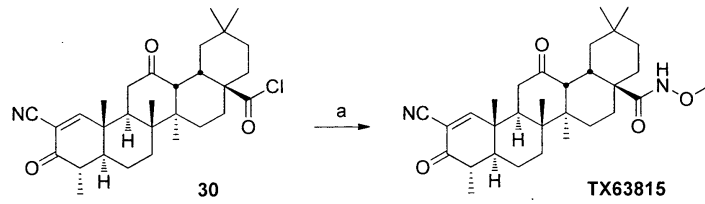
Esquema 22

14



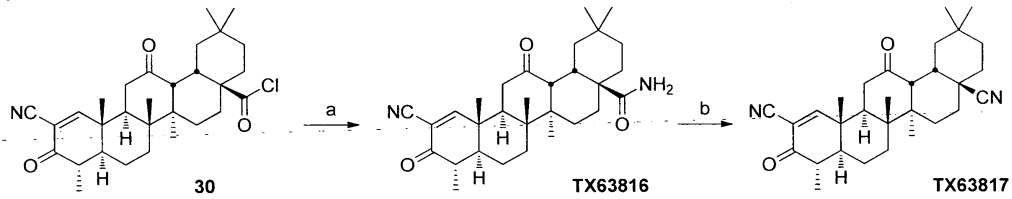
Reactivos y condiciones: a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, THF, H_2O , Et_3N , temperatura ambiente, 1 h, 48%.

Esquema 23



Reactivos y condiciones: a) $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$, THF, H_2O , Et_3N , temperatura ambiente, 1 h, 61%.

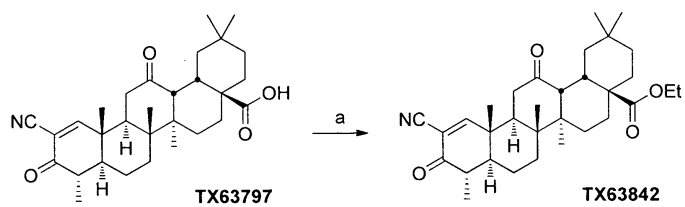
Esquema 24



45

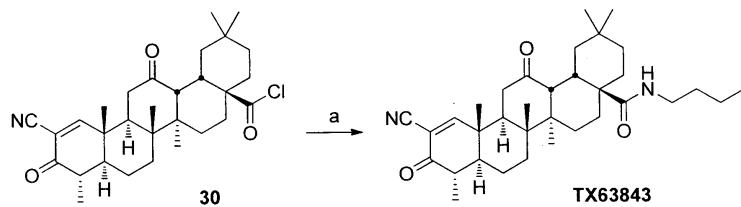
Reactivos y condiciones: a) NH_3 en MeOH, MTBE, CH_2Cl_2 , 0 °C-temperatura ambiente, 1 h, 83%; b) TFAA, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, 30 min, 75%.

Esquema 25



Reactivos y condiciones: a) EtI, DBU, tolueno, 50 °C, 2 h, 61%.

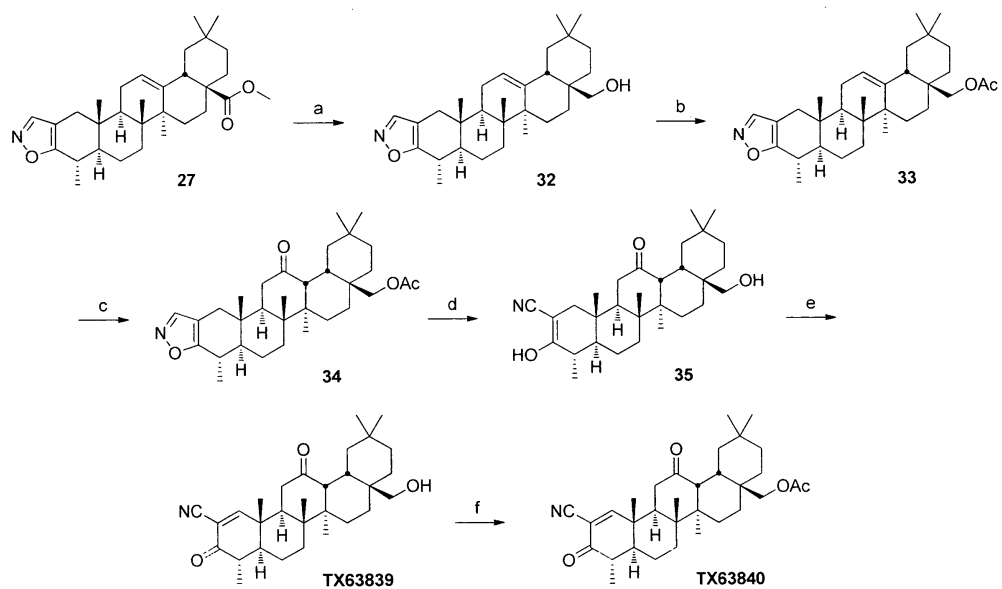
Esquema 26



Reactivos y condiciones: a) *n*-BuNH₂, CH_2Cl_2 , 0 °C, 30 min, 69%.

Esquema 27

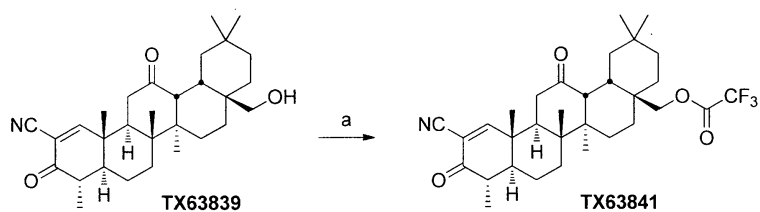
146



Reactivos y condiciones: a) DIBAL-H, THF, 0 °C, 2 h, 96%; b) Ac₂O, Piridina, DMAP, temperatura ambiente, 10 min, 96%; c) AcOOH, AcOH, 55 °C, 20 h, 80%; d) NaOMe, MeOH, 55 °C, 1 h, 99%; e) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1,5 h; (ii) piridina, 55 °C, 1,5 h, 81%; f) Ac₂O, Piridina, DMAP, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 10 min, 99%.

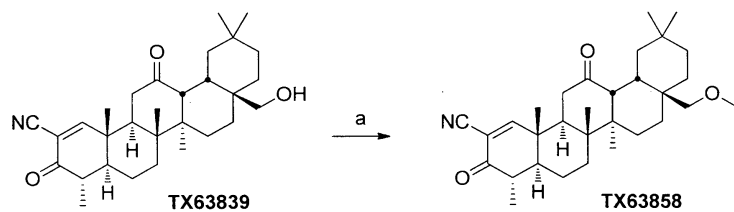
Esquema 28

28



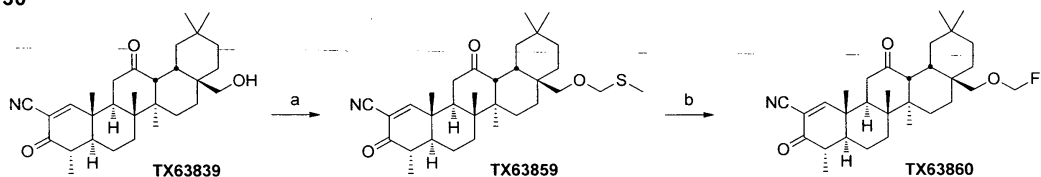
Reactivos y condiciones: a) TFAA, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 1 h, 87%.

Esquema 29



Reactivos y condiciones: a) MeOTf, 2,6-di-t-butyl-4-metilpiridina, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 16 h, 75%.

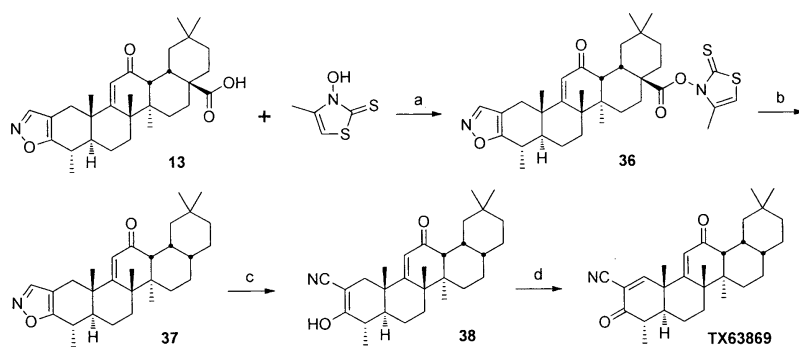
Esquema 30



148

Reactivos y condiciones: a) DMSO, AcOH, Ac₂O, temperatura ambiente, 20 h, 80%; b) DAST, NS ANCHO, tamices moleculares de 4Å, CH₂Cl₂, 0 °C, 50 min, 52%.

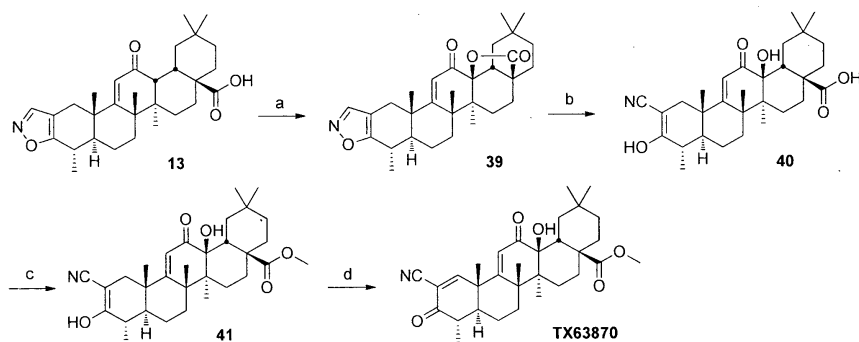
Esquema 31



Reactivos y condiciones: a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 5 h, 80%; b) Bu₃SnH, AIBN, benceno, reflujo, 25 min, 89%; c) NaOMe, MeOH, 55 °C, 2 h, 99%; d) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 2 h, 84%.

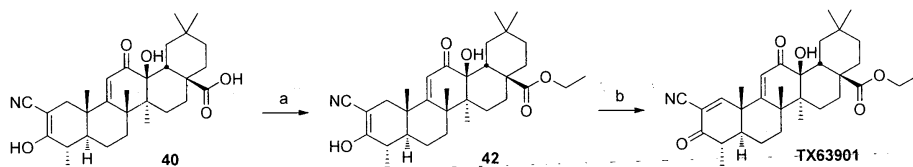
Esquema 32

149



Reactivos y condiciones: a) DDQ, tolueno, microondas, 115 °C, 3 h, 47%; b) NaOH, THF, EtOH, H₂O, temperatura ambiente, 6 h; c) TMSCHN₂, tolueno, MeOH, -20 °C, 15 min, 42% para 2 pasos; d) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 2 h, 72%.

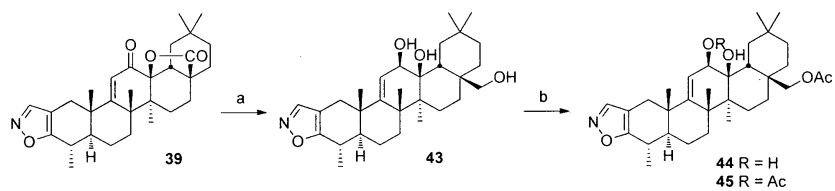
Esquema 33



Reactivos y condiciones: a) CH₃CHN₂, CHCl₃, MTBE, 0 °C, 15 min, 18%; b) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 2 h, 68%.

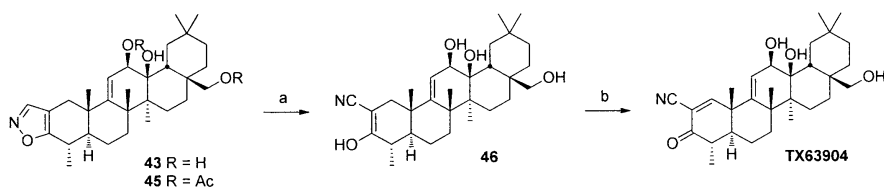
Esquema 34

150



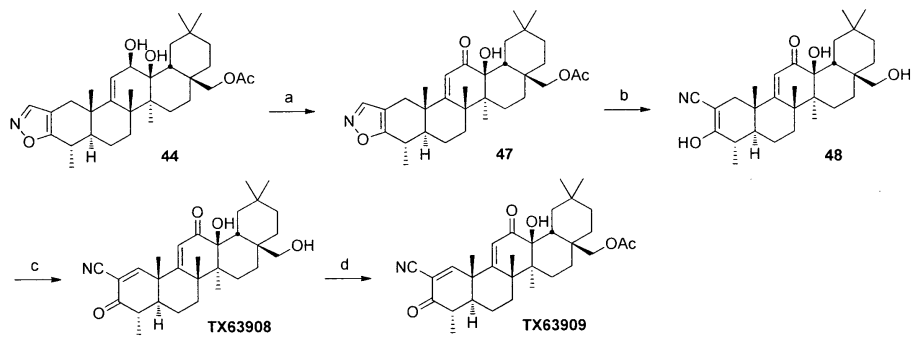
Reactivos y condiciones: a) LiAlH_4 , THF, 0 °C, 3 h, 47%; b) Ac_2O , Piridina, DMAP, CH_2Cl_2 , 0 °C, 1 h, 75% para **44**.

Esquema 35



Reactivos y condiciones: a) NaOMe , MeOH, 55 °C, 1 h, 60%; b) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 2 h, 88%.

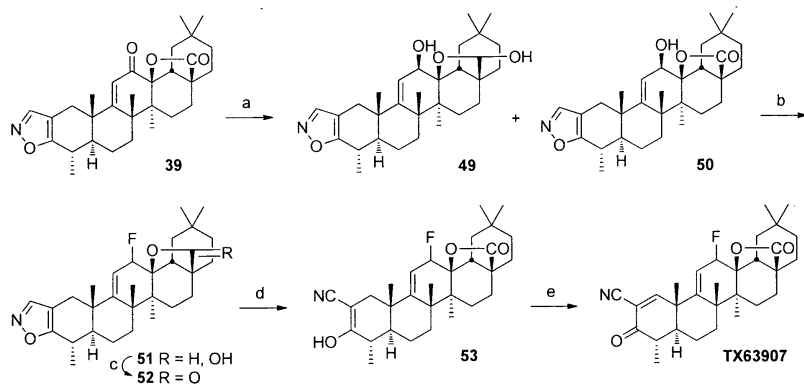
Esquema 36



Reactivos y condiciones: a) NMO, TPAP, tamices moleculares de $^4\text{\AA}$, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 3 h, 72%; b) NaOMe, MeOH, 55 °C, 2 h, 89%; c) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 1,5 h, 86%; d) Ac_2O , Piridina, DMAP, temperatura ambiente, 30 min, 94%.

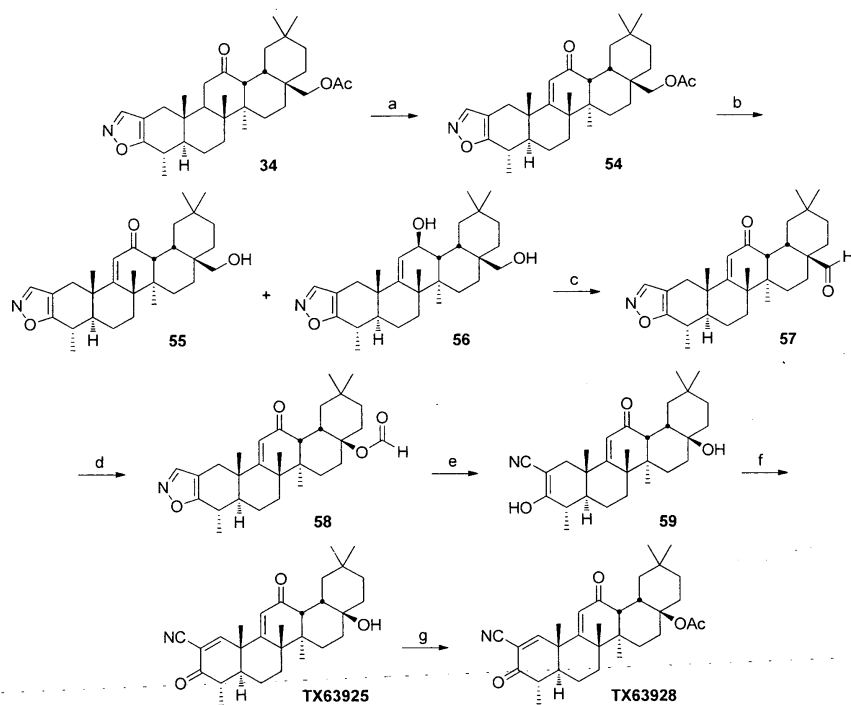
Esquema 37

152



Reactivos y condiciones: a) LiAlH_4 , THF, 0°C , 1 h, 72%; b) (i) DAST, CH_2Cl_2 , 0°C , 20 min; (ii) gel de sílice; c) reactivo de Jones, acetona, 0°C , 10 min, 39% a partir de **49** y **50**; d) NaOMe, MeOH, 55°C , 2 h; e) (i) DBDMH, DMF, 0°C , 1 h; (ii) Piridina, 55°C , 1,5 h, 81% a partir de **52**.

Esquema 38

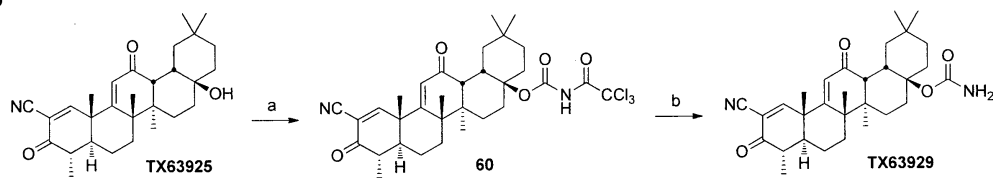


Reactivos y condiciones: a) $\text{PyH}^+\text{Br}_3^-$, MeCN, temperatura ambiente, 3 h, 66%; b) LiAlH_4 , THF, 0 °C, 1 h, 46% para **55**, 46% para **56**; c) NMO, TPAP, tamices moleculares de 4 Å, CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 1 h, 86%; d) *m*-CPBA, Na_2HPO_4 , CH_2Cl_2 ,

153

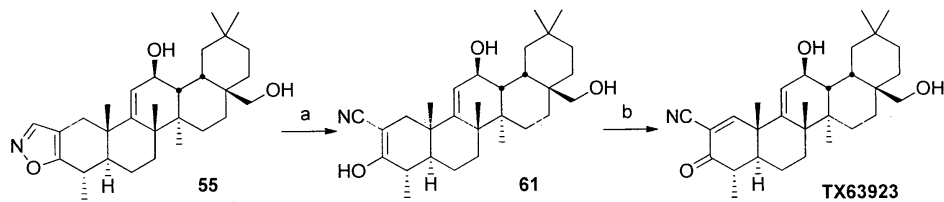
temperatura ambiente, 6 h, 85%; e) NaOMe, MeOH, 55 °C, 1 h, 90%; f) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 3 h, 94%; g) Ac₂O, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min, 34%.

Esquema 39



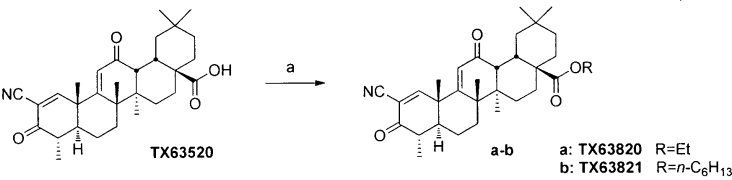
Reactivos y condiciones: a) Cl₃CCONCO, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 2 h; b) K₂CO₃, MeOH, temperatura ambiente, 1 h, 61% para 2 pasos.

Esquema 40



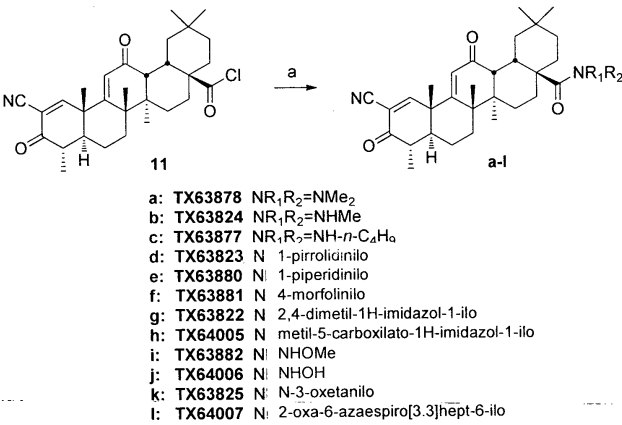
Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, 55 °C, 1 h, 81%; b) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 3 h, 80%.

Esquema 41



Reactivos y condiciones: a) yoduro de alquilo (RI), DBU, Tolueno, **TX63820**: temperatura ambiente, 21 h, 18,4%; **TX63821**: temperatura ambiente, 18 h, luego 80 °C, 2 h, 75%.

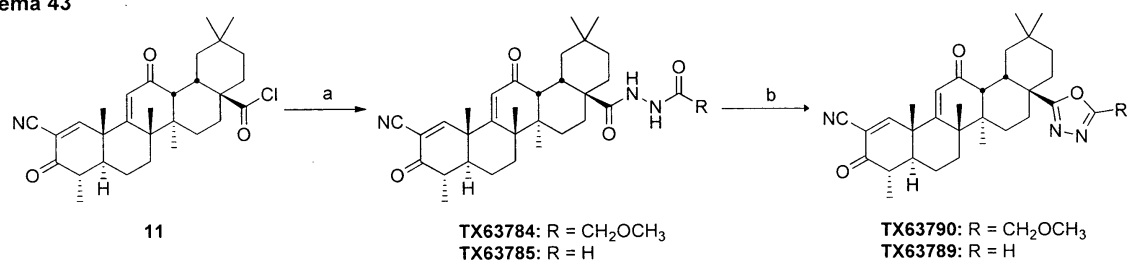
Esquema 42



Reactivos y condiciones: a) (COCl)₂, DMF (cat.), CH₂Cl₂, temperatura ambiente, 2 h; (b) R₁R₂NH, condiciones de reacción: véase

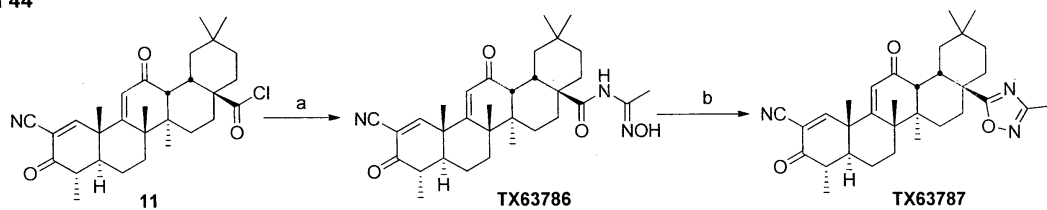
sección experimental.

Esquema 43



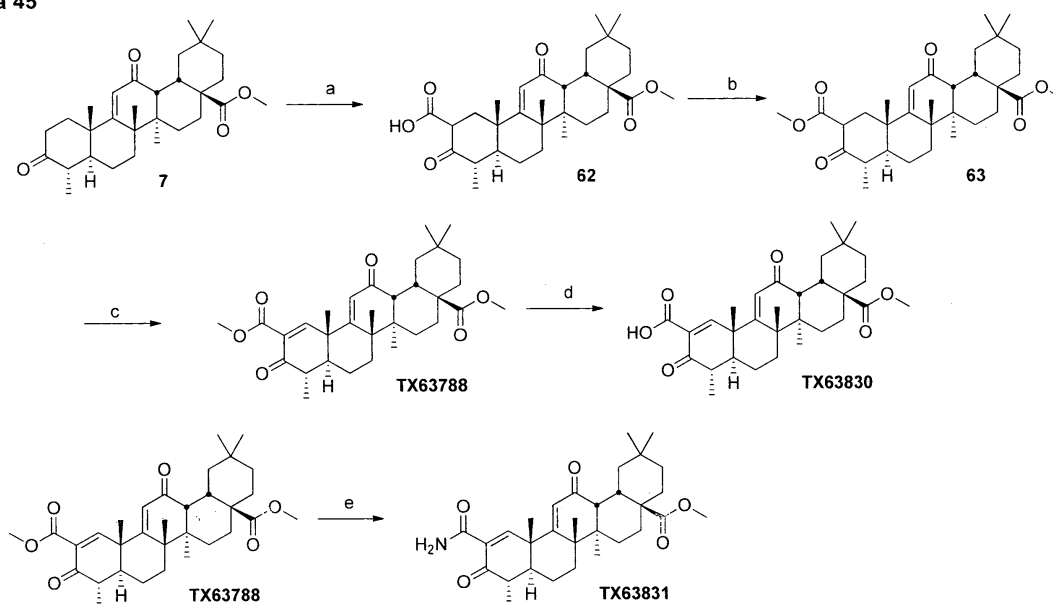
Reactivos y condiciones: a) H₂NNHCOR, DCM, TEA, temperatura ambiente, TX63784: 72%, TX63785: 47%; b) TsOH-H₂O, Tolueno, reflujo, -H₂O, TX63789: 34%, TX63790: 51%.

Esquema 44



Reactivos y condiciones: a) Acetamida oxima de, DCM, TEA, temperatura ambiente, 61%; b) EtOAc, Tolueno, 200 °C, microondas, 20 min, 24%.

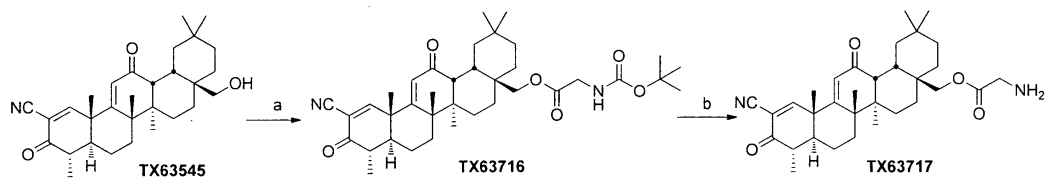
Esquema 45



Reactivos y condiciones: a) MMC, DMF, 110°C, N₂ sparge, 99%; b) TMSCHN₂, THF, MeOH, 0°C; c) (i) PhSeCl, piridina, DCM, 0°C; (ii) H₂O₂, 0°C, 67% ; d) KOH, H₂O, MeOH, reflujo, 61%; e) NH₃, MeOH, temperatura ambiente, 40%.

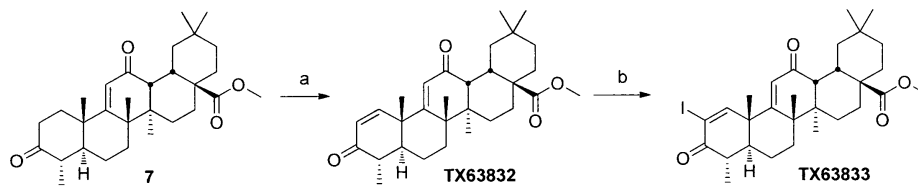
Esquema 46

158



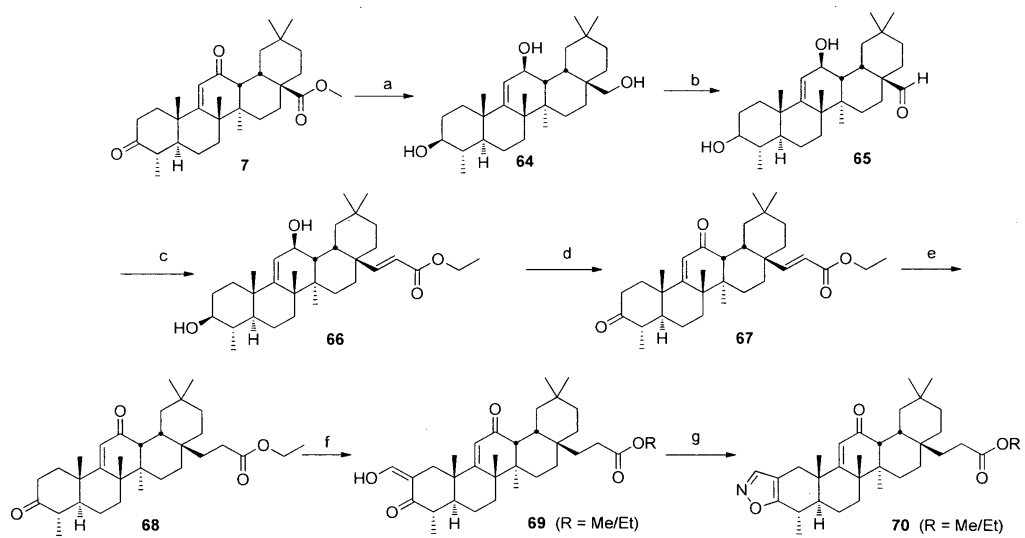
Reactivos y condiciones: a) N-Boc-Gly-OH, EDC, DMAP, DCM, temperatura ambiente, 85%; b) HCl, DCM, 1,4-dioxano, temperatura ambiente, 85%.

Esquema 47

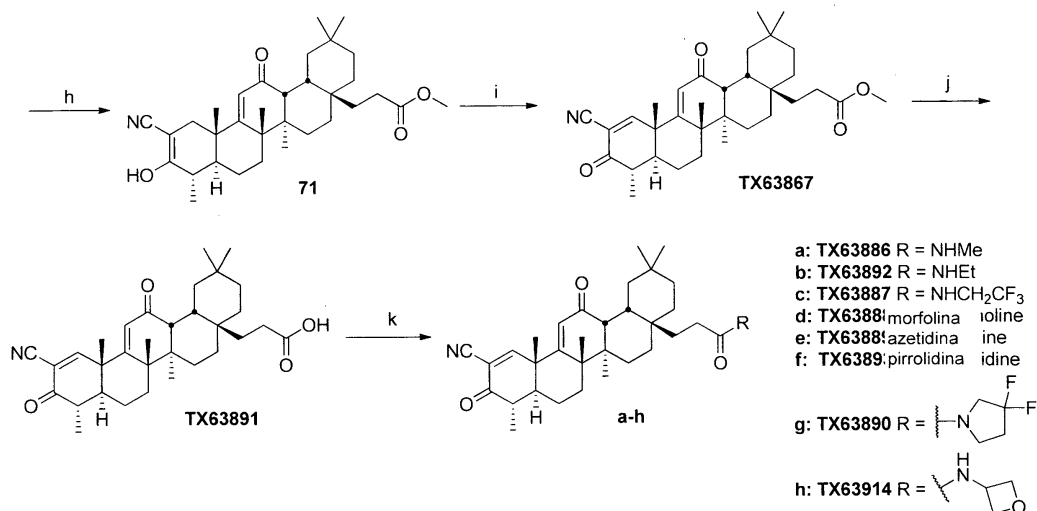


Reactivos y condiciones: a) (i) PhSeCl, EtOAc, temperatura ambiente a -20 °C; (ii) H₂O₂, THF, temperatura ambiente, 55%; b) I₂, piridina THF, reflujo, 60%.

Esquema 48 (a)

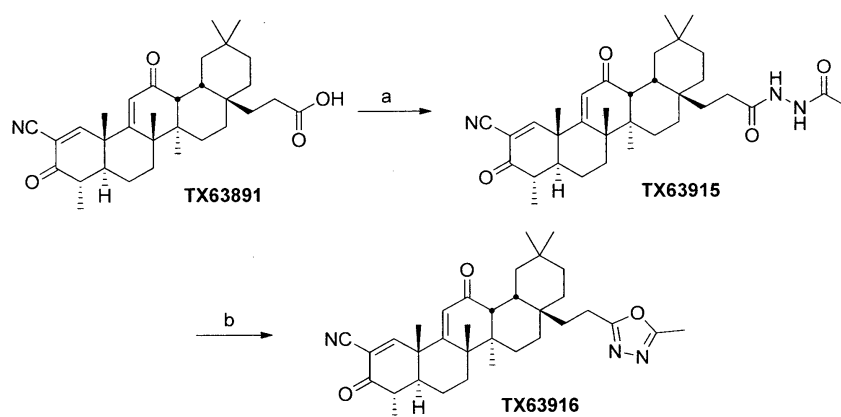


Esquema 48 (b)



Reactivos y condiciones: a) LAH, THF, 0 °C a temperatura ambiente; b) TEMPO, PhI(OAc)₂, CH₂Cl₂, H₂O, temperatura ambiente, 27%; c) Fosfonoacetato de trietilo, NaH, 0 °C a temperatura ambiente, 67%; d) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 4 AMS, temperatura ambiente, 88%; e) Pd/C, H₂, THF, temperatura ambiente; f) EtOCHO, NaOMe, MeOH, temperatura ambiente; g) (i) NH₂OH·HCl, EtOH, H₂O, 55 °C, (ii) HCl, MeOH, temperatura ambiente, 80%; h) NaOMe, MeOH, 55 °C; i) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, (ii) piridina, 55 °C, 82%; j) HCl, H₂O, MeCN, 65 °C, 93%; k) amina o amina-HCl, EDCI, TEA, DMAP, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, TX63888: 69%, TX63893: 74%, TX63886: 76%, TX63887: 77%, TX63889: 84%, TX63890: 79%, TX63892: 85%, TX63914: 75%.

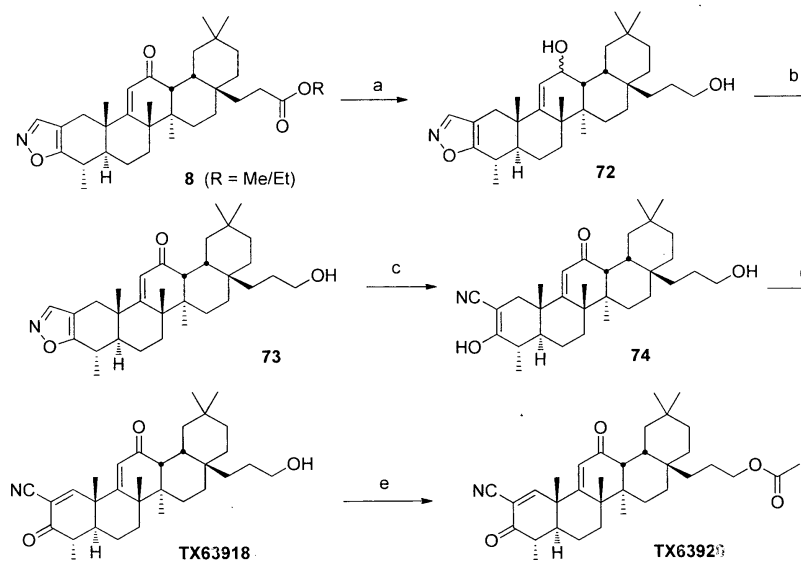
Esquema 49



Reactivos y condiciones: a) AcNHNH₂, EDC, TEA, DMAP, DCM, temperatura ambiente, 74%; b) TsOH-H₂O, tolueno, reflujo, -H₂O, 73%.

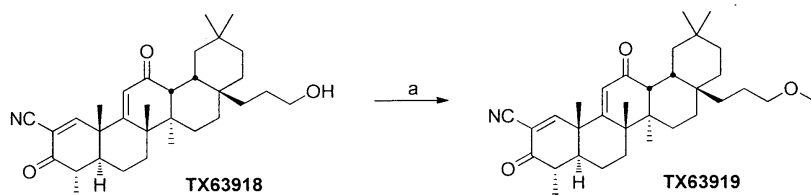
Esquema 50

162



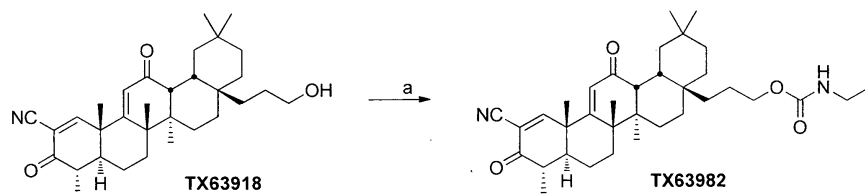
Reactivos y condiciones: a) DIBAL-H, THF, 0 °C a temperatura ambiente; b) NS ANCHO, DME, H₂O, temperatura ambiente, 81%; c) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 67%; d) DBDMH, DMF, 0 °C; y luego Piridina, 55 °C, 83%; e) Ac₂O, TEA, DMAP, DCM, temperatura ambiente, 95%.

Esquema 51



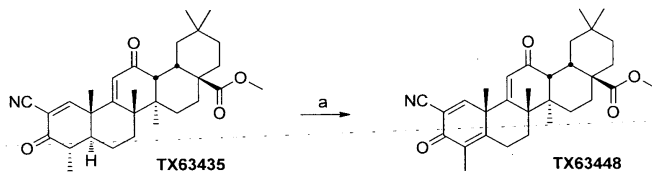
Reactivos y condiciones: a) MePTf, 2,6-tBu-4-Me-Piridina, DCM, temperatura ambiente, 73%.

Esquema 52



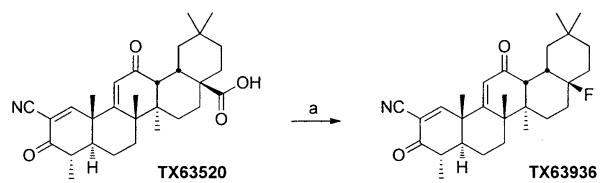
Reactivos y condiciones: a) EtNCO, tolueno, temperatura ambiente, 73%.

Esquema 53



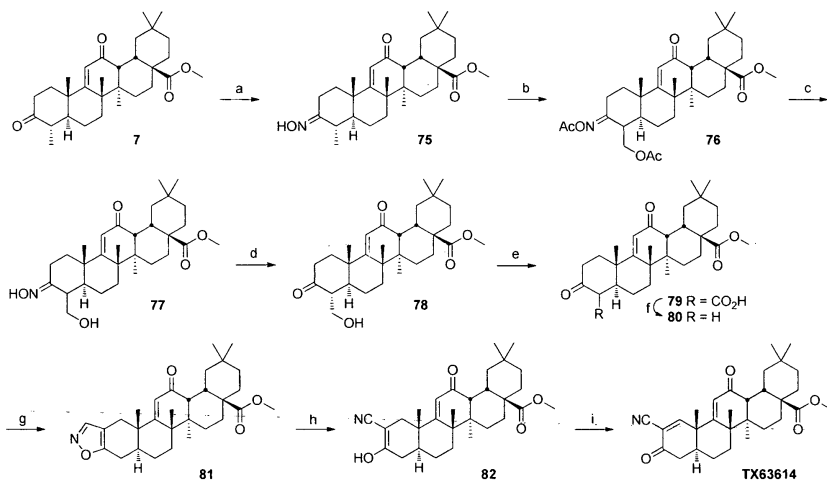
Reactivos y condiciones: a) SeO₂, 1,4-dioxano, 12%.

Esquema 54



Reactivos y condiciones: a) XeF_2 , CH_2Cl_2 , temperatura ambiente, 16 h, 9%.

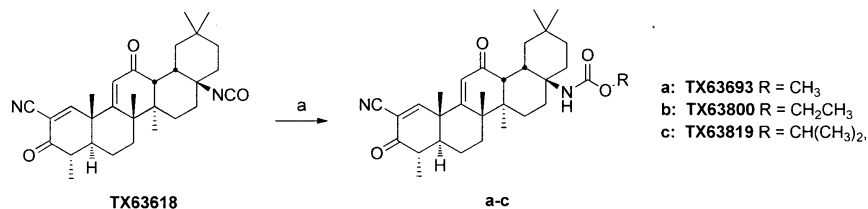
Esquema 55



165

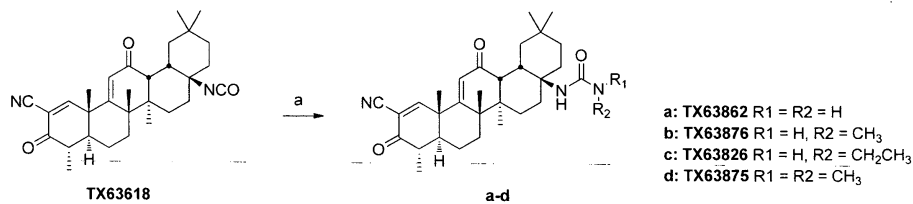
Reactivos y condiciones: a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , CH_2Cl_2 , MeOH , 60°C , 1,5 h; b) i) AcOH , Ac_2O , temperatura ambiente, 1 h; ii) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 60°C , 15 h, luego 80°C , 6 h, 44% a partir de **7**; c) K_2CO_3 , MeOH , 0°C -temperatura ambiente, 1,5 h; d) NaHSO_3 , EtOH ac. , 80°C , 4 h, 73% a partir de **78**; e) reactivo de Jones, 0°C ; f) 80°C , 2 h, luego 120°C , 30 min, vacío, 80% a partir de **81**; g) i) HCO_2Et , NaOMe , 0°C -temperatura ambiente, 5 h; ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH ac. , 55°C , 18 h, 45%; h) NaOMe , MeOH , 55°C , 3,5 h, 51%; i) DBDMH , DMF , 0°C , 1 h; Py , 55°C , 3 h, 81%.

Esquema 56



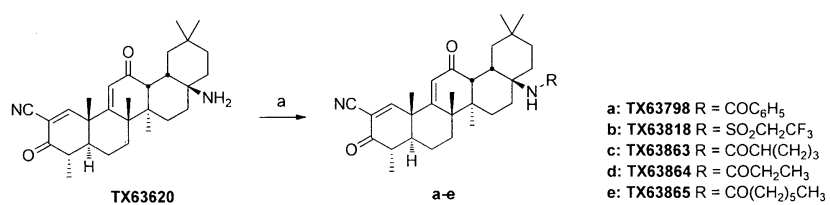
Reactivos y condiciones: a) ROH , Benceno, 85°C , 20 hr.

Esquema 57



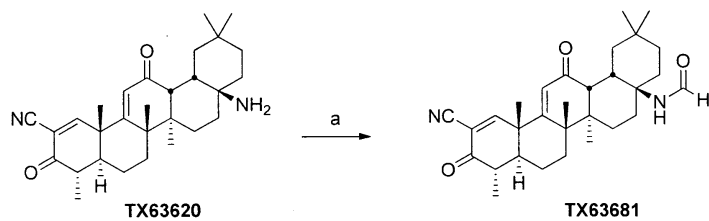
Reactivos y condiciones: a) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, THF , 0°C a temperatura ambiente, 2-20 h.

Esquema 58



Reactivos y condiciones: a) RCl, TEA, DCM, 0 °C o temperatura ambiente, 1-2 hr.

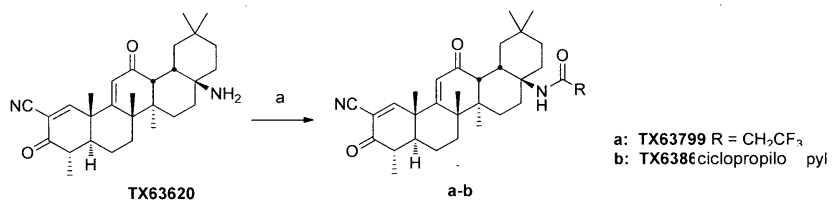
Esquema 59



Reactivos y condiciones: a) HCOOAc, TEA, DCM, 0 °C, 1 hr, 68%.

Esquema 60

167



Reactivos y condiciones: a) T3P, TEA, DCM, RCOOH, temperatura ambiente, 2 h, TX63799: 20%, TX63866: 42%.

108

Síntesis y Caracterización de Compuestos e Intermediarios

Compuesto 2: El compuesto **1** (40 g, 83,0 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (13,33 g, 191,8 mmol), NaOAc (15,60 g, 190,2 mmol), CH_2Cl_2 (400 mL) y MeOH (400 mL) se mezclaron en un recipiente de 2 L. La mezcla de reacción heterogénea se agitó a 70 °C (temperatura de baño de aceite) durante 1,5 hrs, y luego, se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró para dar el producto crudo como un sólido espumoso blanco. El producto crudo se disolvió en CH_2Cl_2 , y la solución se filtró a través de una almohadilla de 2 pulgadas de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1, 1 L). El material filtrado y los lavados se combinaron, y se concentró para dar la oxima **2** (43,44 g) como un sólido espumoso blanco: m/z 498,3 ($M+1$).

Compuesto 3: El compuesto **2** (43,44 g, 87,22 mmol) obtenido previamente se disolvió en AcOH (217 mL) y Ac_2O (217 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (42,13 g, 131 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,98 g, 4,37 mmol, 0,05 eq.). El recipiente se selló, y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 24 hrs. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó tolueno, y la mayor parte del AcOH se retiró por evaporación azeotrópica con tolueno en un evaporador rotativo. El aceite rojo obtenido se volcó lentamente sobre una suspensión de NaHCO_3 (150 g) en agua (500 mL). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 ac., se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc

en hexanos 0% a 50%) para dar el producto **3** (23,56 g, 47,5% de rendimiento a partir de **1**) como un sólido espumoso color amarillo. El compuesto **3** es una mezcla 4,4:1 de C4-diestereómeros: m/z 598,4 (M+1), 538,4 (M-OAc).

Compuestos 4 y 5: Se agregó K_2CO_3 (27,38 g, 197,1 mmol) a una solución del compuesto **3** (23,56 g, 39,4 mmol) en MeOH (390 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hr, el solvente se eliminó en un evaporador rotativo. El residuo se trató con CH_2Cl_2 y HCl 12 N (33 mL, 396 mmol). Después de agitar la mezcla durante 5 min, se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 70%) para dar el producto **4** (15,25 g, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo claro: m/z 514,1 (M+1). También se obtuvo de la columna el producto **5** (2,20 g, 11% de rendimiento) como una espuma color amarillo: m/z 514,1 (M+1).

Compuesto 6: El compuesto **4** (17,25 g, 33,6 mmol), $NaHSO_3$ (12,21 g, 117,4 mmol), EtOH (135 mL) y agua (68 mL) se mezclaron, y se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 3 hrs. Se agregó más $NaHSO_3$ (3,49 g, 33,6 mmol), y la reacción se calentó durante otra 1 hr. Después de retirar el EtOH en un evaporador rotativo, el residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el producto crudo, el cual se disolvió en CH_2Cl_2 , y se filtró a través de una almohadilla de 1 pulgada de gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 /EtOAc (1:1, 800 mL). El material filtrado se concentró para dar el compuesto **6** (14,20 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 499,3

(M+1).

Compuesto 7: El compuesto **6** (14,20 g, 28,5 mmol) se disolvió en xileno (600 mL), y se calentó a reflujo durante 28 hrs. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el solvente se eliminó en un evaporador rotativo para dar el producto crudo **7** como un sólido amarillo. El producto crudo **7** se disolvió en CH_2Cl_2 (50 mL) y EtOH (50 mL), y la solución se evaporó en un evaporador rotativo hasta haberse eliminado la mayor parte del CH_2Cl_2 . Se agregó más EtOH (25 mL). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 10 min, después de lo cual se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 hr. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío durante 16 hrs para dar el compuesto **7** (11,40 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. El compuesto **7** es una mezcla 15:1 de los dos C4-epímeros: m/z 469,3 (M+1).

Compuesto 8: Se agregó NaOMe (29,40 mL, 128,6 mmol) a una solución del compuesto **7** (4,02 g, 8,57 mmol) en THF (8,6 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción durante 10 min, se trató con HCO_2Et (20,70 mL, 257,4 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hrs. Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se agregaron MTBE (90 mL) y HCl 12 N (11 mL). La mezcla se agitó durante 2 min, y se particionó entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró para dar el compuesto **8** como un sólido espumoso rosado: m/z 497,3 (M+1).

Compuesto 9: El compuesto **8** obtenido previamente, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (900 mg, 12,9 mmol), EtOH (86 mL) y agua (8,6 mL) se mezclaron y se calentó a 55 °C durante 3 hrs. Después de retirar el EtOH en un evaporador rotativo, el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron

con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El producto crudo se trituró con EtOH (20 mL) a reflujo durante 20 min, y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 hrs. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío durante 16 hrs para dar el compuesto **9** (2,40 g, 57% de rendimiento a partir de **7**) como un sólido blanco. Las aguas madre se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 25%) para dar una segunda cosecha de producto **9** (820 mg, 19% de rendimiento a partir de **7**) como un sólido blanco. Compuesto **9**: m/z 494,3 ($M+1$).

Compuesto 10 (TX63778): Se agregó NaOMe (2,05 mL, 8,96 mmol) a una suspensión del compuesto **9** (3,195 g, 6,47 mmol) en MeOH (65 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2 hrs, se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MTBE, y la mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró para dar el compuesto **10** como un sólido blanco opaco: m/z 494,3 ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5,82 (s, 1H), 3,72 (dd, 1H, $J = 5,7, 13,6$ Hz), 3,69 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,91 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,68 (dd, 1H, $J = 5,6, 13,1$ Hz), 2,43 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H, $J = 13,2, 13,4$ Hz), 1,41 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,10-1,95 (m, 15H), 1,00 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Compuesto TX63435: Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (939 mg, 3,28 mmol) en DMF (10 mL) se agregó a una solución del compuesto **10** obtenido previamente en DMF (25 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 hr, se agregó piridina (1,68 mL,

20,8 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3,5 hrs, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, solución ac. de Na₂SO₃, y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 30%) para dar **TX63435** (2,727 g, 85% de rendimiento a partir de **9**) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,026 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 2,48 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,20-1,95 (m, 15H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 492,3 (M+1).

Compuesto TX63520: Se agregó Lil (14,85 g, 110,8 mmol) a una solución del compuesto **10** (2,727 g, 5,54 mmol) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 150 °C burbujeando N₂ durante 4 hrs, se enfrió, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. Los lavados acuosos se extrajeron nuevamente con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con Na₂SO₃ ac., y agua, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con MeOH / CH₂Cl₂ 0% a 10%) para dar **TX63520** (1,700 g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,01-3,05 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,18-1,97 (m, 15H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 478,3 (M+1).

Compuesto TX63521: Se agregaron cloruro de oxalilo (0,35 mL, 4,13 mmol) y DMF (11 µL, 0,14 mmol) en forma secuencial a una solución de **TX63520** (660 mg, 1,38 mmol) en CH₂Cl₂ (28 mL) a 0 °C. Después de agitar la

reacción a temperatura ambiente durante 2 hrs, se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (3×10 mL) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El compuesto **11** se obtuvo como un sólido espumoso color amarillo claro.

El cloruro de ácido **11** se disolvió en CH_2Cl_2 (14 mL), y se enfrió a 0°C . Se agregó EtNH_2 (solución 2,0 M en THF, 2,07 mL, 4,14 mmol). Después de agitar la reacción a 0°C durante 30 min, se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 100%) para dar **TX63521** (704 mg, 100% de rendimiento) como un sólido blanco, que estaba contaminado con una pequeña cantidad de impurezas. El compuesto **TX63521** obtenido se purificó adicionalmente por trituración con EtOH (5 mL) a 55°C durante 10 min. Después de dejar la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante 1 hr, el precipitado blanco se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío durante 16 hrs para dar **TX63521** (504 mg) como un sólido blanco: ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,74 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 3,30 (m, 2H), 3,06 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 2,84 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,14-1,96 (m, 15H), 1,12 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,01 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 505,3 ($M+1$).

Compuesto 12: Se agregó LiI (67,89 g, 506,6 mmol) a una solución del compuesto **7** (11,88 g, 25,3 mmol) en DMF (180 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 150°C burbujeando N_2 durante 7,5 h. Después de enfriar la reacción, se diluyó con EtOAc, y se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. Los lavados acuosos se extrajeron nuevamente con EtOAc. Los extractos de EtOAc

combinados se lavaron con Na_2SO_3 ac., y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró en un evaporador rotativo hasta aproximadamente 40 mL. La mezcla heterogénea amarilla se sometió a reflujo durante 20 min, después de lo cual se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 5 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc/hexano (1:1), y se secó bajo vacío durante 16 h para dar el compuesto **12** (9,15 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. Las aguas madre se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en CH_2Cl_2 0% a 35%) para dar una segunda cosecha del compuesto **12** (1,65 g, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. Compuesto **12**: m/z 455,3 (M+1).

Compuesto 13: Se agregó NaOMe (87 mL, 380,5 mmol) a una suspensión del compuesto **12** (11,54 g, 25,4 mmol) en HCO_2Et (61 mL, 758,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a 0 °C. Se agregaron MTBE (250 mL) y HCl 6 N acuoso (67,6 mL, 405,6 mmol) en forma secuencial. Luego de agitar durante 5 min, la mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. 1 N, y agua, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró.

El residuo se mezcló con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,66 g, 38,3 mmol), EtOH (250 mL) y agua (25 mL), y se calentó a 55 °C durante 3 h. Después de retirar el EtOH en un evaporador rotativo, el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para dar el producto crudo como un sólido rosado. El material crudo **7** se trituró con EtOAc (25 mL) a reflujo durante 10 min, y la mezcla se dejó en

reposo a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc/hexano (1:1), y se secó bajo vacío durante 16 h para dar el compuesto **13** (9,70 g, 80% de rendimiento) como un sólido color rosado claro: m/z 480,3 ($M+1$).

Compuesto 14: Se agregaron cloruro de oxalilo (3,31 mL, 39,0 mmol) y DMF (0,10 mL, 1,29 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **13** (6,25 g, 13,0 mmol) en CH_2Cl_2 (130 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (3×50 mL) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. Se obtuvo cloruro de ácido crudo como un sólido marrón claro.

El cloruro de ácido se disolvió en CH_2Cl_2 (130 mL), y se enfrió a 0 °C. Se agregó EtNH_2 (solución 2,0 M en THF, 19,5 mL, 39,0 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El producto crudo se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 , y se agregó EtOH (10 mL). Después de calentar la mezcla a reflujo durante 10 min para evaporar el CH_2Cl_2 , se dejó en reposo a 4 °C durante 16 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío durante 16 h para dar el compuesto **14** (5,66 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 507,3 ($M+1$).

Compuesto 15: Se agregó NaOMe (5,11 mL, 22,3 mmol) a una solución del compuesto **14** (5,66 g, 11,2 mmol) en MeOH (112 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MTBE (200 mL), y la mezcla se transfirió a

un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. Los lavados acuosos se extrajeron nuevamente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, y se concentró para dar el producto crudo **15** como un sólido blanco. El producto crudo **15** se trituro con EtOAc (20 mL) a reflujo durante 5 min, y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc, y se secó bajo vacío durante 16 h para dar el compuesto **15** (5,22 g, 92% de rendimiento) como un sólido blanco. El compuesto **15** es una mezcla 1,75:1 de isómeros enol y cetona del anillo A: m/z 507,3 (M+1).

Compuestos TX63521 y TX63597: Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,472 g, 5,15 mmol) en DMF (26 mL) se agregó a una solución del compuesto **15** (5,218 g, 10,3 mmol) en DMF (25 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (2,50 mL, 31,0 mmol), y la mezcla se calentó a 55 °C durante 3 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (300 mL), y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, Na₂SO₃ ac., y agua. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc:CH₂Cl₂ 1:1 (400 mL). El material filtrado se concentró para dar el producto crudo, el cual se trituro a partir de CH₂Cl₂/EtOH para dar **TX63521** (4,37 g, 84% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 505,3 (M+1). Las aguas madre se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en (hexanos:CH₂Cl₂ 10:1) 0% a 100%) para dar una segunda cosecha de **TX63521** (0,67 g, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. A partir de las aguas madre, también se obtuvo el compuesto **TX63597** (12 mg,

2% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 503,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,76 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 3,33 (m, 2H), 3,13 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,94 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,15-1,85 (m, 11H), 1,15 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,00 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Compuesto TX63522: Se agregó imidazol (75 mg, 1,10 mmol) a una solución del compuesto **11** (184 mg, 0,37 mmol) en benceno (3,7 mL) a 10 °C. Después de agitar la reacción durante 40 min, se agregó más imidazol (25 mg, 0,37 mmol). Después de agitar la reacción durante otros 30 min, se diluyó con EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en CH_2Cl_2 0% a 100%) para dar **TX63522** (150 mg, 77% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,19-3,22 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,20-2,04 (m, 14H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (s, 3H); m/z 528,3 ($M+1$).

Compuesto TX63523: Se agregó $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (359 mg, 3,62 mmol) a una solución del compuesto **11** (600 mg, 1,21 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 hr, se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se trituró con EtOH a 55 °C durante 10 min. Después de dejar la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante 1 hr, el precipitado blanco se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío durante 16 hrs para dar

TX63523 (320 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. Las aguas madre se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 100%) para dar una segunda cosecha de **TX63523** (235 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. Compuesto **TX63523**: ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,99 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,88-4,05 (m, 2H), 3,05 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 2,92 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz), 1,18-1,89 (m, 14H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 559,3 ($M+1$).

Compuesto 16: Se agregaron cloruro de oxalilo (2,10 mL, 24,8 mmol) y cantidad catalítica de DMF en forma secuencial a una solución del compuesto **13** (3,99 g, 8,32 mmol) en CH_2Cl_2 (83 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (3×30 mL) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. Se obtuvo cloruro de ácido crudo como un sólido marrón claro.

El cloruro de ácido se disolvió en CH_2Cl_2 (83 mL), y se enfrió a 0 °C. Se agregó $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (1,90 mL, 24,9 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0% a 50%) para dar el compuesto **16** (3,95 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 561,3 ($M+1$).

Compuesto 17: Se agregó NaOMe (2,30 mL, 10,1 mmol) a una solución del compuesto **16** (3,95 g, 7,04 mmol) en MeOH (70 mL) a temperatura

178
177

ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MTBE (200 mL), y la mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0% a 60%) para dar el compuesto **17** (3,18 g, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 561,3 (M+1).

Compuesto TX63523: Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,22 g, 4,27 mmol) en DMF (15 mL) se agregó a una solución del compuesto **17** (4,80 g, 8,55 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C mediante una jeringa. La jeringa se enjuagó con DMF (8 mL), y se agregó a la mezcla de reacción. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (2,07 mL, 25,7 mmol), y la mezcla se calentó a 55 °C durante 3 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, Na₂SO₃ ac., y agua. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto crudo **TX63523** (4,70 g, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. El compuesto crudo **TX63523** se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y EtOH (15 mL). La solución se evaporó en un evaporador rotativo hasta haberse retirado la mayor parte del CH₂Cl₂. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 20 min, y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, y se secó bajo vacío durante 16 h para dar el compuesto **TX63523** (4,04 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 559,2 (M+1).

Compuesto 18: Se agregó LiAlH₄ (2,0 M en THF, 0,30 mL, 0,60 mmol) a

180
178

una solución del compuesto **9** (100 mg, 0,20 mmol) en THF (4,0 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 4 hrs, se agregó más LiAlH_4 (2,0 M en THF, 0,10 mL, 0,20 mmol). Después de agitar la reacción durante otras 2 hrs, se detuvo mediante la adición de EtOH. Se agregó EtOAc, y la mezcla se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0% a 80%) para dar el compuesto **18** (56 mg, 59% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco: m/z 468,3 (M+1).

Compuesto 19: Se agregó NBS (30 mg, 0,17 mmol) a una solución del compuesto **18** (53 mg, 0,11 mmol) en DME (1 mL) y agua (0,1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente protegiéndose de la luz durante 25 min, se agregó Na_2SO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0% a 60%) para dar el compuesto **19** (50 mg, 94% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco: m/z 466,3 (M+1).

Compuesto 20: Se agregó NaOMe (37 μL , 0,16 mmol) a una solución del compuesto **19** (50 mg, 0,11 mmol) en MeOH (1,1 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 hr, se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MTBE, y la mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0% a 80%) para dar el compuesto **20** (47 mg, 94% de rendimiento) como un sólido espumoso

15
179

blanco: m/z 466,3 ($M+1$).

Compuesto TX63545: Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (14 mg, 0,049 mmol) en DMF (0,2 mL) se agregó a una solución del compuesto **20** (46 mg, 0,099 mmol) en DMF (0,3 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 hr, se agregó piridina (24 μ L, 0,30 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 hrs, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se lavó con HCl ac. 1 N, solución ac. de Na_2SO_3 , y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 80%) para dar **TX63545** (37 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,63 (dd, 1H, $J = 6,5, 10,8$ Hz), 3,54 (dd, 1H, $J = 4,6, 10,8$ Hz), 2,97 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,50 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,10-1,93 (m, 16H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 464,3 ($M+1$).

Compuesto TX63546: Se agregó Ac_2O (11 μ L, 0,12 mmol) a una solución del compuesto **TX63545** (10,7 mg, 0,023 mmol) y piridina (19 μ L, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (0,23 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 hrs, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl ac. 1 N, y agua, se secó con MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 80%) para dar **TX63546** (9 mg, 77% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,11 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz), 4,01 (d, 1H, $J =$

182
180

11,2 Hz), 3,00 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,48 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,10-1,91 (m, 15H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 506,3 ($M+1$).

Compuesto TX63555 y TX63556: Se mezclaron **TX63520** (65 mg, 0,14 mmol), **IPh(OH)(OTs)** (64 mg, 0,16 mmol) y CH_2Cl_2 (2,7 mL) y se calentó a reflujo durante 1 hr. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 70%) para dar **TX63555** (34 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,22-1,93 (m, 14H), 1,02 (s, 3H), 0,97 (s, 6H); m/z 476,2 ($M+1$).

A partir de la columna, también se obtuvo **TX63556** (24 mg, 37%) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 2,97 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 2,49 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,22-2,02 (m, 14H), 1,20 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,17 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H); m/z 476,3 ($M+1$).

Compuesto TX63557: Se agregó NH_3 (2,0 M en MeOH, 0,50 mL, 1,00 mmol) a una solución del compuesto **11** (104 mg, 0,21 mmol) en THF (2,1 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 30 min, se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 100%) para dar **TX63557** (95 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,74 (s ancho, 1H), 5,31 (s ancho, 1H), 3,15 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,88 (m, 1H), 2,48 (m,

183
181

1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,19-2,04 (m, 15H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); m/z 477,3 ($M+1$).

Compuesto TX63558: Se agregaron Et_3N (51 μL , 0,37 mmol) y TFAA (30 μL , 0,22 mmol) en forma secuencial a una solución de **TX63557** (70 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 15 min, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 35%) para dar **TX63558** (51 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,29 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,18-2,08 (m, 14H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); m/z 459,2 ($M+1$).

Compuesto 21: Una mezcla del Compuesto **11** (176 mg, 0,35 mmol) en éter (3,0 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregaron Et_3N (99 μL , 0,71 mmol) y AcNHNH_2 (40 mg, 0,53 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) en forma secuencial. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual, se agregó más AcNHNH_2 (40 mg, 0,53 mmol). Luego de agitar durante otras 2 h, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 100%) para dar el compuesto **21** (130 mg, 68% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco: m/z 534,2 ($M+1$).

184
182

Compuesto TX63616: Una mezcla del Compuesto **21** (28 mg, 0,052 mmol), TsOH·H₂O (5 mg, 0,026 mmol) y tolueno (2 mL) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 2 hrs. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con NaHCO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 65%) para dar el compuesto **TX63616** (20 mg, 74% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,97 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,20-2,03 (m, 14H), 1,20 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,96 (s, 3H); m/z 516,2 (M+1).

Compuesto 22: Se agregaron Et₃N (0,44 mL, 3,16 mmol) y DPPA (103 µL, 0,48 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63520** (76 mg, 0,16 mmol) en tolueno (1,6 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 4 h, el solvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 30%) para dar la azida **22** (63 mg, 79%) como un sólido espumoso blanco: m/z 503,2 (M+1).

Compuesto TX63618: Una solución del compuesto **22** (63 mg, 0,13 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en CH₂Cl₂ 0 a 3%) para dar el compuesto **TX63618** (54 mg, 91%) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,54 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,15-2,14 (m, 15H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (s, 3H),

16m
183

0,92 (s, 3H); m/z 475,2 (M+1).

Compuesto TX63620: Se agregó HCl 12 N acuoso (0,5 mL, 6,00 mmol) a una solución del compuesto **TX63618** (49 mg, 0,10 mmol) en MeCN (0,5 mL) a 0 °C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. Se agregaron CH₂Cl₂ y NaOH ac. 10% (2,4 mL, 6,00 mmol). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con NaHCO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO₄, y se concentró para dar el compuesto **TX63620** (45 mg, 97% de rendimiento) como un sólido espumoso blancuzco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,65 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 2,50 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,00 (s, 6H), 0,98-2,14 (m, 15 H), 0,90 (s, 3H); m/z 449,2 (M+1).

Compuesto TX63621: Se agregaron Et₃N (59 µL, 0,42 mmol) y MeSO₂Cl (5 µL, 0,064 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63620** (19 mg, 0,042 mmol) en CH₂Cl₂ (0,42 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0°C durante 1 hr, se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 70%) para dar el compuesto **TX63621** (8 mg, 36%) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,22 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 3,11 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95-2,18 (m, 15H), 0,93 (s, 3H); m/z 432,2 (M-MeSO₂).

Compuesto TX63622: Se agregaron Et₃N (18 µL, 0,13 mmol) y AcCl (6 µL, 0,085 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63620**

186
78A

(19 mg, 0,042 mmol) en CH_2Cl_2 (0,42 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0°C durante 30 min, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 70%) para dar el compuesto **TX63622** (20 mg, 96%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,10 (d, 1H, J = 4,7 Hz), 2,60 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,15-2,15 (m, 14H), 1,04 (s, 6H), 0,91 (s, 3H); m/z 491,2 ($M+1$).

Compuesto TX63682: Se disolvieron **TX63620**: (77 mg, 0,17 mmol), $\text{CH}_3\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ (22,7 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). Se agregaron DCC (53 mg, 0,26 mmol) y DMAP (8,4 mg, 0,069 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró. El material filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-40%) para dar **TX63682** (75 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,02 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 2,79 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,78 (t, 3H, J = 19,3 Hz), 1,46 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,17-2,35 (m, 15 H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z = 541,3 ($M+1$).

Compuesto TX63984: Se agregó Pd/C al 10% (30 mg) a una solución de **TX63682** (100 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (2 mL). Después de hidrogenar la mezcla (globo) durante 2 h a temperatura ambiente, el catalizador se retiró por filtración a través de una almohadilla de gel de sílice. El material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de

182
185

sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-30%) para dar **TX63984** (85 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: mezcla 3:1 de isómeros cetona:enol, $m/z = 543,3$ ($M+1$); isómero cetona: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,89 (s ancho, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,72 (dd, 1H, $J = 5,8, 13,6$ Hz), 2,97 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,74 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H, $J = 5,9, 13,2$ Hz), 2,46 (m, 1H), 1,76 (t, 3H, $J = 19,3$ Hz), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,10-2,15 (m, 16H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Compuesto 24: Se agregó TMSCHN_2 (solución 2,0 M en éter, 10,60 mL, 21,20 mmol) a una mezcla del Compuesto **23** (10,00 g, 21,16 mmol) en tolueno (150 mL) y MeOH (50 mL) a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción heterogénea a 0-10 °C durante 1 h, se agregó más TMSCHN_2 (solución 2,0 M en éter, 5,30 mL, 10,60 mmol). Después de otra 1 h, la reacción se detuvo mediante AcOH. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con NaHCO_3 ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se recrystalizó con EtOH para dar el compuesto **24** (5,20 g, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. Las aguas madre se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 70%) para dar una segunda cosecha del compuesto **24** (4,60 g, 45% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 487,3 ($M+1$), 451,4.

Compuesto 25: Se agregó DMSO (6,75 mL, 95,03 mmol) por goteo a una solución de cloruro de oxalilo (4,02 mL, 47,51 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) a -78 °C. Luego de agitar durante 30 min, el compuesto **24** (4,63 g, 9,51 mmol) en CH_2Cl_2 (45 mL) se agregó a -78 °C. Luego de agitar durante otra 1 h, la reacción se trató con Et_3N (26,5 mL, 190,2 mmol), y se continuó la agitación

15h
106

durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con NaHCO_3 ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO_4 , y se concentró para dar el compuesto **25**: $m/z = 483,3$ ($M+1$). El compuesto **25** se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Compuesto 26: Se agregó NaOMe (3,30 mL, 14,43 mmol) a una mezcla del Compuesto **25** en MeOH (95 mL) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 30 min, la reacción se enfrió a 0 °C. Se agregaron MTBE y HCl 6 N acuoso (2,50 mL, 15,00 mmol). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El lavado acuoso se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (30 mL) y EtOH (30 mL). La solución se evaporó en un evaporador rotativo para eliminar el CH_2Cl_2 . Después de dejar la suspensión blanca en reposo a temperatura ambiente durante 60 h, el precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con EtOH para dar el compuesto **26** (3,29 g, 76% de rendimiento a partir de **24**) como un sólido blanco: $m/z = 455,3$ ($M+1$).

Compuesto 27: Se agregó NaOMe (24,80 mL, 108,5 mmol) a una mezcla del Compuesto **26** (3,29 g, 7,24 mmol) y HCO_2Et (17,4 mL, 216,3 mmol) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó THF (5 mL). Después de otras 2 h, se agregó THF (5 mL) nuevamente, y la reacción se agitó durante otras 3 h. La reacción se enfrió a 0 °C. Se agregaron MTBE y HCl 6 N (19 mL, 114 mmol). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se mezcló con

189
182

NH₂OH-HCl (760 mg, 10,94 mmol), EtOH (162 mL) y agua (8 mL), y la reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. Después de retirar el EtOH en un evaporador rotativo, el residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El producto crudo se trituró con MeOH (10 mL) a reflujo durante 10 min, y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con MeOH, y se secó bajo vacío durante 16 h para dar el compuesto **27** (2,87 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanco opaco: m/z 480,3 (M+1).

Compuesto 28: Se agregó AcO₂H (39% en AcOH, 410 µL, 3,15 mmol) a una solución del compuesto **27** (1,00 g, 2,08 mmol) en AcOH (10,4 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar a 55 °C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con Na₂SO₃ ac.. El producto se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na₂SO₃ ac., y NaHCO₃ ac., se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-25%) para dar el compuesto **28** (825 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 496,3 (M+1).

Compuesto 29: Se agregó NaOMe (570 µL, 2,49 mmol) a una mezcla del Compuesto **28** (823 mg, 1,67 mmol) y MeOH (17 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO₄, y se concentró para dar el compuesto **29** como un sólido blanco: m/z = 496,3 (M+1). El compuesto **29** se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Compuesto TX63749: Una solución de DBDMH (236 mg, 0,83 mmol) en DMF (4 mL) se agregó a una solución de cianocetona **29** en DMF (4,25 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,40 mL, 4,96 mmol). Después de calentar la reacción a 55 °C durante 3 h, se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na₂SO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con CH₂Cl₂/EtOH para dar el compuesto **TX63749** (744 mg, 90% de rendimiento a partir de **28**) como un sólido blanco: m/z 494,3 (M+1), 434,3 (M-CO₂Me); ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,68 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 2,48 (dd, 1H, J = 4,4, 16,3 Hz), 2,33-2,46 (m, 2H), 1,21 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,14 (s, 3H), 1,09-2,00 (m, 16H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Compuesto TX63797: Se agregó LiBr (1,20 g, 13,82 mmol) a una mezcla de **TX63749** (684 mg, 1,39 mmol), NaOAc (280 mg, 3,41 mmol) y DMAc (14 mL) a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó a 150 °C burbujeando N₂ durante 6 h. La reacción se enfrió, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-30%, y luego, MeOH en CH₂Cl₂ 0-5%) para dar el compuesto **TX63797** (404 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 480,3 (M+1); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,76 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 2,51 (dd, 1H, J = 4,5, 16,4 Hz), 2,35-2,47 (m, 2H), 1,20 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,15-2,05 (m, 16H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

121
187

Compuesto 30: Se agregaron cloruro de oxalilo (0,22 mL, 2,60 mmol) y cantidad catalítica de DMF en forma secuencial a una solución de **TX63797** (407 mg, 0,85 mmol) en CH_2Cl_2 (17 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró en un evaporador rotativo. El residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica con tolueno (3 × 10 mL) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El compuesto **30** (490 mg) se obtuvo como un sólido espumoso color amarillo claro. El compuesto **30** se usó en el siguiente pasos sin purificación adicional.

Compuesto TX63680: Se agregó EtNH_2 (solución 2,0 M en THF, mL, mmol) a una solución del compuesto **30** (mg, mmol) en CH_2Cl_2 (mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 70%) para dar **TX63680** (18 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 507,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 5,66 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 3,33 (m, 2H), 2,87 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 2,75 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H, $J = 4,5, 16,2$ Hz), 2,34-2,47 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 3H), 1,72-1,84 (m, 3H), 1,14-1,65 (m, 13H), 1,21 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Compuesto 31: Se agregó NaOMe (71 μL , 0,31 mmol) a una mezcla del Compuesto **27** (100 mg, 0,21 mmol) y MeOH (2,1 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 10 min, se agregó THF (0,4 mL). La reacción se calentó durante otras 2 h, y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se

192
100

secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-30%) para dar el compuesto **31** (95 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 480,3$ ($M+1$).

Compuestos TX63779 y TX63795: Se agregó DDQ (47 mg, 0,21 mmol) a una solución del compuesto **31** (95 mg, 19,8 mmol) en benceno (2 mL) a temperatura ambiente. Después de someter la reacción a reflujo durante 20 min, se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con NaHCO_3 ac. hasta que la capa orgánica resultó casi incolora. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO_4 , y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc/hexanos (1/1). El material filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (0,5 mL), y se trató con Ac_2O (0,1 mL, 1,06 mmol), piridina (0,2 mL, 2,48 mmol) y cantidad catalítica de DMAP. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 20 min, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, NaHCO_3 ac., y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-25%) para dar el compuesto **TX63779** (26 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 478,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 5,36 (t, 1H, $J = 3,4$ Hz), 3,64 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,87-2,18 (m, 4H), 1,07-1,75 (m, 14H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,14 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

A partir de la columna, también se obtuvo el compuesto **TX63795** (44 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 522,3$ ($M+1$); ^1H RMN

193
194

(500 MHz, CDCl_3) δ 5,33 (t, 1H, $J = 3,4$ Hz), 3,63 (s, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 1,86-2,08 (m, 4H), 1,00-1,74 (m, 18H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Compuesto TX63807: Se agregó $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (19 μL , 0,24 mmol) a una solución del compuesto **30** (40 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (0,80 mL) a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en CH_2Cl_2 0% a 15%) para dar **TX63807** (28 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 561,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 5,93 (t, 1H, $J = 6,3$ Hz), 4,08 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,84 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 2,78 (m, 1H), 2,49 (dd, 1H, $J = 4,6, 16,3$ Hz), 2,34-2,47 (m, 2H), 2,11 (ddd, 1H, $J = 4,0, 14,2, 14,2$ Hz), 1,98 (m, 2H), 1,22-1,85 (m, 13H), 1,21 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Compuesto TX63811: Se agregó imidazol (16 mg, 0,24 mmol) a una solución del compuesto **30** (40 mg, 0,08 mmol) en benceno (0,80 mL) a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 65%) para dar **TX63811** (34 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 530,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,95 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 2,51 (dd, 1H, $J = 4,6, 16,4$ Hz), 2,34-2,47 (m, 2H), 2,26 (ddd, 1H, $J = 3,6, 14,3, 14,3$ Hz), 2,10 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 3H), 1,72-1,92 (m, 3H), 1,30-1,62 (m, 8H), 1,19 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,15 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Compuesto TX63812: Se agregó morfolina (27 μL , 0,25 mmol) a una

194
107

solución del compuesto **30** (40 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (0,80 mL) a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 60%) para dar **TX63812** (30 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 549,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 3,61-3,77 (m, 8H), 3,16 (s ancho, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,34-2,50 (m, 3H), 1,95-2,10 (m, 3H), 1,12-1,85 (m, 13H), 1,21 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,15 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Compuesto TX63814: Se agregaron Et_3N (56 μL , 0,40 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (21 mg, 0,30 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **30** (50 mg, 0,10 mmol) en THF (1 mL) y agua (0,1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 100%) para dar **TX63814** que estaba contaminado con algunas impurezas. El compuesto se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con MeOH en CH_2Cl_2 0% a 5%) para dar **TX63814** (24 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 495,2$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (s ancho, 1H), 2,79 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 2,75 (m, 1H), 2,52 (dd, 1H, $J = 4,5, 16,4$ Hz), 2,35-2,48 (m, 2H), 1,72-2,14 (m, 6H), 1,21-1,63 (m, 10H), 1,21 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Compuesto TX63815: Se agregaron Et_3N (56 μL , 0,40 mmol) y $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ (25 mg, 0,30 mmol) en forma secuencial a una solución del

195
193

compuesto **30** (50 mg, 0,10 mmol) en THF (1 mL) y agua (0,1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 65%) para dar **TX63815** (31 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 509,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,87 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 2,73 (m, 1H), 2,35-2,53 (m, 3H), 1,75-2,10 (m, 6H), 1,22-1,63 (m, 10H), 1,21 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Compuesto TX63816: Se agregó NH_3 (2,0 M en MeOH, 0,45 mL, 0,90 mmol) a una solución del compuesto **30** (150 mg, 0,30 mmol) en MTBE (3 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C, y luego, a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua, HCl ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 100%) para dar **TX63816** (120 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 479,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 5,64 (s ancho, 1H), 5,30 (s ancho, 1H), 2,91 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 2,72 (m, 1H), 2,35-2,53 (m, 3H), 1,76-2,10 (m, 6H), 1,22-1,63 (m, 10H), 1,21 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Compuesto TX63817: Se agregaron Et_3N (65 μL , 0,47 mmol) y TFAA (39 μL , 0,28 mmol) en forma secuencial a una solución de **TX63816** (90 mg,

196
TAA

0,19 mmol) en CH_2Cl_2 (1,9 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 30 min, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 35%) para dar **TX63817** (65 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 461,3$ ($M+1$); ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 3,05 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 2,42-2,59 (m, 4H), 1,98-2,21 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,45-1,65 (m, 5H), 1,34 (s, 3H), 1,15-1,32 (m, 4H), 1,22 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,20 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Compuesto TX63842: Una mezcla de DBU (14 μL , 0,09 mmol), EtI (6,7 μL , 0,08 mmol), el compuesto **TX63797** (40 mg, 0,083 mmol) y tolueno (0,83 mL) se calentó a 50 °C durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 25%) para dar **TX63842** (26 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 508,4$ ($M+1$), 434,2 ($M-\text{CO}_2\text{Et}$); ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,72 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 2,49 (dd, 1H, $J = 4,7, 16,3$ Hz), 2,43 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H, $J = 13,5, 16,0$ Hz), 1,99 (dd, 1H, $J = 4,5, 13,4$ Hz), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,40-1,72 (m, 7H), 1,33 (ddd, 1H, $J = 4,4, 13,9, 13,9$ Hz), 1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,20 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,15 (s, 3H), 1,10-1,26 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Compuesto TX63843: Se agregó $n\text{-BuNH}_2$ (30 μL , 0,30 mmol) a una solución del compuesto **30** (50 mg, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 30 min, se agregó EtOAc. La

282
105

mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 40%) para dar **TX63843** (37 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 535,3$ ($M+1$); ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 5,65 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 3,25 (m, 2H), 2,86 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 2,75 (m, 1H), 2,48 (dd, 1H, $J = 4,6, 16,3$ Hz), 2,43 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H, $J = 13,6, 16,2$ Hz), 1,92-2,08 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 3H), 1,20 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,15 (s, 3H), 1,10-1,62 (m, 14H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 0,92 (s, 3H).

Compuesto 32: Se agregó DIBAL-H (1,0 M solución en tolueno, 7,3 mL, 7,30 mmol) a una solución del compuesto **27** (1,00 g, 2,08 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 2 h, se agregaron agua (1 mL) y HCl acuoso 1 N (50 mL) en forma secuencial. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 30%) para dar el compuesto **32** (0,90 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 452,3$ ($M+1$).

Compuesto 33: Se agregaron Ac_2O (0,8 mL, 8,47 mmol) y DMAP (10 mg, 0,08 mmol) a una solución del compuesto **32** (400 mg, 0,88 mmol) en piridina (1,6 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 10 min, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl ac. 1N, NaHCO_3 ac., agua, y se secó con MgSO_4 . La

196
196

solución se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, y se concentró para dar el compuesto **33** (420 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 494,3$ ($M+1$).

Compuesto 34: Se agregó AcO_2H (39% en AcOH , 210 μL , 1,62 mmol) a una solución del compuesto **33** (533 mg, 1,08 mmol) en AcOH (5,4 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar a 55 °C durante 7 h, se agregó más AcO_2H (39% en AcOH , 100 μL , 0,77 mmol). Después de otras 13 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se trató con Na_2SO_3 ac.. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2SO_3 ac., y NaHCO_3 ac., se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-40%) para dar el compuesto **34** (440 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 510,3$ ($M+1$).

Compuesto 35: Se agregó NaOMe (0,35 mL, 1,53 mmol) a una mezcla del Compuesto **34** (315 mg, 0,62 mmol) y MeOH (6 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar a 55 °C durante 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-70%) para dar el compuesto **35** (290 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 468,3$ ($M+1$).

Compuesto TX63839: Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (81 mg, 0,28 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó a una solución del compuesto **35** (290 mg, 0,62 mmol) en DMF (1,5 mL) a 0 °C.

leg
TAT

Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (200 µL, 2,48 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante otra 1,5 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, Na₂SO₃ ac., y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 65%) para dar **TX63839** (235 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 466,3$ (M+1); ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 3,51 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,71 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 2,52 (dd, 1H, $J = 4,6, 16,6$ Hz), 2,45 (m, 1H), 2,39 (dd, 1H, $J = 13,5, 16,4$ Hz), 2,21 (m, 1H), 2,03 (dd, 1H, $J = 4,7, 13,6$ Hz), 1,43-1,90 (m, 8H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,22-1,34 (m, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Compuesto TX63840: Se agregaron Ac₂O (50 µL, 0,47 mmol) y cantidad catalítica de DMAP a una solución del compuesto **TX63839** (25 mg, 0,05 mmol) y piridina (0,2 mL) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 10 min, se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl ac. 1N, NaHCO₃ ac., agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en CH₂Cl₂ 0% a 10%) para dar **TX63840** (28 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 508,3$ (M+1), 448,2 (M-OAc); ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 4,13 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 3,88 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 2,79 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz), 2,51 (dd, 1H, $J = 4,6, 16,5$ Hz), 2,37-2,48 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (dd, 1H, $J = 4,7, 13,3$ Hz), 1,94 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 4H), 1,43-1,64 (m,

4H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,18-1,33 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Compuesto TX63841: Se agregó TFAA (26 μ L, 0,18 mmol) a una solución del compuesto **TX63839** (43 mg, 0,09 mmol) y Et_3N (39 μ L, 0,28 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 ac., y agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 25%) para dar **TX63841** (45 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 562,3$ ($M+1$); ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,71 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz), 2,53 (dd, 1H, $J = 4,6, 16,6$ Hz), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 2H), 1,69-1,89 (m, 4H), 1,45-1,65 (m, 4H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,18 (s, 3H), 1,09-1,33 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Compuesto TX63858: Se agregó triflato de metilo (17 μ L, 0,15 mmol) a una solución del compuesto **TX63839** (40 mg, 0,09 mmol) y 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina (35 mg, 0,17 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0 °C. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se detuvo con la adición de NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl ac. 1 N, NaHCO_3 ac., y agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 40%) para dar **TX63858** (31 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 480,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,24

20,
10A

(d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 3,20 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 2,80 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 2,38-2,56 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,06 (dd, 1H, $J = 4,6, 13,1$ Hz), 1,72-1,92 (m, 5H), 1,46-1,68 (m, 4H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,02-1,34 (m, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Compuesto TX63859: Una mezcla del Compuesto **TX63839** (85 mg, 0,18 mmol), DMSO (2,2 mL), AcOH (2,2 mL) y Ac₂O (1,1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se agregó lentamente a una solución saturada de NaHCO₃ ac. (80 mL) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 40 min, la mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 30%) para dar **TX63859** (77 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 478,3$ (M-MeS); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 4,67 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 4,61 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 3,45 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,31 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 2,88 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 2,30-2,56 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,76-1,96 (m, 5H), 1,46-1,67 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,03-1,35 (m, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Compuesto TX63860: Se agregó DAST (24 µL, 0,18 mmol) a una mezcla del Compuesto **TX63859** (63 mg, 0,12 mmol), NBS (32 mg, 0,18 mmol) y tamices moleculares de 4Å en CH₂Cl₂ (1,5 mL) a 0 °C. Luego de agitar durante 50 min, se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con Na₂SO₃ ac., NaHCO₃ ac., y agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo

202
200

con EtOAc en hexanos 0% a 35%) para dar **TX63860** (31 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 478,3$ (M-F); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (s, 1H), 5,28 (m, 2H), 3,65 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 3,52 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 2,75 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz), 2,37-2,58 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H, $J = 4,7, 13,2$ Hz), 1,93 (ddd, 1H, $J = 4,8, 13,9, 13,9$ Hz), 1,74-1,87 (m, 4H), 1,46-1,67 (m, 4H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,05-1,35 (m, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Compuesto 36: Se agregaron DCC (171 mg, 0,83 mmol) y DMAP (26 mg, 0,21 mmol) a una solución del compuesto **13** (300 mg, 0,63 mmol) y 3-hidroxi-4-metil-2(3*H*)-tiazoltionina (123 mg, 0,84 mmol) en CH_2Cl_2 en forma sucesiva a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 5 h, se agregó hexanos (2 mL). La mezcla se filtró. El precipitado se lavó con CH_2Cl_2 /hexanos (1:1, 10 mL). El material filtrado combinado y los lavados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el compuesto **36** (305 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 434,2$ (M- $\text{C}_5\text{H}_4\text{NO}_2\text{S}_2$). El compuesto **36** estaba contaminado con *N,N'*-diciclohexilurea, y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Compuesto 37: Se agregaron Bu_3SnH (0,33 mL, 1,24 mmol) y AIBN (9 mg, 0,05 mmol) a una solución del compuesto **36** (305 mg, 0,50 mmol) en benceno (20 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 25 min. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 20%) para dar el compuesto purificado **37** (84 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. A partir de la columna, también se

203
204

obtuvo una segunda cosecha del compuesto **37** (111 mg, 51% de rendimiento) que estaba contaminado con algunas impurezas. Compuesto **37**: $m/z = 436,3$ ($M+1$).

Compuesto 38: Se agregó NaOMe (66 μ L, 0,29 mmol) a una mezcla del Compuesto **37** (84 mg, 0,19 mmol) y MeOH (1,9 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 30%) para dar el compuesto **38** (86 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 436,3$ ($M+1$).

Compuesto TX63869: Una solución de DBDMH (28 mg, 0,10 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó a una solución de cianocetona **38** (86 mg, 0,20 mmol) en DMF (0,5 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (48 μ L, 0,59 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na_2SO_3 ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 25%) para dar el compuesto **TX63869** (72 mg, 84% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 434,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 2,75 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,57 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,10-1,92 (m, 16 H), 1,00 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Compuesto 39: Una mezcla del Compuesto **13** (600 mg, 1,21 mmol), DDQ (305 mg, 1,34 mmol) y tolueno (12 mL) se calentó a 115 °C en un reactor

204
202

de microondas Biotage durante 3 h. Se agregó CH_2Cl_2 . La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con NaHCO_3 ac.. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 40%) para dar el compuesto **39** (272 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 478,3$ (M+1).

Compuesto 40: El compuesto **39** (180 mg, 0,38 mmol) se disolvió en EtOH (4,8 mL), THF (2,4 mL) y agua (0,6 mL). Se agregó NaOH (solución ac. 2,5 N, 0,75 mL, 1,88 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 6 h, se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró para dar el compuesto **40** (180 mg) como un sólido blanco: $m/z = 478,3$ (M-17). El compuesto **40** se usó en el siguiente pasos sin purificación adicional.

Compuesto 41: El compuesto **40** (80 mg, 0,16 mmol) se disolvió en tolueno (1,2 mL) y MeOH (0,4 mL), y la mezcla se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Se agregó TMSCHN_2 (solución 2,0 M en éter, 96 μL , 0,19 mmol) por goteo. Luego de agitar durante 10 min, se agregaron AcOH y EtOAc en forma sucesiva. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con NaHCO_3 ac.. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 40%) para dar el compuesto **41** (36 mg, 42% de rendimiento a partir de **39**) como un sólido blanco: $m/z = 492,3$ (M-17).

Compuesto TX63870: Una solución de DBDMH (10 mg, 0,035 mmol) en DMF (0,17 mL) se agregó a una solución del compuesto **41** (36 mg, 0,07

205
703

mmol) en DMF (0,18 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (17 µL, 0,21 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na₂SO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 40%) para dar el compuesto **TX63870**, que estaba contaminado con algunas impurezas. El producto se purificó nuevamente por PTLC (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 40%) para dar **TX63870** purificado (26 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 490,3$ (M-17); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,67-2,00 (m, 7H), 1,55 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95-1,45 (m, 7H), 0,89 (s, 3H).

Compuesto 42: El compuesto **40** (100 mg, 0,20 mmol) se disolvió en MTBE (2 mL) y CHCl₃ (2 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó CH₃CHN₂ (1,0 M solución en MTBE, preparado *in situ* a partir de N-nitroso-N-etilurea y KOH) por goteo hasta haberse consumido completamente el compuesto **40**. Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 min para eliminar el exceso de CH₃CHN₂. La mezcla se filtró, y el material filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 35%) para dar el compuesto **42** (19 mg, 18% de rendimiento a partir de **39**) como un sólido blanco: $m/z = 506,3$ (M-17).

Compuesto TX63901: Una solución de DBDMH (5,2 mg, 0,018 mmol)

206
207

en DMF (0,09 mL) se agregó a una solución del compuesto **42** (19 mg, 0,036 mmol) en DMF (0,09 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (9 µL, 0,11 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na₂SO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante PTLC (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 33%) para dar el compuesto **TX63901** (13 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 504,3$ (M-17); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,67-1,89 (m, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,25 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95-1,47 (m, 7H), 0,89 (s, 3H).

Compuesto 43: Se agregó LiAlH₄ (2,0 M en THF, 0,73 mL, 1,46 mmol) a una solución del compuesto **39** (350 mg, 0,73 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 3 h, la reacción se detuvo mediante agua. Se agregaron EtOAc y HCl acuoso 1 N. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla se transfirió a un embudo de separación. El extracto orgánico se separó, se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 70%) para dar el compuesto **43** (165 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 484,3$ (M+1).

Compuestos 44 y 45: Se agregó Ac₂O (40 µL, 0,42 mmol) a una solución del compuesto **43** (163 mg, 0,34 mmol), piridina (136 µL, 1,68 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol) en CH₂Cl₂ (3,3 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se transfirió a

un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl ac. 1N, NaHCO₃ ac. y agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el compuesto **44** (133 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 526,3$ (M+1). A partir de la columna, también se obtuvo cierta cantidad de los compuestos **43** y **45** (total 58 mg).

Compuesto 46: Se agregó NaOMe (82 μ L, 0,36 mmol) a una solución de los compuestos **43** y **45** (58 mg) obtenidos en la reacción previa en MeOH (1,2 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 60%) para dar el compuesto **46** (33 mg, 60%) como un sólido blanco: $m/z = 466,3$ (M-17), 448,3.

Compuesto TX63904: Una solución de DBDMH (9,5 mg, 0,033 mmol) en DMF (0,16 mL) se agregó a una solución del compuesto **46** (32 mg, 0,066 mmol) en DMF (0,17 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (16 μ L, 0,20 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na₂SO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el compuesto **TX63904** (28 mg, 88% de rendimiento) como un

sólido blanco: $m/z = 446,3$ (M-35); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 5,50 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 4,28 (dd, 1H, $J = 2,1, 8,4$ Hz), 3,92 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz), 3,55 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz), 3,13 (b, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,13 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 1,89 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,19 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,00-1,80 (m, 15H), 1,02 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Compuesto 47: Una mezcla del Compuesto **44** (132 mg, 0,25 mmol), NMO (45 mg, 0,38 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en CH_2Cl_2 (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó TPAP (9 mg, 0,025 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 h, se agregó Na_2SO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, y se filtró a través de una almohadilla de celite. El material filtrado se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en CH_2Cl_2 0% a 10%) para dar el compuesto **47** (95 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 524,3$ (M+1), 508,3.

Compuesto 48: Se agregó NaOMe (103 μL , 0,45 mmol) a una solución del compuesto **47** (94 mg, 0,18 mmol) en MeOH (1,8 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2 h, se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el compuesto **48** (77 mg, 89% yield) como un sólido blanco: $m/z = 464,3$ (M-17).

Compuesto TX63908: Una solución de DBDMH (23 mg, 0,080 mmol) en DMF (0,4 mL) se agregó a una solución del compuesto **48** (77 mg, 0,16

209
208

mmol) en DMF (0,4 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (39 µL, 0,48 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 1,5 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na₂SO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el compuesto **TX63908** (66 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 462,2$ (M-17); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,12 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 3,40 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 2,89 (s ancho, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,69-1,88 (m, 7H), 1,58 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,05-1,35 (m, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Compuesto TX63909: Se agregaron Ac₂O (26 µL, 0,28 mmol) y DMAP (1 mg, 0,008 mmol) a una solución del compuesto **TX63908** (32 mg, 0,067 mmol) y piridina (54 µL, 0,67 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl ac. 1N, NaHCO₃ ac., y agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 30%) para dar el compuesto **TX63909** (30 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 504,3$ (M-17); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,39 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 4,32 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 2,48 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-2,15 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 6H), 1,58 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), , 1,26 (d, 3H, $J =$

210
208

6,7 Hz), 1,10-1,39 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Compuestos 49 y 50: Se agregó LiAlH_4 (2,0 M en THF, 0,10 mL, 0,20 mmol) a una solución del compuesto **39** (200 mg, 0,42 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se detuvo mediante agua. Se agregaron EtOAc y HCl acuoso 1 N. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla se transfirió a un embudo de separación. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar una mezcla del Compuesto **49** y **50** (3:1 ratio, 145 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. Compuesto **49**: $m/z = 482,3$ ($M+1$). Compuesto **50**: $m/z = 480,3$ ($M+1$).

Compuestos 51 y 52: Una solución del compuesto **49** y **50** (145 mg, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó DAST (59 μL , 0,45 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 20 min, se agregó CaCl_2 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 25%) para dar una mezcla del Compuesto **51** y **52** (66 mg) como un sólido blanco.

Compuesto 52: La mezcla del Compuesto **51** y **52** se disolvió en acetona (3 mL), y se enfrió a 0 °C. Se agregó reactivo de Jones por goteo hasta mantenerse el color naranja. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 10 min, se agregó i-PrOH. Luego de agitar durante otros 5 min a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se

secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 25%) para dar el compuesto **52** (57 mg, 39% de rendimiento a partir de **49** y **50**) como un sólido blanco: $m/z = 482,2$ ($M+1$).

Compuesto 53: Se agregó NaOMe (41 μL , 0,18 mmol) a una solución del compuesto **52** (57 mg, 0,12 mmol) en MeOH (1,2 mL) y THF (0,6 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró para dar el compuesto **53** (57 mg) como un sólido blanco: $m/z = 482,2$ ($M+1$).

Compuesto TX63907: Una solución de DBDMH (17 mg, 0,059 mmol) en DMF (0,30 mL) se agregó a una solución del compuesto **53** (57 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,29 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (29 μL , 0,36 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 1,5 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na_2SO_3 ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 45%) para dar el compuesto **TX63907** (46 mg, 81% de rendimiento a partir de **52**) como un sólido blanco: $m/z = 480,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 5,84 (dd, 1H, $J = 2,6, 12,2$ Hz), 5,09 (dd, 1H, $J = 2,6, 45,1$ Hz), 2,56 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,30-1,85 (m, 14 H), 1,25 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz), 0,99 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Compuesto 54: Una solución de tribromuro de piridinio (311 mg, 0,88

202
210

mmol) en MeCN (3 mL) se agregó a una solución del compuesto **34** (388 mg, 0,76 mmol) en MeCN (4,6 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 2 h, se agregó más tribromuro de piridinio (62 mg, 0,17 mmol) en MeCN (1 mL). La reacción se agitó durante otra 1 h. Se agregó Na₂SO₃ ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 1 N y agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 30%) para dar el compuesto **54** (256 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.

Compuestos 55 y 56: Se agregó LiAlH₄ (2,0 M en THF, 0,25 mL, 0,50 mmol) a una solución del compuesto **54** (250 mg, 0,49 mmol) en THF (4,9 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se agregó más LiAlH₄ (2,0 M en THF, 0,25 mL, 0,50 mmol). La reacción se continuó agitando durante otra 1 h. Se agregó se agregó agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se agregaron EtOAc y HCl acuoso 1 N. La mezcla se transfirió a un embudo de separación. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 100%) para dar el compuesto **55** (106 mg, 46% de rendimiento). A partir de la columna, también se obtuvo el compuesto **56** (107 mg, 46% de rendimiento).

Compuesto 57: El compuesto **55** (103 mg, 0,21 mmol) y **56** (60 mg, 0,12 mmol), NMO (82 mg, 0,70 mmol), tamices moleculares de 4 Å y CH₂Cl₂ (9 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó TPAP (16 mg, 0,045 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se lavó con

253
24

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (2:1). El material filtrado combinado y los lavados se transfirieron a un embudo de separación, que se lavó con HCl 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 30%) para dar el compuesto **57** (140 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,40 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 8,08 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,75 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz), 2,71 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,55 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,39 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,28 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,15-1,70 (m, 12H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Compuesto 58: El compuesto **57** (133 mg, 0,29 mmol), Na_2HPO_4 (71 mg, 0,5 mmol), *m*-CPBA (94 mg, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 (5,5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 6 h. Se agregó Na_2SO_3 ac.. La mezcla se agitó durante 5 min, y se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 ac., se secó con MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 35%) para dar el compuesto **58** (117 mg, 85% de rendimiento): $m/z = 480,3$ ($M+1$), 434,3.

Compuesto 59: Se agregó NaOMe (140 μL , 0,61 mmol) a una solución del compuesto **58** (117 mg, 0,24 mmol) en MeOH (2,4 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55°C durante 1 h, se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con acetona en hexanos 0% a 35%) para dar el compuesto **59**

214
212

(96 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 452,3$ ($M+1$), 434,3.

Compuesto TX63925: Una solución de DBDMH (30 mg, 0,10 mmol) en DMF (0,5 mL) se agregó a una solución del compuesto **59** (96 mg, 0,21 mmol) en DMF (0,5 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (51 μ L, 0,63 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na₂SO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el compuesto **TX63925** (90 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 450,2$ ($M+1$), 432,2; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,48 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,50 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,18-1,81 (m, 11H), 1,10 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 1H), 0,90 (s, 3H).

Compuesto TX63928: Se agregaron Ac₂O (30 μ L, 0,32 mmol) y BF₃-OEt₂ (15 μ L, 0,12 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63925** (30 mg, 0,067 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción durante 10 min a 0 °C, se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ ac. y agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 35%) para dar el compuesto **TX63928** (11 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 432,2$ ($M-OAc$); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,33 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,72 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,27

205-
512

(d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,20-1,95 (m, 12H), 1,16 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Compuesto TX63929: Se agregó isocianato de tricloroacetilo (11 μ L, 0,092 mmol) a una solución del compuesto **TX63925** (30 mg, 0,066 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 2 h, el solvente se eliminó mediante evaporación para dar el compuesto **60**. El compuesto **60** se disolvió en MeOH (1 mL), y se agregó K_2CO_3 (27 mg, 0,20 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el compuesto **TX63929** (20 mg, 61% de rendimiento a partir de **TX63925**) como un sólido blanco: $m/z = 432,2$ (M-CONH_2); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,47 (s ancho, 2H), 3,33 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,69 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 1,55-2,00 (m, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,37 (m, 1H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

Compuesto 61: Se agregó NaOMe (31 μ L, 0,14 mmol) a una solución del compuesto **55** (43 mg, 0,089 mmol) en MeOH (0,89 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 $^\circ\text{C}$ durante 1 h, se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl acuoso 1N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 100%) para dar el compuesto **61** (35 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco.

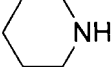
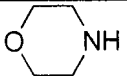
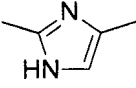
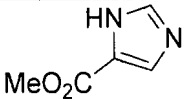
Compuesto TX63923: Una solución de DBDMH (10,7 mg, 0,037 mmol) en DMF (0,37 mL) se agregó a una solución del compuesto **61** (35 mg, 0,074 mmol) en DMF (0,37 mL) a 0 °C. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (18 µL, 0,22 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1N, Na₂SO₃ ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 65%) para dar el compuesto **TX63923** (28 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 448,3 (M-17), 430,3 (M-35); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 5,72 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 4,30 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,22-1,84 (m, 13H), 1,22 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,14 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Compuesto TX63820: El compuesto **TX63520** (95,5 mg, 0,2 mmol), yoduro de alquilo (0,2 mmol), DBU (33,5 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 hr. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0-20 %) para dar **TX63820** (18,6 mg, 18,4%, sólo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,97 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 2,43-2,51 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 3H), 1,60-1,79 (m, 5H), 1,46-1,59 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,16-1,36 (m, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 506 (M+1).

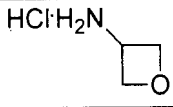
212
215

Compuesto TX63821: El compuesto **TX63520** (95,5 mg, 0,2 mmol), yoduro de alquilo (0,2 mmol), DBU (33,5 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0-20 %) para dar **TX73821** (84,1 mg, 75%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,09 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,96 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,43-2,51 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 3H), 1,40-1,95 (m, 15H), 1,44 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,16-1,40 (m, 10H), 1,25 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz); m/z 562 ($M+1$).

Tabla 2.

Nombre del Producto	Amina Sustituída (mmol)	Temperatura / Tiempo	Rendimiento (%)
TX63878	HNMe_2 2,0 M en THF (1,0)	80 °C / 3,5 h	63,5
TX63824	$\text{H}_2\text{NMe}\cdot\text{HCl}$ (1,0)	r.t. / 19 h	10
TX63877	$\text{H}_2\text{N}-n\text{-C}_4\text{H}_9$ (1,0)	80 °C / 3 h	45,6
TX63823	 (1,0)	r.t. / 1,5 h	60
TX63880	 (1,0)	r.t. / 3 h	58
TX63881	 (1,0)	r.t. / 3,5 h	55
TX63822	 (0,6)	Véase el experimento para detalles	22
TX64005	 (1,5)	r.t. / 16 h	30

2/8
216

Nombre del Producto	Amina Sustituida (mmol)	Temperatura / Tiempo	Rendimiento (%)
TX63882	H ₂ NOMe·HCl (1,0)	r.t. / 3,5 h	8,2
TX64006	H ₂ NOH·HCl (0,9)	r.t. / 20 h	30
TX63825	 (0,6)	r.t. / 19 h	27
TX64007	 (0,66)	r.t. / 5h	34

Compuesto TX63822: El compuesto **11** (0,2 mmol) y 2,4-Dimetil-1H-imidazol (19,2 mg, 0,2 mmol) se recogieron en tolueno (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h, no ocurriendo la reacción. Se agregó más 2,4-dimetil-1H-imidazol (76,8 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2×5 mL). La fase orgánica combinada se filtró a través de un tapón de Na₂SO₄, luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, dos veces, EtOAc en Hexanos 0-65 % y luego EtOAc en Hexanos 0-60%) para dar el compuesto **TX63822** como un sólido blanco (22,2 mg, 22%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,06 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 2,56 (s, 3H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,95-2,16 (m, 3H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,58-1,77 (m, 4H), 1,15-1,45 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,06 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3H); m/z 556 (M+1).

Compuesto TX64005: El compuesto **11** (0,3 mmol) y 4-imidazolcarboxilato de metilo (185 mg, 1,5 mmol) se recogieron en CH₂Cl₂ (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL). La fase

219 ~~218~~
~~217~~

orgánica combinada se lavó con NaCl (Sat.), se secó sobre Na₂SO₄, luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0-70 %) para dar el compuesto **TX64005** como un sólido blanco (52,6 mg, 30%) (sólo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,23 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 1,83-2,05 (m, 4H), 1,56-1,79 (m, 4H), 1,15-1,52 (m, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); *m/z* 586 (M+1).

Compuesto TX64006: El compuesto **11** (0,3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (62,6 mg, 0,9 mmol) se recogieron en THF (4,5 mL). Se agregaron Et₃N (0,5 mL) y H₂O (0,3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se detuvo con HCl (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (Sat.), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo sólido, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0-50%) para dar el compuesto **TX64006** como un sólido blanco (44,4 mg, 30%) (sólo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s, br, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, br, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,01 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 2,86-2,97 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,15-1,79 (m, 12H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); *m/z* 493 (M+1).

Compuesto TX64007: El compuesto **11** (0,3 mmol) y oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano (124,7 mg, 0,66 mmol) se recogieron en CH₂Cl₂ (5

219
218

mL). Se agregó Et₃N (418 µL, 3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se detuvo con HCl (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2×10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (Sat.), se secó sobre Na₂SO₄, luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0-75%) para dar el compuesto **TX64007** como una espuma blanca (56,8 mg, 34%) (sólo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ □ 8,01 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,79 (s, 4H), 4,33 (s, br, 4H), 2,90-3,01 (m, 2H), 2,41-2,51 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,13-1,82 (m, 13H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz), 1,01 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); *m/z* 559 (M+1).

Método general A: El compuesto **11** (~0,2 mmol) y amina sustituida (véase Tabla 2 por cantidades) se recogieron en tolueno (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 min. Se agregó NaOH (10%, 1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (véase Tabla 2 por tiempos de reacción). La mezcla de reacción se detuvo con HCl (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (Sat.), se secó sobre Na₂SO₄, luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0-30%) para dar los derivados correspondientes:

Compuesto TX63823: sólido blanco (59,1 mg, 60%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ □ 8,04 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,57 (s, br, 4H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,15 (d, 1H, *J* = 3,5 Hz), 2,44-2,51 (m, 1H), 1,52-2,03 (m, 14H), 1,14-1,52 (m, 5H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); *m/z* 531 (M+1).

229
7A

Compuesto TX63880: espuma blanca (63,3 mg, 58%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,62 (s, br, 4H), 3,29-3,45 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 1H), 2,41-2,51 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,14-1,92 (m, 20H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 545 ($M+1$).

Compuesto TX63881: espuma blanca (60,4 mg, 55%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,59-3,79 (m, 8H), 3,38 (s, br, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 2H), 1,15-1,52 (m, 12H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 547 ($M+1$).

Método general B: El compuesto 11 (~0,2 mmol) y amina sustituida (véase Tabla 2 por cantidades) se recogieron en CH_2Cl_2 (2 mL). Se agregó Et_3N (0,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (véase Tabla 2 por tiempos de reacción). La mezcla de reacción se detuvo con HCl (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (Sat.), se secó sobre Na_2SO_4 , luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos) para dar los derivados correspondientes:

Compuesto TX63824: sólido blanco (9,9 mg, 10%); (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0-30%; sólo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,06 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,75-2,89 (m, 4H), 2,45-2,52 (m, 1H), 1,53-2,01 (m, 8H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,13-1,40 (m, 5H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 491 ($M+1$).

722
722
722

Compuesto TX63882: espuma blanca (8,3 mg, 8,2%); (gel de sílice, dos veces, EtOAc en Hexanos 0-15%, luego EtOAc en Hexanos 0-35%; sólo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,11 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,43-2,51 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,15-1,92 (m, 14H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 507 ($M+1$).

Compuesto TX63825: sólido blanco (29,0 mg, 27%) (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0-20%; sólo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,16 (s, br, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,90-5,00 (m, 3H), 4,40-4,52 (m, 2H), 3,06 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,15-1,93 (m, 14H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); m/z 533 ($M+1$).

Método general C: El compuesto **11** (~0,2 mmol) y amina sustituida (véase Tabla 2 por cantidades) se recogieron en tolueno (2 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C (véase Tabla 2 por tiempos de reacción). La mezcla de reacción se detuvo con HCl (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). La fase orgánica combinada se lavó NaCl (Sat.), se secó sobre Na_2SO_4 , luego se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos) para dar los derivados correspondientes:

Compuesto TX63878: espuma blanca (64,1 mg, 63,5%); (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0-15%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,18-3,30 (m, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,43-2,50 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H),

228 229 221

1,15-1,91 (m, 14H), 1,44 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,02 (s, 6H), 0,91 (s, 3H); m/z 505 ($M+1$). □

Compuesto TX63877: sólido amarillo muy claro (48,6 mg, 45,6%); (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0-15%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ □□ 8,02 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,76 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 3,20-3,33 (m, 2H), 3,07 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H), 1,85-2,01 (m, 2H), 1,15-1,84 (m, 17H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,91 (s, 3H); m/z 533 ($M+1$). □

Compuesto 11: Se agregó DMF (5 gotas) a una solución a 0 °C de **TX63520** (771 mg, 1,61 mmol) y $(\text{COCl})_2$ (0,41 mL, 4,8 mmol) en CH_2Cl_2 (16 mL) y se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución resultante se concentró a una espuma amarilla, se incluyó en una mezcla azeotrópica con CH_2Cl_2 (15 mL), y se secó bajo vacío para dar **11** como una espuma color amarillo. La espuma amarilla se disolvió en CH_2Cl_2 (16 mL) para dar una solución (~0,1 M) que se usó en subsequent reactions.

Compuesto TX63784: Se agregaron hidrazida de ácido metoxiacético (67,2 mg, 0,645 mmol) y TEA (0,21 mL, 1,5 mmol) a la solución **11** (0,1 M en CH_2Cl_2 , 3,7 mL, 0,37 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %) para dar **TX63784** (151 mg, 72 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ □ 8,44 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 6,02 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,18 (d,

224 222
722

1H, $J = 4,4$ Hz), 3,03 (m, 1H), 2,47 (qd, 1H, $J = 6,7, 12,8$ Hz), 1,99 (m, 4H), 1,63 (m, 7H), 1,44 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (m, 4H), 1,25 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 564,3 ($M+1$).

Compuesto TX63790: Una mezcla de **TX63784** (136 mg, 0,241 mmol), TsOH $\cdot$ H₂O (43,4 mg, 0,228 mmol) y PhMe (12 mL) se calentó a reflujo vigoroso eliminando el agua con una trampa Dean-Stark durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado (15 mL) y salmuera (15 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 70 %) para dar **TX63790** (67,0 mg, 51 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,03 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,46 (qd, 1H, $J = 6,6, 12,8$ Hz), 2,21 (dt, 1H, $J = 4,0, 13,2$ Hz), 1,91 (m, 4H), 1,65 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (m, 5H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,16 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 0,95 (s, 3H); m/z 546,3 ($M+1$).

Compuesto TX63785: Se agregaron hidrazida de ácido fórmico (55,9 mg, 0,931 mmol) y TEA (0,26 mL, 1,9 mmol) a la solución **11** (0,1 M en CH₂Cl₂, 4,6 mL, 0,46 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %) para dar **TX63785** (112 mg, 47 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 6,03 (s, 1H), 3,17 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 3,02 (m, 1H), 2,47 (qd, 1H, $J = 6,8, 12,6$ Hz), 2,09 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,64 (m, 8 H),

225-

223

1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (m, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 520,3 ($M+1$).

Compuesto TX63789: Una mezcla de **TX63785** (94 mg, 0,181 mmol), $TsOH \cdot H_2O$ (34,4 mg, 0,181 mmol) y PhMe (12 mL) se calentó a reflujo vigoroso eliminando el agua con una trampa Dean-Stark durante 45 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 75 %) para dar **TX63789** (31,0 mg, 34 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,93 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 2,46 (qd, 1H, $J = 6,2, 12,4$ Hz), 2,22 (dt, 1H, $J = 3,9, 14,1$ Hz), 1,91 (m, 4H), 1,64 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (m, 5H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,15 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 0,95 (s, 3H); m/z 502,3 ($M+1$).

Compuesto TX63786: Se agregaron oxima de acetamida (34,4 mg, 0,464 mmol) y TEA (0,14 mL, 1,00 mmol) a la solución **11** (0,1 M en CH_2Cl_2 , 2,5 mL, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La solución resultante se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %) para dar **TX63786** (82 mg, 61 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,68 (s ancho, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,06 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,47 (qd, 1H, $J = 6,7, 12,6$ Hz), 1,98 (s, 3H), 1,81 (m, 7H), 1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (m, 6H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 534,3 ($M+1$).

Compuesto TX63787: Una solución de **TX63786** (74 mg, 1 mmol) en

EtOAc (0,15 mL) y PhMe (1,35 mL) se selló en un vial para microondas y se calentó a 200 °C durante 20 min. La solución se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 55 %) para dar **TX63787** (17,2 mg, 24 %) como un sólido blanco opaco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,46 (qd, 1H, $J = 6,5, 12,8$ Hz), 2,38 (s, 3H), 2,20 (dt, 1H, $J = 4,0, 14,0$ Hz), 1,90 (m, 3H), 1,65 (m, 7H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (m, 4H), 1,23 (d, 3H, $J = 8,0$ Hz), 1,12 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,94 (s, 3H); m/z 516,3 ($M+1$).

Compuesto 62: Una mezcla de carbonato de metilmagnesio (2,0 M en DMF, 2,25 mL, 4,50 mmol) y **7** (238 mg, 0,508 mmol) se calentó a 110 °C con burbujeo constante de N_2 durante 1,5 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 mL), se lavó con HCl 1M (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar **62** (257 mg, 99 %) como un sólido blanco opaco: m/z 513,3 ($M+1$).

Compuesto 63: Se agregó TMSCHN_2 (2,0 M en THF, 0,51 mL, 1,02 mmol) a una solución a 0 °C de **62** (257 mg, 0,501 mmol) en THF (8,0 mL) y MeOH (2,0 mL). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 0 °C, se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 45 %) para dar **63** como un sólido vitroso que se usó sin modificaciones en la siguiente reacción: m/z 527,4 ($M+1$).

Compuesto TX63788: Se agregó piridina (77 μL , 0,95 mmol) a una solución a 0 °C de PhSeCl (168 mg, 0,876 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL). Luego de

222
225

15 min se agregó una solución de **63** (228 mg, 0,433 mmol) en CH_2Cl_2 (8,7 mL) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La solución resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL), se lavó con HCl 1M (2 × 5 mL), se enfrió a 0 °C, y se agregó H_2O_2 (30 %, 0,42 mL). La mezcla bifásica se agitó enérgicamente durante 1 h, luego se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mL), se lavó con Na_2SO_3 10% (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 50 %) para dar **TX63788** (175 mg, 67 % a partir de **63**) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,94 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 2,42 (qd, 1H, $J = 6,5, 11,8$ Hz), 1,87 (m, 3H), 1,59 (m, 8H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,22 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 525,3 ($M+1$).

Compuesto TX63830: Una suspensión de **TX63788** (353 mg, 0,673 mmol), KOH (1,89 g, 33,7 mmol), H_2O (7 mL), y MeOH (21 mL) se calentó a reflujo durante 10 min. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 mL), se lavó con HCl 1 M (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 60 % donde cada uno contenía 0,5% de HOAc) para dar **TX63830** (210 mg, 61 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 12,50 (s ancho, 1H), 8,77 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,60 (qd, 1H, $J = 6,7, 12,7$ Hz), 1,79 (m, 7H), 1,53 (m, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,25 (m, 4H), 1,00 (s, 6H), 0,89 (s, 3H); m/z 511,4 ($M+1$).

Compuesto TX63831: Una mezcla de **TX63788** (100,6 mg, 0,192 mmol) y NH_3 (2,0 M en MeOH, 9,5 mL, 19 mmol) se agitó a temperatura ambiente

222
226

durante 12 d. La solución resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %) para dar **TX63831** (39 mg, 40 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 8,44 (s ancho, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,62 (s ancho, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,91 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,49 (qd, 1H, $J = 6,7, 12,2$ Hz), 1,87 (m, 3H), 1,69 (m, 5H), 1,50 (m, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,23 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,00 (s, 6H), 0,89 (s, 3H); m/z 510,3 ($M+1$).

Compuesto TX63716: Se agregó EDCI (192 mg, 1,00 mmol) a una solución a temperatura ambiente de **TX63545** (286 mg, 0,617 mmol), *N*-Boc-Gly-OH (165 mg, 0,942 mmol), DMAP (20,7 mg, 0,169 mmol), y CH_2Cl_2 (12,4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 75 %) para dar **TX63716** (326 mg, 85 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,00 (s ancho, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,98 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), 2,48 (qd, 1H, $J = 6,0, 12,6$ Hz), 2,35 (br d, 1H, $J = 12,5$ Hz), 1,89 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (m, 5H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,12 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 565,3 ($M-55$) ($M-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$).

Compuesto TX63717: Se agregó HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 0,94 mL, 3,76 mmol) a una solución a temperatura ambiente de **TX63716** (293 mg, 0,472 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Después de 6 h la solución se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en

229
222

columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 → 100 %, cada uno con 0,5% de TEA) para dar **TX63717** (209 mg, 85 %) como un sólido amarillo pálido: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,09 (d, 1H, $J = 11,3$ Hz), 3,48 (s, 2H), 3,01 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,49 (qd, 1H, $J = 6,6, 12,7$ Hz), 2,37 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,63 (m, 7H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,26 (m, 5H), 1,09 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 521,3 ($M+1$).

Compuesto TX63832: Se agregó PhSeCl (334 mg, 1,74 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de **7** (469 mg, 1,00 mmol) en EtOAc (20 mL). Después de 6 h la solución resultante se lavó con agua (2×25 mL), y la mezcla se almacenó a -20 °C durante la noche. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agregaron THF (8 mL) y H_2O_2 (30 %, 1,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con Na_2SO_3 10% (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 30 %) para dar **TX63832** (255 mg, 55 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz), 6,05 (s, 1H), 5,89 (d, 1H, $J = 10,3$ Hz), 3,69 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,92 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,38 (qd, 1H, $J = 5,8, 12,5$ Hz), 1,87 (m, 3H), 1,57 (m, 8H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,19 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 467,4 ($M+1$).

Compuesto TX63833: Una solución de **TX63832** (231 mg, 0,495 mmol), I_2 (251 mg, 0,989 mmol), piridina (0,12 mL, 1,48 mmol), y THF (10 mL) se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente; se diluyó con EtOAc (100 mL); se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. (40 mL),

HCl 1 M (50 mL), y NaHCO_3 saturado (25 mL); se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 30 %) para dar **TX63833** (175 mg, 60 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,55 (qd, 1H, $J = 6,1, 12,6$ Hz), 1,69 (m, 11H), 1,38 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 593,2 ($M+1$).

Compuesto 64: Se agregó LAH (2,0 M en THF, 32 mL, 64 mmol) a una solución a 0 °C de **7** (6,06 g, 12,9 mmol) en THF (225 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h; se calentó a temperatura ambiente durante 26 h; se enfrió a 0 °C; se detuvo agregando sucesivamente agua (2,4 mL), NaOH 4 M (2,4 mL, y agua (2,4 mL); se calentó a temperatura ambiente; se diluyó con MTBE (100 mL); se agitó durante 1 h; se filtró a través de celite; eluyendo con CH_2Cl_2 (100 mL) y se concentró para dar **64** (5,79 g, cuantitativo) como una espuma blanca que se usó sin purificación adicional: m/z 427,3 ($M-17$), ($M-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$).

Compuesto 65: Una solución bifásica de **64** (la totalidad de lo obtenido anteriormente, ~12,9 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (9,35 g, 29,0 mmol), TEMPO (2,01 g, 12,9 mmol), agua (13 mL), y CH_2Cl_2 (1,3 L) se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %) para dar **65** (1,56 g, 27 %) como un sólido blanco: m/z 425,3 ($M-17$), ($M-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$).

Compuesto 66: Se agregó fosfonoacetato de trietilo (3,52 mL, 17,7 mmol) a una suspensión a 0 °C de NaH (60%, 712 mg, 17,8 mmol) en THF (53 mL) y se calentó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución

resultante se enfrió a 0 °C y se agregó una solución de **65** (1,56 g, 3,52 mmol) en THF (17,5 mL) y se completó la transferencia con THF (5 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 17,5 h, se detuvo mediante la adición de agua (50 mL) y HCl 1 M (25 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂ (300 mL, luego 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (100 mL) y salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %) para dar **66** (1,212 g, 67 %) como un sólido blanco: m/z 495,3 (M-17), (M-H₂O+H).

Compuesto 67: Se agregó TPAP (82 mg, 0,233 mmol) a una solución a temperatura ambiente de **66** (1,212 g, 2,364 mmol), NMO (831 mg, 7,09 mmol) y filtros moleculares de 4 Å (3,04 g) en CH₂Cl₂ (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se concentró a ~3 mL, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 65 %) para dar **67** (1,057 g, 88 %) como un sólido blanco: m/z 509,3 (M+1).

Compuesto 68: Un recipiente que contenía una suspensión a temperatura ambiente de **67** (1,057 g, 2,078 mmol) y Pd/C (10 %, 260 mg) en THF (42 mL) se purgó con N₂ y luego H₂. La suspensión se agitó bajo H₂ (globo) durante 17 h, se burbujeó con N₂, se filtró a través de celite, eluyendo con THF (50 mL), y se concentró para dar **68** (1,094 g, cuantitativo) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional: m/z 511,3 (M+1).

Compuesto 69: Una solución de **68** (la totalidad de lo obtenido anteriormente, ~2,078 mmol), NaOMe (25 % en MeOH, 5,25 mL) y EtOCHO (15,75 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h, se diluyó con HCl 1 M (50 mL), y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Las fracciones orgánicas

232
230

combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para dar **69** (mezcla de ésteres de metilo y etilo ~ 1 : 2,4) como un sólido espumoso blancuzco que se usó sin purificación adicional: Metiléster m/z 525,3 ($M+1$), Etiléster m/z 539,3 ($M+1$).

Compuesto 70: Una mezcla de **69** (la totalidad de lo obtenido anteriormente, ~2,078 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (192 mg, 2,76 mmol), EtOH (18 mL) y agua (3 mL) se calentó a 55 °C durante 17 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL, luego 75 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeOH (100 mL), se trató con HCl 12 M (0,25 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 60 %) para dar **70** (876 mg, éster de metilo : etilo = 41 : 57, 80 % a partir de **68**) como un sólido blanco: Metiléster m/z 522,3 ($M+1$), Etiléster m/z 536,3 ($M+1$).

Compuesto 71: Una solución de **70** (876 mg, éster de metilo : etilo = 41 : 57, 1,65 mmol), NaOMe (1,0 mL, 25% en MeOH), y MeOH (21 mL) se calentó a 55 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL, luego 2 × 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para dar **71** (900 mg, cuantitativo) como un sólido espumoso blanco que se usó sin purificación adicional: m/z 522,3 ($M+1$).

Compuesto TX63867: Se agregó DBDMH (236,5 mg, 0,827 mmol) a

23
231

una solución a 0 °C de **71** (la totalidad de lo obtenido anteriormente, ~1,65 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h, se agregó piridina (0,53 mL, 6,6 mmol), y la reacción se calentó a 55 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente; se diluyó con EtOAc (200 mL); se lavó con HCl 1 M (25 mL), Na₂SO₃ 10 % (25 mL) y salmuera (25 mL); se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 75 %) para dar **TX63867** (708 mg, 82 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,07 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,48 (qd, 1H, *J* = 6,7, 12,3 Hz), 2,30 (m, 3H), 1,68 (m, 11H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 1,25 (m, 4H), 1,04 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 520,3 (*M*+1).

Compuesto TX63891: Una suspensión de **TX63867** (643 mg, 1,24 mmol) en MeCN (37,5 mL) y HCl 1 M (12,5 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL, luego 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 % donde ambos contenían 0,5 % de HOAc), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con PhMe (100 mL) y luego EtOH (50 mL), y se secó para dar **TX63891** (583 mg, 93 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s ancho, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,08 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 2,48 (qd, 1H, *J* = 6,7, 12,6 Hz), 2,32 (m, 3H), 1,69 (m, 11H), 1,49 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,04

254
232

(m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 506,3 (M+1).

Compuesto TX63886: Se agregó EDCI (39,3 mg, 0,205 mmol) a una solución de **TX63891** (50,5 mg, 0,0999 mmol), MeNH₂•HCl (16,3 mg, 0,241 mmol), TEA (28 uL, 0,20 mmol) y DMAP (25,8 mg, 0,211 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63886** (39,3 mg, 76 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,44 (s ancho, 1H), 3,10 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 2,80 (d, 3H, J = 4,5 Hz), 2,48 (qd, 1H, J = 6,5, 12,4 Hz), 2,23 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,59 (m, 7H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,25 (m, 4H), 1,02 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 519,3 (M+1).

Compuesto TX63892: Se agregó EDCI (39,0 mg, 0,203 mmol) a una solución de **TX63891** (50,3 mg, 0,0995 mmol), EtNH₂•HCl (18,5 mg, 0,227 mmol), TEA (28 uL, 0,20 mmol) y DMAP (24,8 mg, 0,203 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63892** (44,9 mg, 85 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,41 (s

231-
233

ancho, 1H), 3,28 (dq, 2H, $J = 6,6, 7,0$ Hz), 3,11 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 2,48 (qd, 1H, $J = 6,5, 12,5$ Hz), 2,23 (m, 1H), 2,12 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 1,89 (m, 4H), 1,60 (m, 7H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,23 (m, 4H), 1,13 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,02 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 533,4 ($M+1$).

Compuesto TX63887: Se agregó EDCI (39,0 mg, 0,203 mmol) a una solución de **TX63891** (50,6 mg, 0,100 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (27,7 mg, 0,204 mmol), TEA (28 μ L, 0,20 mmol) y DMAP (25,0 mg, 0,205 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63887** (45,0 mg, 77 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,70 (s ancho, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,08 (d, 1H, $J = 4,1$ Hz), 2,48 (qd, 1H, $J = 6,5, 11,9$ Hz), 2,22 (m, 3H), 1,78 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,25 (m, 4H), 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 587,3 ($M+1$).

Compuesto TX63888: Se agregó EDCI (38,5 mg, 0,201 mmol) a una solución de **TX63891** (49,8 mg, 0,0985 mmol), morfolina (18 μ L, 0,207 mmol), TEA (28 μ L, 0,20 mmol) y DMAP (24,5 mg, 0,201 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en

columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63888** (38,9 mg, 69 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,64 (m, 6H), 3,48 (m, 2H), 3,10 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 2,48 (qd, 1H, $J = 6,2, 12,9$ Hz), 2,33 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,77 (m, 8H), 1,50 (s, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz), 1,25 (m, 4H), 1,04 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 575,4 ($M+1$).

Compuesto TX63889: Se agregó EDCI (39,0 mg, 0,203 mmol) a una solución de **TX63891** (50,2 mg, 0,0993 mmol), clorhidrato de azetidina (19,0 mg, 0,203 mmol), TEA (28 μL , 0,20 mmol) y DMAP (25,0 mg, 0,205 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63889** (45,6 mg, 84 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,00 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 2,48 (d, 1H, $J = 6,6, 12,5$ Hz), 2,25 (m, 3H), 1,75 (m, 13H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,24 (m, 4H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (m, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 545,3 ($M+1$).

Compuesto TX63893: Se agregó EDCI (39,3 mg, 0,205 mmol) a una solución de **TX63891** (51,3 mg, 0,101 mmol), pirrolidina (17 μL , 0,206 mmol), TEA (28 μL , 0,20 mmol) y DMAP (25,3 mg, 0,207 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se

237
235

agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63893** (41,5 mg, 74 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,44 (t, 4H, *J* = 6,7 Hz), 3,14 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz), 2,48 (qd, 1H, *J* = 6,5, 12,4 Hz), 2,22 (m, 3H), 1,91 (m, 7H), 1,60 (m, 7H), 1,53 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,24 (m, 5H), 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); *m/z* 559,4 (*M*+1).

Compuesto TX63890: Se agregó EDCI (39,7 mg, 0,207 mmol) a una solución de **TX63891** (49,9 mg, 0,0987 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (28,6 mg, 0,199 mmol), TEA (28 uL, 0,20 mmol) y DMAP (23,8 mg, 0,195 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63890** (46,3 mg, 79 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,11 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,31 (m, 6H), 1,89 (m, 4H), 1,70 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,25 (m, 4H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 595,4 (*M*+1).

Compuesto TX63914: Se agregó EDCI (38,8 mg, 0,202 mmol) a una

238
238

solución de **TX63891** (49,9 mg, 0,0987 mmol), clorhidrato de oxetan-3-amina (22,7 mg, 0,207 mmol), TEA (40 μ L, 0,29 mmol) y DMAP (25,9 mg, 0,212 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con HCl 1 M (20 mL) y salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63914** (41,4 mg, 75 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,93 (d, 1H, J = 6,7 Hz), 5,01 (m, 1H), 4,90 (dt, 2H, J = 2,6, 6,9 Hz), 4,46 (dt, 2H, J = 3,1, 6,5 Hz), 3,06 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 2,46 (qd, 1H, J = 6,7, 12,3 Hz), 2,22 (m, 1H), 2,16 (t, 2H, J = 8,3 Hz), 1,67 (m, 10H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,23 (m, 5H), 1,01 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); m/z 561,3 ($M+1$).

Compuesto TX63915: Se agregó EDCI (59,0 mg, 0,308 mmol) a una solución de **TX63891** (76,5 mg, 0,151 mmol), hidrazida de ácido acético (22,0 mg, 0,297 mmol), TEA (0,050 mL, 0,36 mmol) y DMAP (37,3 mg, 0,305 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con HCl 1 M (20 mL) y salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 75 %) para dar **TX63915** (63 mg, 74 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,09 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 2,48 (qd, 1H, J = 6,9, 12,7 Hz), 2,06 (s, 3H), 1,64 (m, 14H), 1,52 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,24 (m, 4H), 1,03 (m, 2H), 1,02 (s, 3H),

239
237

0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 562,3 (M+1).

Compuesto TX63916: Una mezcla de **TX63915** (49 mg, 0,087 mmol), TsOH·H₂O (10 mg, 0,053 mmol) y PhMe (10 mL) se calentó a reflujo vigoroso eliminando el agua con una trampa Dean-Stark durante 2 h. La mezcla resultante se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %) para dar **TX63916** (34,4 mg, 73 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,05 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 2,79 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 2,49 (s, 3H), 2,48 (qd, 1H, J = 6,7, 12,2 Hz), 2,28 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 1,63 (m, 7H), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (m, 5H), 1,26 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,07 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 544,3 (M+1).

Compuesto 72: Se agregó DIBAL-H (1,0 M en PhMe, 5,0 mL, 5,0 mmol) a una solución a 0 °C de **8** (R = Me : Et ~ 30 : 68, 502 mg, 0,94 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y luego se calentó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La solución homogénea se enfrió a 0 °C, se detuvo cuidadosamente con tartrato de NaK sat. (10 mL), se diluyó con MTBE (25 mL), y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y tartrato de NaK sat. (20 mL), la fracción orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con MTBE (25 mL × 2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar el material crudo **72** (509 mg, cuantitativo) como una espuma blanca que se usó sin purificación adicional: m/z 496,3 (M+1).

Compuesto 73: Se agregó NBS (250 mg, 1,40 mmol) en una porción a una solución de **72** (obtenido previamente, ~0,94 mmol) en DME/H₂O (9:1, 10 mL) a temperatura ambiente, y el recipiente se envolvió. Luego de 2 h se

240
238

agregó Na_2SO_3 2 % (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (60 mL), la fracción orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %) para dar **73** (378 mg, 81 % a partir de **8**) como un sólido blanco: m/z 494,3 (M+1).

Compuesto 74: Una solución de **73** (378 mg, 0,766 mmol), NaOMe (1,05 mL, 25% en MeOH), y MeOH (25 mL) se calentó a 55 °C durante 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (175 mL), se lavó con HCl 1 M (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %) para dar **74** (254 mg, 67 %) como un sólido blanco: m/z 494,3 (M+1).

Compuesto TX63918: Se agregó DBDMH (74,7 mg, 0,261 mmol) a una solución a 0 °C de **74** (254 mg, 0,514 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h, se agregó piridina (0,17 mL, 2,1 mmol), y la reacción se calentó a 55 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente después de 4 h y se agitó durante otras 16 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con HCl 1 M (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63918** (210 mg, 83 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,68 (m, 3H), 3,07 (d, 1H, J = 4,3 Hz), 2,48 (dq, 1H, J = 6,6, 12,6 Hz), 2,25 (br d, 1H, J = 13,0 Hz), 1,73 (m, 6H),

241
239

1,50 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,25 (m, 10H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 491,9 (M+1).

Compuesto TX63920: Una solución de **TX63918** (50 mg, 0,10 mmol), Ac₂O (53 uL, 0,56 mmol), piridina (90 uL, 1,1 mmol) y DMAP (4,0 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (15 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63920** (50,6 mg, 95 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,04 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 2,48 (qd, 1H, J = 6,7, 12,6 Hz), 2,24 (br d, 1H, J = 13,6 Hz), 2,04 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,60 (m, 10H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 1,24 (m, 5H), 1,05 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 533,9 (M+1).

Compuesto TX63919: Una solución de **TX63918** (49,2 mg, 0,100 mmol), MeOTf (65 uL, 0,57 mmol) y 2,6-^tBu-4-Me-piridina en CH₂Cl₂ (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 h. La solución resultante se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con HCl 1 M (20 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 → 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63919** (36,8 mg, 73 %) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 2,48 (qd, 1H, J = 6,6, 12,5 Hz), 2,24

(br d, 1H, $J = 13,0$ Hz), 1,78 (m, 6H), 1,51 (m, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,24 (m, 5H), 1,03 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 505,9 ($M+1$).

Compuesto TX63982: Una solución de **TX63918** (39,5 mg, 0,0803 mmol) y EtNCO (64 μ L, 0,81 mmol) en PhMe (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se calentó a 70 °C durante ~5 h, y se agitó a temperatura ambiente 19 h adicionales. La solución resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 $\rightarrow$ 100 %), las fracciones similares se combinaron, se concentró, se incluyó en una mezcla azeotrópica con EtOH, y se secó para dar **TX63982** (33,2 mg, 73 %) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,55 (s ancho, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,04 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,48 (qd, 1H, $J = 7,0, 12,3$ Hz), 2,26 (td, 1H, $J = 4,3, 17,3$ Hz), 1,66 (m, 12H), 1,46 (s, 6H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,25 (m, 5H), 1,13 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,05 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 563,4 ($M+1$).

Compuesto TX63448: El compuesto **TX63435** (20 mg, 0,041 mmol) y SeO_2 (13,5 mg, 0,12 mmol) se mezclaron con 1,4-dioxano (1 mL). Después de calentar a 100 °C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc. El material filtrado combinado y los lavados se concentraron para dar el producto crudo, el cual contenía 12% de **TX63448**. El producto crudo se purificó repetidas veces mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 30% o EtOAc en CH_2Cl_2 0-10%) para dar el compuesto **TX63448** (1,1 mg) como un sólido blanco: $m/z = 490,3$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (m,

243
241

1H), 2,99 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,94 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,10-1,95 (m, 12H), 1,01 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

Compuesto TX63936: Una solución del compuesto **TX63520** (370 mg, 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) se agregó a XeF_2 (157 mg, 0,93 mmol) a temperatura ambiente en un tubo de PTFE. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 , y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-25%) para dar el producto **TX63936** (80 mg), que estaba contaminado con algunas impurezas. El producto se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con acetona en CH_2Cl_2 0-2%) para dar **TX63936** purificado (32 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blanco: $m/z = 452,2$ ($M+1$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,30 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz), 2,70 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,12-2,08 (m, 15H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

Compuesto 75: Una mezcla del Compuesto **7** (1,16 g, 2,47 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (398 mg, 5,72 mmol), NaOAc (466 mg, 5,68 mmol), CH_2Cl_2 (12 mL) y MeOH (12 mL) se calentó a 60 °C (temperatura de baño de aceite) durante 1,5 h. Se agregó EtOAc. La mezcla se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró para dar el compuesto **77** (1,20 g) como un sólido espumoso blanco: m/z 484,3 ($M+1$). El compuesto **75** se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Compuesto 76: El compuesto **75** (1,20 g, 2,47 mmol) se disolvió en

244
242

AcOH (2,9 mL) y Ac₂O (0,35 mL, 3,70 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se agregaron PhI(OAc)₂ (1,195 g, 3,71 mmol), Pd(OAc)₂ (28 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq.) y ClCH₂CH₂Cl (5,8 mL). Después de calentar la reacción a 60 °C durante 15 h, y 80 °C durante 3 h, se agregó más Pd(OAc)₂ (28 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq.). Después de otras 3 h a 80 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó mediante evaporación. se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar el producto **76** (629 mg, 44% de rendimiento a partir de **7**) como un sólido espumoso color anaranjado claro. El compuesto **76** es una mezcla 3:1 de 2 isómeros: m/z 584,3 (M+1).

Compuesto 77: Se agregó K₂CO₃ (742 mg, 5,37 mmol) a una solución del compuesto **76** (627 mg, 1,07 mmol) en MeOH (22 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h, se agregaron CH₂Cl₂ y HCl 12 N (0,90 mL, 10,8 mmol). Luego de agitar durante 5 min, la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Se agregó agua. El producto se extrajo CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, y se concentró para dar el compuesto **77** como una espuma color amarillo claro. El compuesto **77** resultó ser una mezcla 4,5:1 de 2 isómeros: m/z 500,2 (M+1).

Compuesto 78: Una mezcla del Compuesto **77** obtenido previamente, NaHSO₃ (58,5% SO₂, 410 mg, 3,73 mmol), EtOH (7,5 mL) y agua (2,5 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. Se agregó más NaHSO₃ (58,5% SO₂, 100 mg, 0,91 mmol). Después de calentar la reacción a 80 °C durante otras 3 h, se

245
23

agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-100%) para dar el compuesto **78** (380 mg, 73% de rendimiento a partir de **76**) como un sólido blanco: m/z 485,2 ($M+1$).

Compuesto 80: Se agregó reactivo de Jones por goteo a una solución del compuesto **78** (51,6 mg, 0,11 mmol) en acetona (1 mL) a 0 °C hasta mantenerse el color naranja. La reacción se agitó hasta haberse consumido completamente el compuesto **78**. Se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El producto crudo, una mezcla del Compuesto **79** ($m/z = 499,2$ ($M+1$)) y **80** ($m/z = 455,2$ ($M+1$)), se calentó a 80 °C durante 2 h, y 120 °C durante 30 min bajo vacío. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-40%) para dar el compuesto **80** (39 mg, 81% de rendimiento a partir de **78**) como un sólido blanco: m/z 455,2 ($M+1$).

Compuesto 81: Se agregó NaOMe (279 μL , 1,22 mmol) a una mezcla del Compuesto **80** (37 mg, 0,08 mmol) y HCO_2Et (196 μL , 2,44 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, se agregó THF (0,3 mL). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 5 h, y se enfrió a 0 °C. Se agregaron MTBE y HCl 6 N (0,22 mL, 1,32 mmol). La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El producto crudo se mezcló con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (9 mg, 0,13 mmol), EtOH (4 mL) y

246
24A

agua (0,2 mL). Después de calentar la reacción a 55 °C durante 18 h, se agregó EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en CH_2Cl_2 0% a 10%) para dar el compuesto **81** (18 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 480,2 ($M+1$). El compuesto **81** estaba contaminado con algunas impurezas.

Compuesto 82: Se agregó NaOMe (12 μL , 0,052 mmol) a una suspensión del compuesto **81** (17 mg, 0,035 mmol) en MeOH (0,70 mL) y THF (0,35 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2,5 h, se agregaron más NaOMe (12 μL , 0,052 mmol) y MeOH (0,70 mL). La mezcla se calentó a 55 °C durante otra 1 h, y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0-70%) para dar el compuesto **82** (8,7 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 480,2 ($M+1$).

Compuesto TX63614: Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2,6 mg, 0,009 mmol) en DMF (21 μL) se agregó a una solución del compuesto **82** (8,7 mg, 0,018 mmol) en DMF (100 μL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 hr, se agregó piridina (5 μL , 0,062 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, y se transfirió a un embudo de separación, que se lavó con HCl ac. 1 N, solución ac. de Na_2SO_3 , y

242
245

agua. El extracto orgánico se secó con MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos 0% a 50%) para dar **TX63614** (7 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,96 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,48-2,56 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,15-1,95 (m, 14H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 478,2 ($M+1$).

Compuesto TX63693: Una solución del compuesto **TX63618** (200 mg, 0,421 mmol) en metanol (20 mL) y benceno (1 ml) se calentó a 85°C durante 20 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 80%) para dar el compuesto **TX63693** (149 mg, 69%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,12 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,71 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,10-2,10 (m, 15H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 432,2 ($M - \text{NHCO}_2\text{CH}_3$).

Compuesto TX63800: Una solución del compuesto **TX63618** (200 mg, 0,421 mmol) en etanol (20 mL) y benceno (1 ml) se calentó a 85°C durante 20 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 75%) para dar el compuesto **TX63800** (156 mg, 71%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,13 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,70 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,10-2,06 (m, 18H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 432,2 ($M - \text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

246
246

Compuesto TX63819: Una solución del compuesto **TX63618** (150 mg, 0,316 mmol) en 2-propanol (20 mL) y benceno (1 ml) se calentó a 85 °C durante 20 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 60%) para dar el compuesto **TX63819** (100 mg, 59%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,13 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,69 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,21 (d, 6H, $J = 5,6$ Hz), 1,10-2,06 (m, 15H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 432,2 ($\text{M-NHCO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Compuesto TX63862: Se agregó NH_3 en Metanol (solución 2M, 0,83ml, 1,67 mmol) a una solución del compuesto **TX63618** (158,6 mg, 0,334 mmol) en THF (2,5ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante trituración en etanol para dar el compuesto **TX63862** (125 mg, 76%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,15 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,08-2,50 (m, 17 H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 492,2 ($\text{M}+1$)

Compuesto TX63826: Se agregó etilamina en THF (solución 2M, 0,193ml, 0,386 mmol) a una solución del compuesto **TX63618** (152,8 mg, 0,322 mmol) en THF (2,5ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 90%) para dar el compuesto **TX63826** (85 mg, 50%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,32 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 3,98 (s, 1H), 3,13-3,24 (m, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (m,

249
247

3H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,23-1,96 (m, 13H), 1,13 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 520,3 ($M+1$).

Compuesto TX63875: Se agregó dimetilamina en THF (solución 2M, 0,195ml, 0,391 mmol) a una solución del compuesto **TX63618** (154,6 mg, 0,325 mmol) en THF (2,5ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 80%) para dar el compuesto **TX63875** (108 mg, 63%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,25 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,91 (s, 6H), 2,59 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,29 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,10-1,97 (m, 13H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); m/z 520,3 ($M+1$).

Compuesto TX63876: Se agregó metilamina en THF (solución 2M, 0,187ml, 0,375 mmol) a una solución del compuesto **TX63618** (148,3 mg, 0,312 mmol) en THF (2,5ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 80%) para dar el compuesto **TX63876** (100 mg, 63%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,18 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,79 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz), 2,49 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,10-1,97 (m, 13H), 1,05 (s, 6H), 0,92 (s, 3H); m/z 506,3 ($M+1$).

Compuesto TX63798: Se agregaron Et_3N (400 μL , 2,88 mmol) y cloruro de benzoilo (50 μL , 0,431 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63620** (129 mg, 0,288 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0 °C. Después

250
248

de agitar la reacción a 0°C durante 1 hr, se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 60%) para dar el compuesto **TX63798** (50,4 mg, 31%) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,49 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,42 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 6,06 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,23 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 2,77 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,19-1,93 (m, 11H), 1,07 (s, 6H), 0,92 (s, 3H);), *m/z* 553. (*M*+1).

Compuesto TX63818: Se agregaron Et₃N (57 µL, 0,408 mmol) y cloruro de 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo (39 µL, 0,353 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63620** (122 mg, 0,272 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0°C durante 1 hr, se agregó NaHCO₃ ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 60%) para dar el compuesto **TX63818** (77 mg, 47%) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,05 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 2,64 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 1,12-2,18 (m, 15H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H); *m/z* 595,3 (*M*+1).

Compuesto TX63863: Se agregó cloruro de ciclobutancarbonilo (0,152ml, 1,34 mmol) a temperatura ambiente a una solución de **TX63620** (300 mg, 0,669 mmol), trietilamina (0,466 ml, 3,34 mmol) y DCM (4 ml). La mezcla

25
249

se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material orgánico se lavó con HCl 1M, NaHCO₃ saturado, salmuera y agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 70%) para dar el compuesto **TX63863** (200 mg, 56%) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,06 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 2,95 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 1,10-2,30 (m, 21H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); *m/z* 531,3 (*M*+1).

Compuesto TX63864: Se agregó cloruro de propionilo (0,048ml, 0,274 mmol) a temperatura ambiente a una solución de **TX63620** (123 mg, 0,274 mmol), trietilamina (0,191 ml, 1,37 mmol) y DCM (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material orgánico se lavó con HCl 1M, NaHCO₃ saturado, salmuera y agua, se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 70%) para dar el compuesto **TX63864** (80 mg, 57%) como un sólido espumoso blanco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,07 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,61 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (q, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,06 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz), 1,14 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz), 1,10-1,95 (m, 13H), 1,03 (s, 6H), 0,89 (s, 3H); *m/z* 505,3 (*M*+1).

Compuesto TX63865: Se agregó cloruro de heptanoilo (0,083ml, 0,539 mmol) a temperatura ambiente a una solución de **TX63620** (0,121 mg, 0,270 mmol), trietilamina (0,190 ml, 1,36 mmol) y DCM (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material orgánico se lavó con HCl 1M, NaHCO₃ saturado, salmuera y agua, se secó con MgSO₄, y se concentró.

252
250

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 70%) para dar el compuesto **TX63865** (110 mg, 72%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,04 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,62 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,10-2,19 (m, 27H), 1,02 (s, 6H), 0,90 (s, 3H), 0,87 (3H, m); m/z 561,4 ($M+1$).

Compuesto TX63681: Se agregaron Et_3N (124 μL , 0,89 mmol) y anhídrido acético fórmico (solución 7,4 M preparada *in situ*, 48 μL , 0,356 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63620** (80 mg, 0,178 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0°C durante 1 hr, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 100%) para dar el compuesto **TX63681** (58 mg, 68%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, 0,45H, $J = 12,3$ Hz), 8,19 (s, 0,55H), 8,03 (s, 0,55H), 8,02 (s, 0,45H), 6,06 (s, 1H), 5,49 (d, 0,45H, $J = 12,3$ Hz), 5,02 (s, 0,55H), 3,14 (d, 0,45H, $J = 4,5$ Hz), 3,09 (d, 0,55H, $J = 4,5$ Hz), 1,48 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,27 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,17-2,70 (m, 17H), 1,06 (s, 1,35H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 1,65H), 0,94 (s, 1,35H), 0,91 (s, 1,65H); m/z 477,3 ($M+1$).

Compuesto TX63799: Se agregaron ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (47 μL , 0,534 mmol) y Et_3N (186 μL , 1,33 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63620** (200 mg, 0,445 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó T3P (50% en EtOAc, 283 mg, 0,891 mmol). Después de agitar la

253
251

reacción a temperatura ambiente durante 2 hr, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, luego se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 ac. y agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 50%) para dar el compuesto **TX63799** (50 mg, 20%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,01 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,66 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,16-1,96 (m, 13H), 1,03 (s, 6H), 0,90 (s, 3H); m/z 559,3 ($M+1$).

Compuesto TX63866: Se agregaron ácido ciclopropanocarboxílico (25 μL , 0,326 mmol) y Et_3N (111 μL , 0,816 mmol) en forma secuencial a una solución del compuesto **TX63620** (122 mg, 0,272 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó T3P (50% en EtOAc, 330 μL , 0,543 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 hr, se agregó NaHCO_3 ac.. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, luego se transfirió a un embudo de separación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 ac. y agua, se secó con MgSO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante trituración en EtOH para dar el compuesto **TX63866** (60 mg, 42%) como un sólido espumoso blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,16 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 2,64 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,26 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,89-1,96 (m, 16H), 0,69 (m, 2H). m/z 517,3 ($M+1$).

Todos los compuestos, las composiciones y los métodos que se describen y se reivindican en la presente pueden realizarse y ejecutarse sin una experimentación excesiva a la luz de la presente invención. Aunque la divulgación solamente se ha centrado en describir la invención en términos de las realizaciones preferidas, será evidente para los especialistas en el arte que es posible aplicar variaciones a los compuestos, las composiciones y los métodos y en los pasos o en la secuencia de pasos del método descrito aquí sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que ciertos agentes que están relacionados tanto químicamente como fisiológicamente, pueden sustituir a los agentes que se describen en la presente consiguiendo los mismos o similares resultados. Todas las sustituciones y las modificaciones similares que se mencionaron con anterioridad han de ser evidentes para aquellos versados en el arte y han de considerarse dentro del espíritu, el alcance y el concepto de la invención, como se los define en las reivindicaciones adjuntas.

Referencias

Las siguientes referencias, en la extensión en la que las mismas proveen procedimientos indicativos u otros detalles suplementarios a los que se establecen en la presente, están específicamente incorporadas a la presente a modo de referencia.

Abraham y Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.

Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.

Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.

Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

255
253

- Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.
- Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181, 2006.
- Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*, 6 de marzo de 2007.
- Dinkova-Kostova *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(12):4584-4589, 2005.
- Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
- Honda *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000a.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000b.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.
- Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-126, 2007.
- Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.
- Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.

- Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.
- Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.
- Liby *et al.*, 2007b
- Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.
- Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Place *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.
- Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.
- Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
- Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079, 2006.
- Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.
- Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.

Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.

Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.

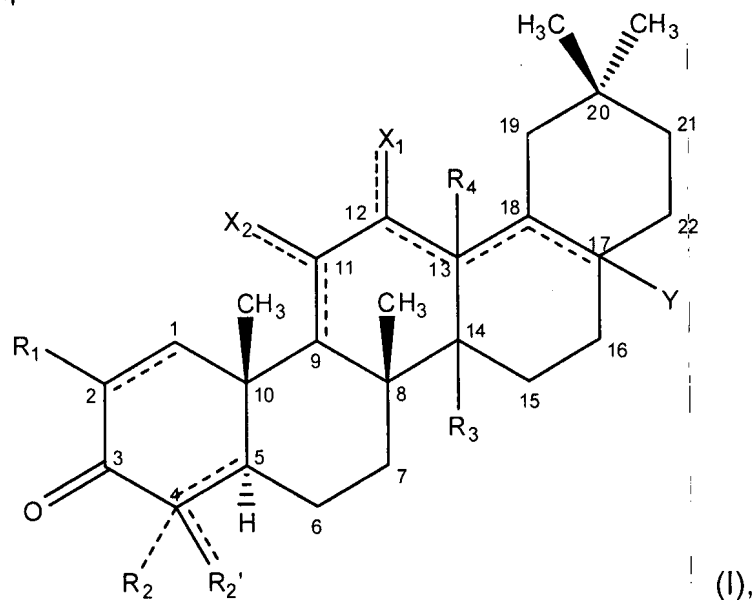
Tamir y Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.

Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 270(12):6894 -6900, 1995.

Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de la fórmula:



donde:

X₁ y X₂ son en forma independiente hidrógeno, halo, hidroxilo, amino o oxo, con la condición de que X₁ no es oxo cuando los átomos de carbono 12 y 13 están conectados entre sí con una unión doble, además con la condición de que X₂ no es oxo cuando los átomos de carbono 9 y 11 están conectados entre sí con una unión doble;

R₁ es -H, -CN, halo, -CF₃, o -C(O)R_a, donde R_a es -OH, alcoxi_(C1-4), -NH₂, alquilamino_(C1-4), o -NH-S(O)₂-alquilo_(C1-4);

R₂ es hidrógeno o R₂ se encuentra ausente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble;

R₂' es hidrógeno, =CH₂, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido;

R₃ y R₄ son en forma independiente entre sí hidrógeno, hidroxilo,

259
207

metilo o como se define más adelante cuando cualquiera de estos grupos se toma junto con el grupo R_c ; y

Y es:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ o $-NCO$;

$alquilo_{(C \leq 8)}$, $alqueno_{(C \leq 8)}$, $alquino_{(C \leq 8)}$, $arilo_{(C \leq 12)}$,
 $aralquilo_{(C \leq 12)}$, $heteroarilo_{(C \leq 8)}$, $heterocicloalquilo_{(C \leq 12)}$,
 $alcoxi_{(C \leq 8)}$, $ariloxi_{(C \leq 12)}$, $aciloxi_{(C \leq 8)}$, $alquilamino_{(C \leq 8)}$,
 $dialquilamino_{(C \leq 8)}$, $alquenilamino_{(C \leq 8)}$, $arilamino_{(C \leq 8)}$,
 $aralquilamino_{(C \leq 8)}$, $alquiltio_{(C \leq 8)}$, $aciltio_{(C \leq 8)}$,
 $alquilsulfonilamino_{(C \leq 8)}$, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

$-alcanodiil_{(C \leq 8)}-R_b$, $-alquenodiil_{(C \leq 8)}-R_b$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R_b es:

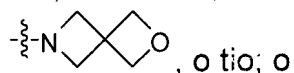
hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

$heteroarilo_{(C \leq 8)}$, $alcoxi_{(C \leq 8)}$, $alqueniloxi_{(C \leq 8)}$, $ariloxi_{(C \leq 8)}$,
 $aralcoxi_{(C \leq 8)}$, $heteroariloxi_{(C \leq 8)}$, $aciloxi_{(C \leq 8)}$,
 $alquilamino_{(C \leq 8)}$, $dialquilamino_{(C \leq 8)}$,
 $alquenilamino_{(C \leq 8)}$, $arilamino_{(C \leq 8)}$,
 $aralquilamino_{(C \leq 8)}$, $heteroarilamino_{(C \leq 8)}$,
 $alquilsulfonilamino_{(C \leq 8)}$, $amido_{(C \leq 8)}$,
 $-OC(O)NH-alquilo_{(C \leq 8)}$,
 $-OC(O)CH_2NHC(O)O-t-butilo$,
 $-OCH_2-alquiltio_{(C \leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

260
~~258~~

$-(CH_2)_mC(O)R_c$, donde m es 0–6 y R_c es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, $-NHOH$,



alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8),

aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8),

heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8),

alquenoiloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8),

heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),

dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),

alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8),

$-NH$ -alcoxi_(C≤8), $-NH$ -heterocicloalquilo_(C≤8),

$-NHC(NO_2)$ -alquilo_(C≤8), $-NH$ -amido_(C≤8), o

una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_c y R_3 , tomados juntos, son $-O-$ o $-NR_d-$, donde

R_d es hidrógeno o alquilo_(C≤4); o

R_c y R_4 , tomados juntos, son $-O-$ o $-NR_d-$, donde

R_d es hidrógeno o alquilo_(C≤4); o

$-NHC(O)R_e$, donde R_e es:

hidrógeno, hidroxilo, amino; o

alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8),

aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8),

heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),

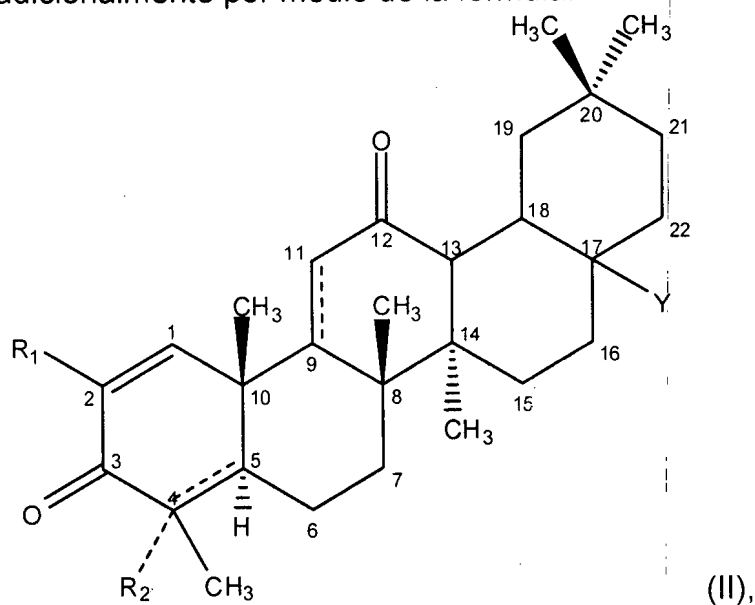
aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),

alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),

arilamino_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se define adicionalmente por medio de la fórmula:



donde:

R_1 es $-H$, $-CN$, halo, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, donde R_a es $-OH$, alcoxi_(C1-4), $-NH_2$, alquilamino_(C1-4), o $-NH-S(O)_2$ -alquilo_(C1-4);

R_2 es hidrógeno o R_2 se encuentra ausente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble; y

Y es:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ o $-NCO$;

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤12),

aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤12),

alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤12), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),

262
260

dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),
 aralquilamino_(C≤8), alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8),
 alquilsulfonilamino_(C≤8), o versiones sustituidas de
 cualquiera de estos grupos;

-alcanodiil_(C≤8)-R_b, -alquenodiil_(C≤8)-R_b, o una versión
 sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R_b
 es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

heteroarilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),

aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),

alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),

alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),

aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8),

alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8),

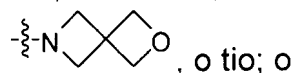
-OC(O)NH-alquilo_(C≤8),

-OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-butilo,

-OCH₂-alquiltio_(C≤8), o una versión sustituida
 de cualquiera de estos grupos;

-(CH₂)_mC(O)R_c, donde m es 0-6 y R_c es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, -NHOH,



alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),

aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8),

heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8),

alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8),

heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),
dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),
alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8),
-NH-alcoxi_(C≤8), -NH-heterocicloalquilo_(C≤8),
-NHC(NO₂)-alquilo_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o
una versión sustituida de cualquiera de estos
grupos; o

-NHC(O)R_e, donde R_e es:

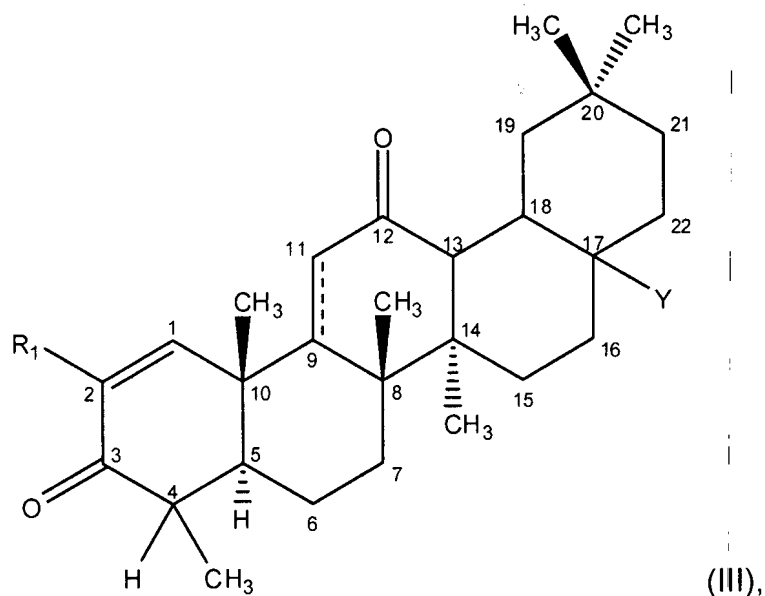
hidrógeno, hidroxilo, amino; o

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8),
heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),
aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),
alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
arilamino_(C≤8), o una versión sustituida de
cualquiera de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE se define adicionalmente por medio de la fórmula:

264
~~262~~



donde:

R_1 es $-H$, $-CN$, halo, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, donde R_a es $-OH$, alcoxil_(C1-4), $-NH_2$, alquilamino_(C1-4), o $-NH-S(O)_2$ -alquilo_(C1-4); Y

Y es:

$-H$, $-OH$, $-SH$, $-CN$, $-F$, $-CF_3$, $-NH_2$ o $-NCO$;

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤12), alcoxil_(C≤8), ariloxil_(C≤12), aciloxil_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

$-alcanodiil_{(C≤8)}-R_b$, $-alquenodiil_{(C≤8)}-R_b$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R_b es:

265
263

hidrógeno, hidroxí, halo, amino o tio; o

heteroarilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),

aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),

alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),

alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),

aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8),

alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8),

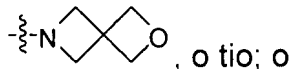
-OC(O)NH-alquilo_(C≤8),

-OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-butilo,

-OCH₂-alquiltio_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

-(CH₂)_mC(O)R_c, donde m es 0-6 y R_c es:

hidrógeno, hidroxí, halo, amino, -NHOH,



alquilo_(C≤8), alqueni_(C≤8), alquini_(C≤8), arilo_(C≤8),

aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8),

heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8),

alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8),

heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),

dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),

alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8),

-NH-alcoxi_(C≤8), -NH-heterocicloalquilo_(C≤8),

-NHC(NO₂)-alquilo_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o

una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

$-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_e$, donde R_e es:

hidrógeno, hidroxí, amino; o

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),

aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8),

heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),

aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),

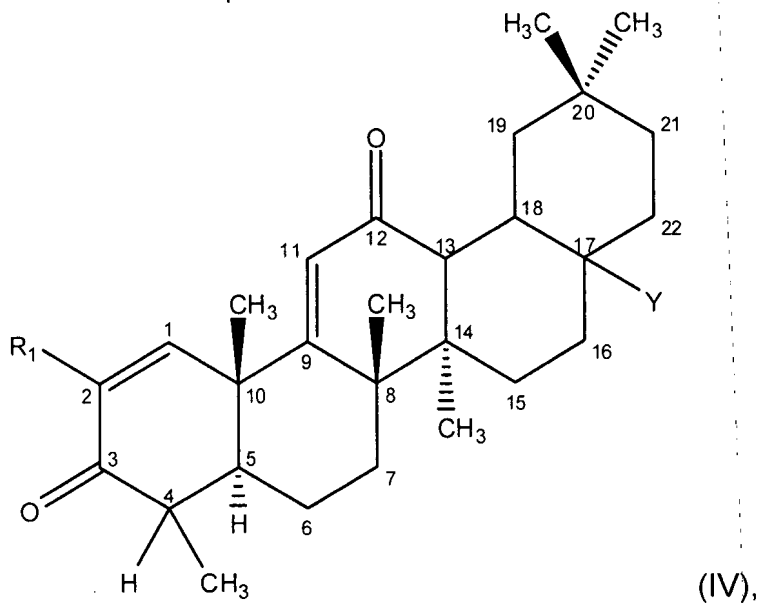
alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),

arilamino_(C≤8), o una versión sustituida de

cualquiera de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE se define adicionalmente por medio de la fórmula:



donde:

R_1 es $-H$, $-CN$, halo, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, donde R_a es $-OH$,

alcoxi_(C1-4), -NH₂, alquilamino_(C1-4), o -NH-S(O)₂-alquilo_{(C1-}

4); y

Y es:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF₃, -NH₂ o -NCO;

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤12),
 aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤12),
 alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤12), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),
 dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),
 aralquilamino_(C≤8), amido_(C≤8), alquiltio_(C≤8), aciltio_(C≤8),
 alquilsulfonilamino_(C≤8), o versiones sustituidas de
 cualquiera de estos grupos;

-alcanodiil_(C≤8)-R_b, -alquenodiil_(C≤8)-R_b, o una versión
 sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R_b
 es:

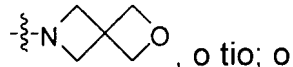
hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

heteroarilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),
 aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),
 alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
 alquenilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),
 aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8),
 alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8),
 -OC(O)NH-alquilo_(C≤8),
 -OC(O)CH₂NHC(O)O-*t*-butilo,
 -OCH₂-alquiltio_(C≤8), o una versión sustituida
 de cualquiera de estos grupos;

-(CH₂)_mC(O)R_c, donde m es 0-6 y R_c es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, -NHOH,

268
268



alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
 aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8),
 heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8),
 alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8),
 heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8),
 dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8),
 alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8),
 -NH-alcoxi_(C≤8), -NH-heterocicloalquilo_(C≤8),
 -NHC(NO₂)-alquilo_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o
 una versión sustituida de cualquiera de estos
 grupos; o

-NHC(O)R_e, donde R_e es:

hidrógeno, hidroxilo, amino; o

alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8),
 aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8),
 heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8),
 aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8),
 alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8),
 arilamino_(C≤8), o una versión sustituida de
 cualquiera de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero de los mismos.

5. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el enlace entre los átomos de carbono 1 y 2 es una unión doble.
6. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el

269
267

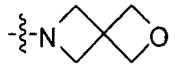
enlace entre los átomos de carbono 1 y 2 es una unión simple.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 5-6, CARACTERIZADO PORQUE el enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 es una unión simple.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 5-6, CARACTERIZADO PORQUE el enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 es una unión doble.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-8, CARACTERIZADO PORQUE el enlace entre los átomos de carbono 9 y 11 es una unión doble.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-8, CARACTERIZADO PORQUE el enlace entre los átomos de carbono 9 y 11 es una unión simple.
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-10, CARACTERIZADO PORQUE X_1 es oxo.
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-10, CARACTERIZADO PORQUE X_1 es hidrógeno.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-10, CARACTERIZADO PORQUE X_1 es hidroxí.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-10 y 12, CARACTERIZADO PORQUE X_2 es oxo.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, y 5-13, CARACTERIZADO PORQUE X_2 es hidrógeno.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es -CN.

220
263

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es $-C(O)R_a$, donde R_a es $-OH$, alcoxi_(C1-4), $-NH_2$, alquilamino_(C1-4), o $-NH-S(O)_2$ -alquilo_(C1-4).
18. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R_a es $-OH$.
19. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R_a es alcoxi_(C1-4).
20. El compuesto de la reivindicación 19, CARACTERIZADO PORQUE R_a es metoxi.
21. El compuesto de la reivindicación 19, CARACTERIZADO PORQUE R_a es $-NH_2$.
22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es $-H$.
23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es halo.
24. El compuesto de la reivindicación 23, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es yodo.
25. El compuesto de acuerdo con uno de las reivindicaciones 1-2, 5-7 y 9-24, CARACTERIZADO PORQUE R_2 es hidrógeno.
26. El compuesto de acuerdo con uno de las reivindicaciones 1-2, 5-24, CARACTERIZADO PORQUE R_2 se encuentra ausente.
27. El compuesto de acuerdo con uno de las reivindicaciones 1 y 5-26, CARACTERIZADO PORQUE R_2' es alquilo_(C≤8).
28. El compuesto de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE R_2' es metilo.

27/
269

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-26, CARACTERIZADO PORQUE R_2' es hidrógeno.
30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5-16 y 26, CARACTERIZADO PORQUE R_2' es $=CH_2$.
31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-30, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es metilo.
32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-31, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es hidrógeno.
33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-31, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es metilo.
34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-31, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es hidroxilo.
35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es $-(CH_2)_mC(O)R_c$, donde m es 0-6 y R_c es hidrógeno, hidroxilo, amino, $-NHOH$, , alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), $-NH-alcoxi_{(C≤8)}$, $-NH-heterocicloalquilo_{(C≤8)}$, $-NHC(NOH)-alquilo_{(C≤8)}$, $-NH-amido_{(C≤8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos distinto de hidrógeno, hidroxilo, amino, y $-NHOH$.
36. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es alcoxi_(C≤8).
37. El compuesto de la reivindicación 36, CARACTERIZADO PORQUE R_c

22
290

es metoxi, etoxi o isopropoxi.

38. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es hidroxilo.
39. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es amino.
40. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es alquilamino_(C≤8) o alquilamino_(C≤8) sustituido.
41. El compuesto de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE R_c es metilamino, etilamino, *n*-butilamino o 2,2,2-trifluoroetilamino.
42. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es heteroarilo_(C≤8).
43. El compuesto de la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE R_c es imidazolilo o dimetilimidazolilo.
44. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es -NHOH o -NHOCH₃.
45. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es heterocicloalquilo_(C≤8) o sustituido heterocicloalquilo_(C≤8).
46. El compuesto de la reivindicación 45, CARACTERIZADO PORQUE R_c es *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo, *N*-piperidinilo o *N*-azetidínilo.
47. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es -NH-heterocicloalquilo_(C≤8).
48. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es -NH-amido_(C≤8) o una versión sustituida del mismo.
49. El compuesto de la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE R_c es -NHNHC(O)H, -NHNHC(O)CH₃ o -NHNHC(O)CH₂OCH₃.

272

50. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_c es $-\text{NHC}(\text{NOH})\text{CH}_3$.
51. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-50, CARACTERIZADO PORQUE m es 0.
52. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-50, CARACTERIZADO PORQUE m es 2.
53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es $-\text{alcanodiil}_{(C \leq 8)}-R_b$.
54. El compuesto de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE Y es $-\text{CH}_2-R_b$.
55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 o 54, CARACTERIZADO PORQUE R_b es hidroxil.
56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 o 54, CARACTERIZADO PORQUE R_b es aciloxi $_{(C \leq 8)}$ o sustituido aciloxi $_{(C \leq 8)}$.
57. El compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE R_b es acetiloxi, trifluoroacetiloxi, o $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$.
58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 o 54, CARACTERIZADO PORQUE R_b es alcoxi $_{(C \leq 8)}$ o alcoxi $_{(C \leq 8)}$ sustituido.
59. El compuesto de la reivindicación 58, CARACTERIZADO PORQUE R_b es metoxi o fluorometoxi.
60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 o 54, CARACTERIZADO PORQUE R_b es heterocarilo $_{(C \leq 8)}$.
61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53 o 54, CARACTERIZADO PORQUE R_b es $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-\text{alquilo}_{(C \leq 8)}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-t\text{-butilo}$, o $-\text{OCH}_2-\text{alquiltio}_{(C \leq 8)}$.

245
272

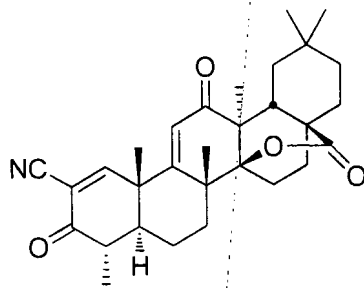
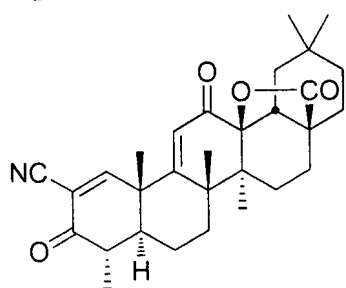
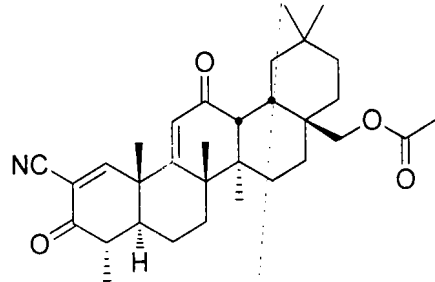
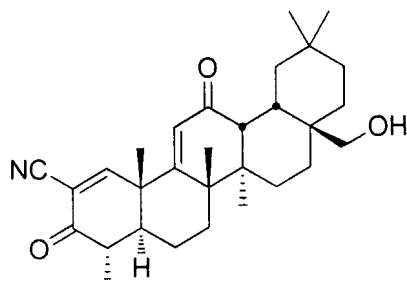
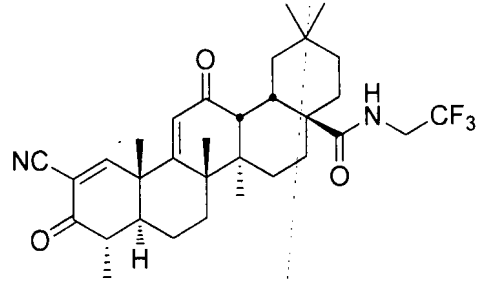
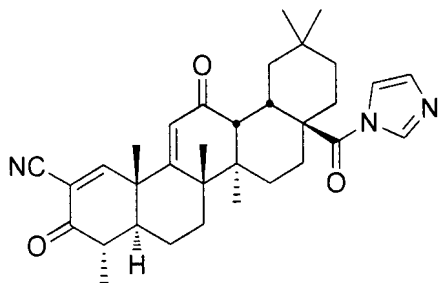
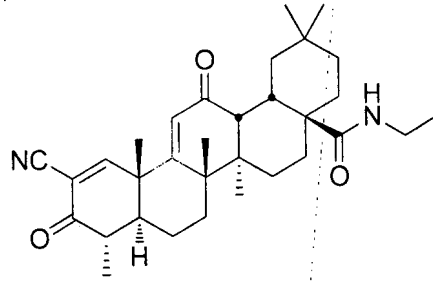
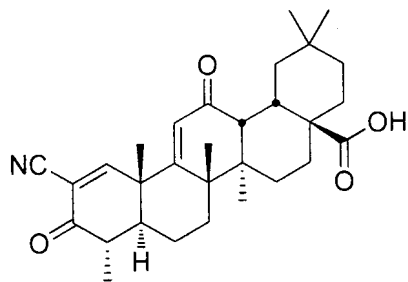
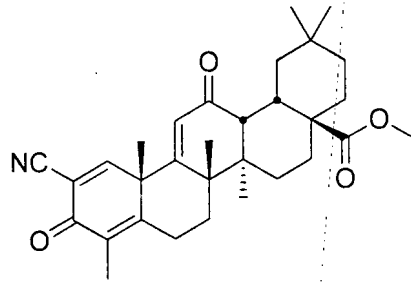
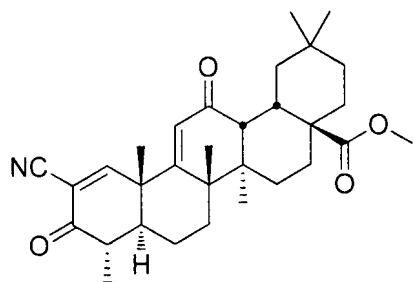
62. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es -CN.
63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es isocianato.
64. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es fluoro.
65. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es alquilsulfonilamino_(C≤8) o alquilsulfonilamino_(C≤8) sustituido.
66. El compuesto de la reivindicación 65, CARACTERIZADO PORQUE Y es -NHS(O)₂CH₃ o -NHS(O)₂CH₂CF₃.
67. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es heteroarilo_(C≤8).
68. El compuesto de la reivindicación 67, CARACTERIZADO PORQUE Y es oxadiazolilo, metiloxadiazolilo, o metoxima de detiloxadiazolilo.
69. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es -NHC(O)R_e, donde R_e es hidrógeno, hidroxi, amino, alquilo_(C≤8), arilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos distinto de hidrógeno, hidroxi y amino.
70. El compuesto de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE R_e es hidrógeno.
71. El compuesto de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE R_e es amino.
72. El compuesto de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE R_e

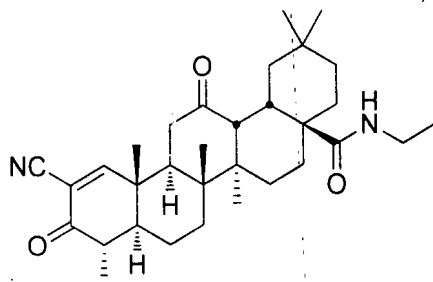
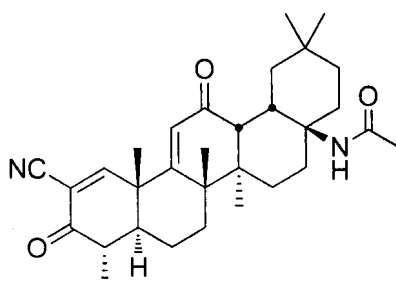
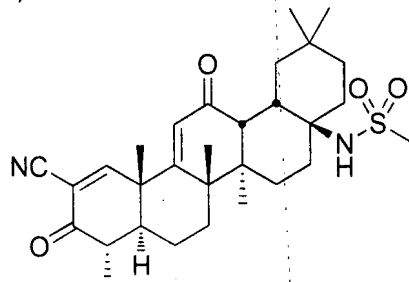
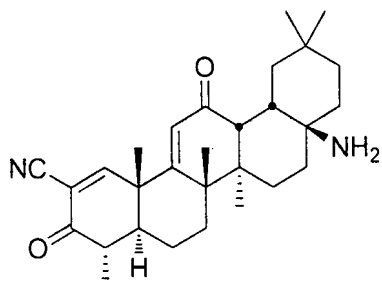
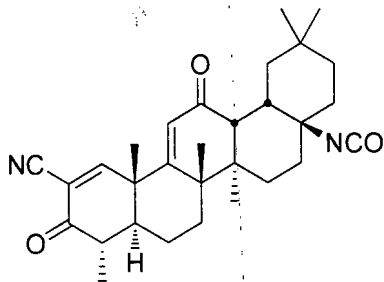
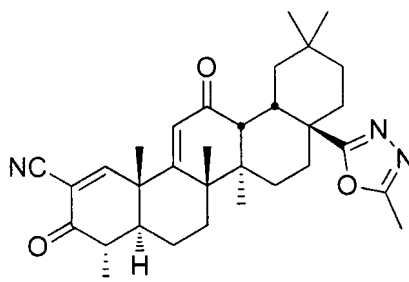
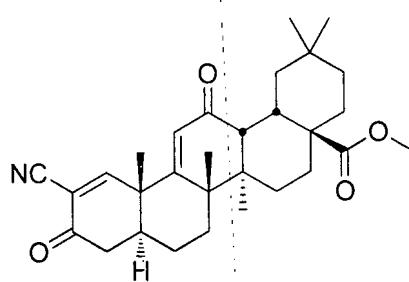
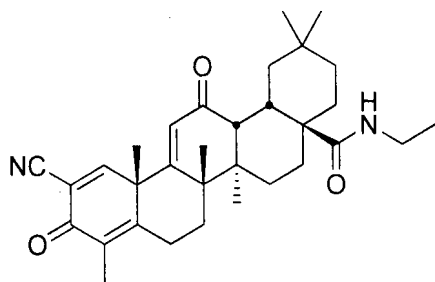
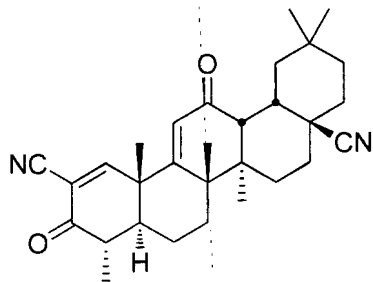
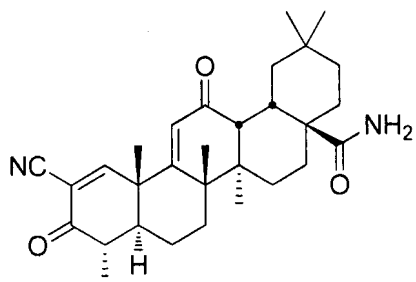
275
273

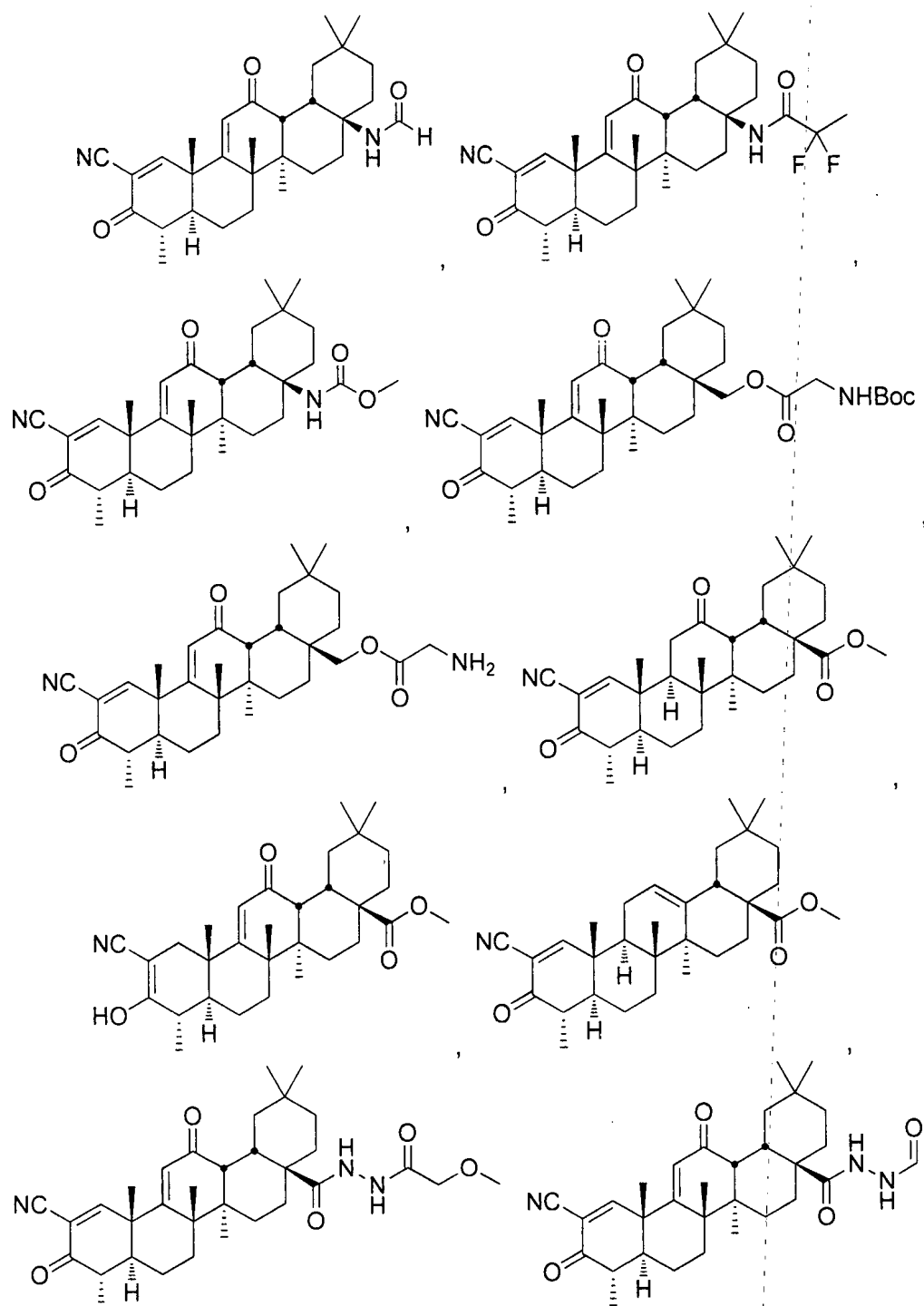
es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido.

73. El compuesto de la reivindicación 72, CARACTERIZADO PORQUE R_e es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, *n*-hexilo, 1,1-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo.
74. El compuesto de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE R_e es arilo_(C≤8).
75. El compuesto de la reivindicación 74, CARACTERIZADO PORQUE R_e es fenilo.
76. El compuesto de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE R_e es alcoxi_(C≤8).
77. El compuesto de la reivindicación 76, CARACTERIZADO PORQUE R_e es metoxi, etoxi, o isopropoxi.
78. El compuesto de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE R_e es alquilamino_(C≤8) o dialquilamino_(C≤8).
79. El compuesto de la reivindicación 78, CARACTERIZADO PORQUE R_e es metilamino, etilamino, o dimetilamino.
80. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es $-(CH_2)_mC(O)R_c$, donde m es 0 y donde R_c y R₃ se toman juntos y son -O-.
81. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-34, CARACTERIZADO PORQUE Y es $-(CH_2)_mC(O)R_c$, donde m es 0 y donde R_c y R₄ se toman juntos y son -O-.
82. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se define adicionalmente como:

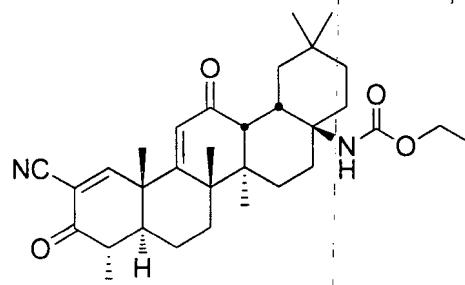
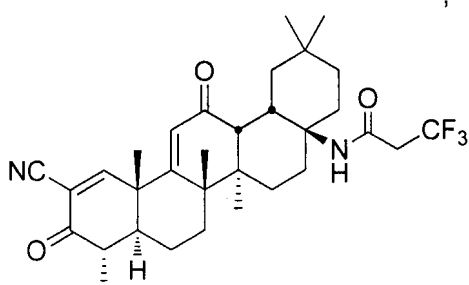
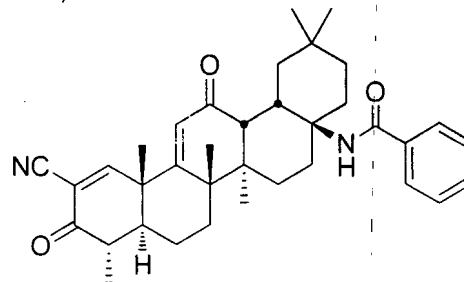
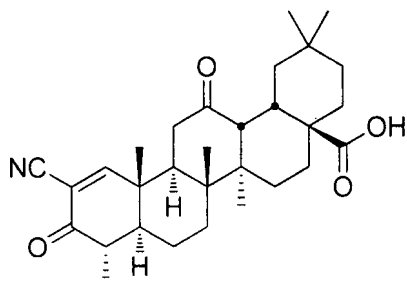
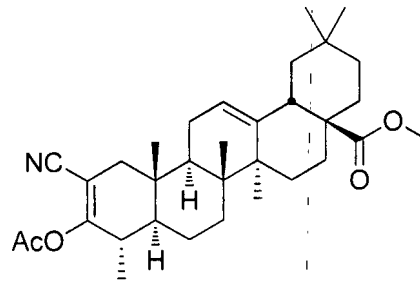
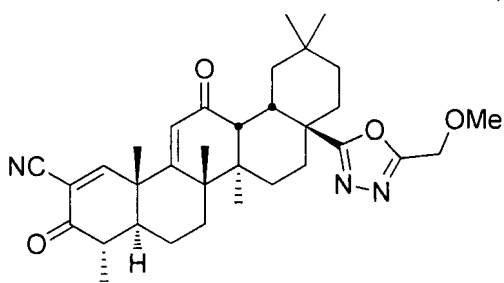
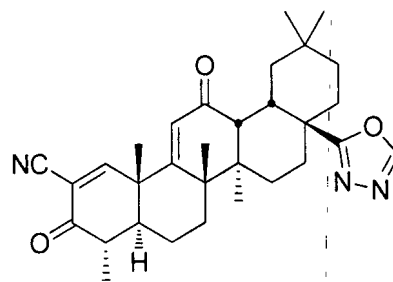
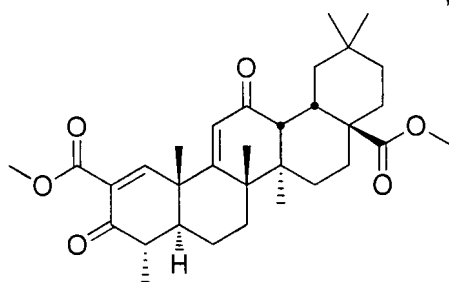
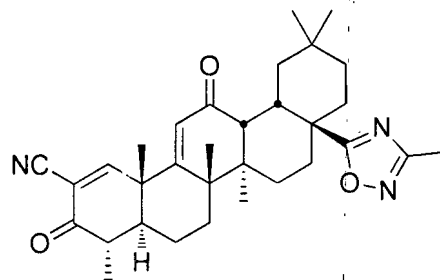
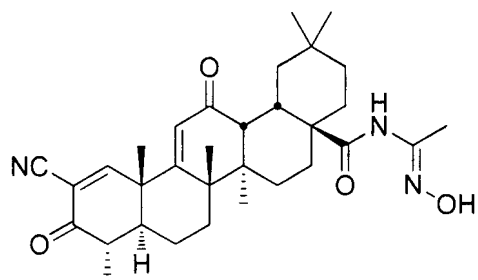
246
~~274~~

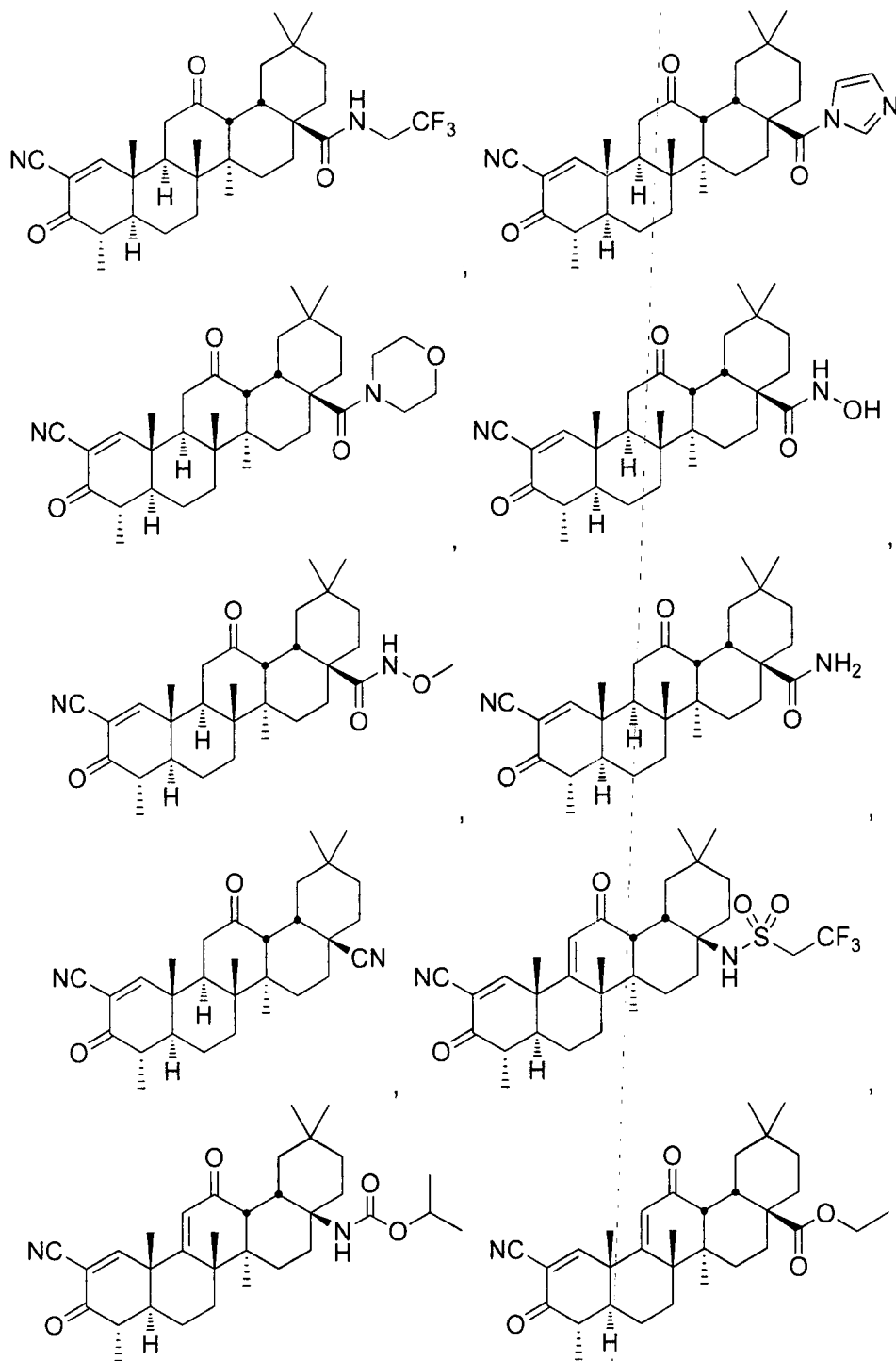


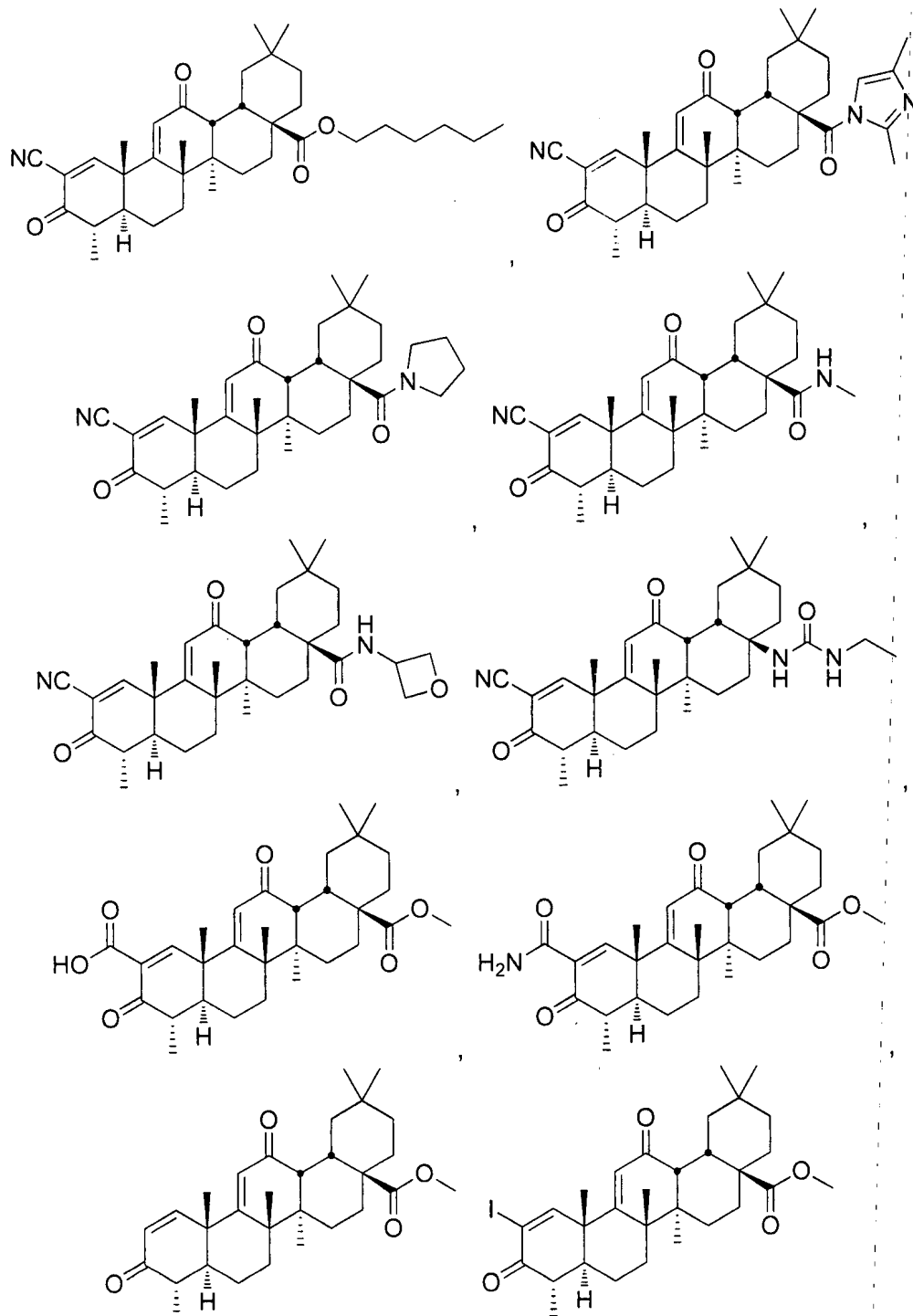


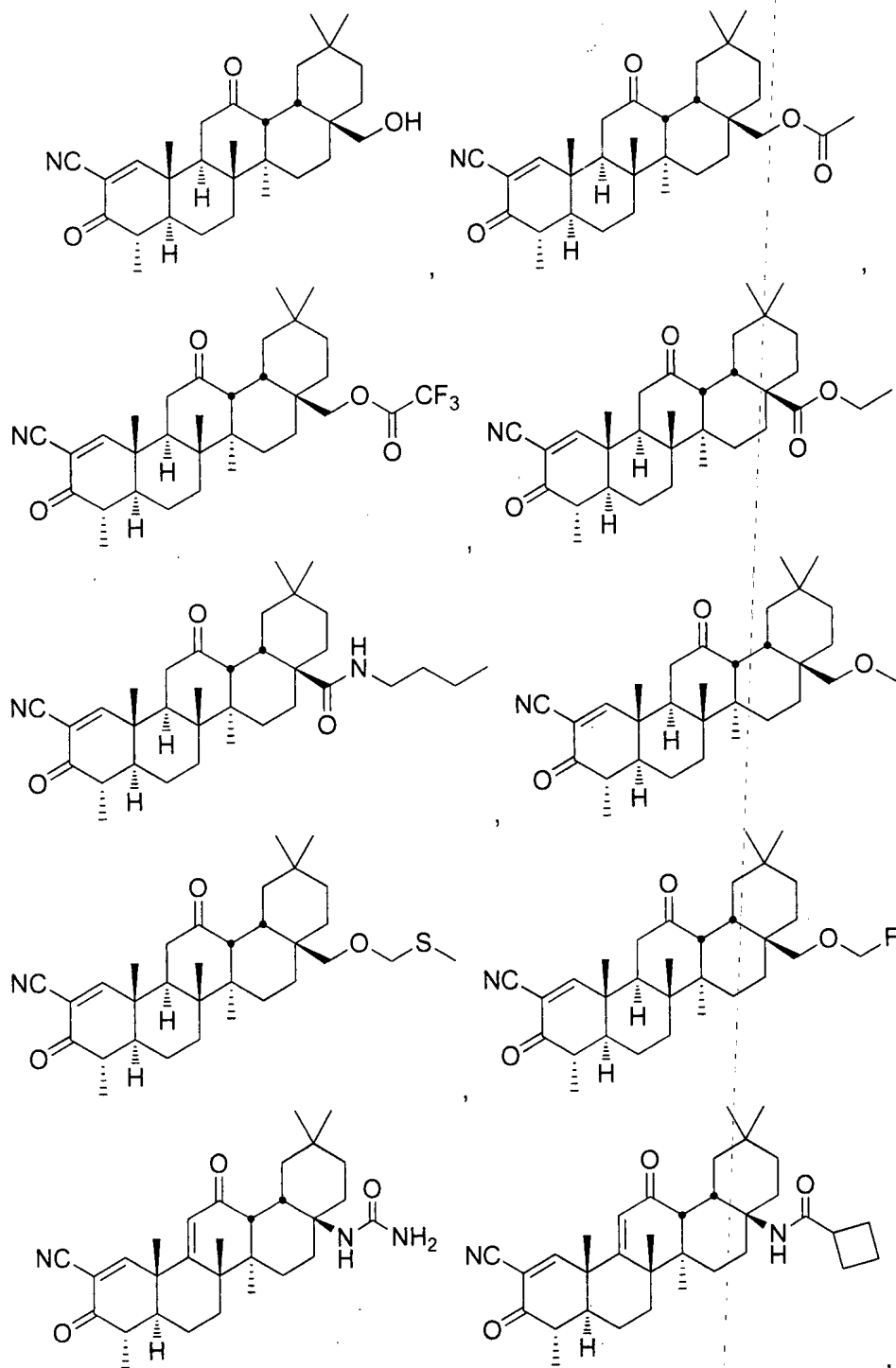


229
~~277~~

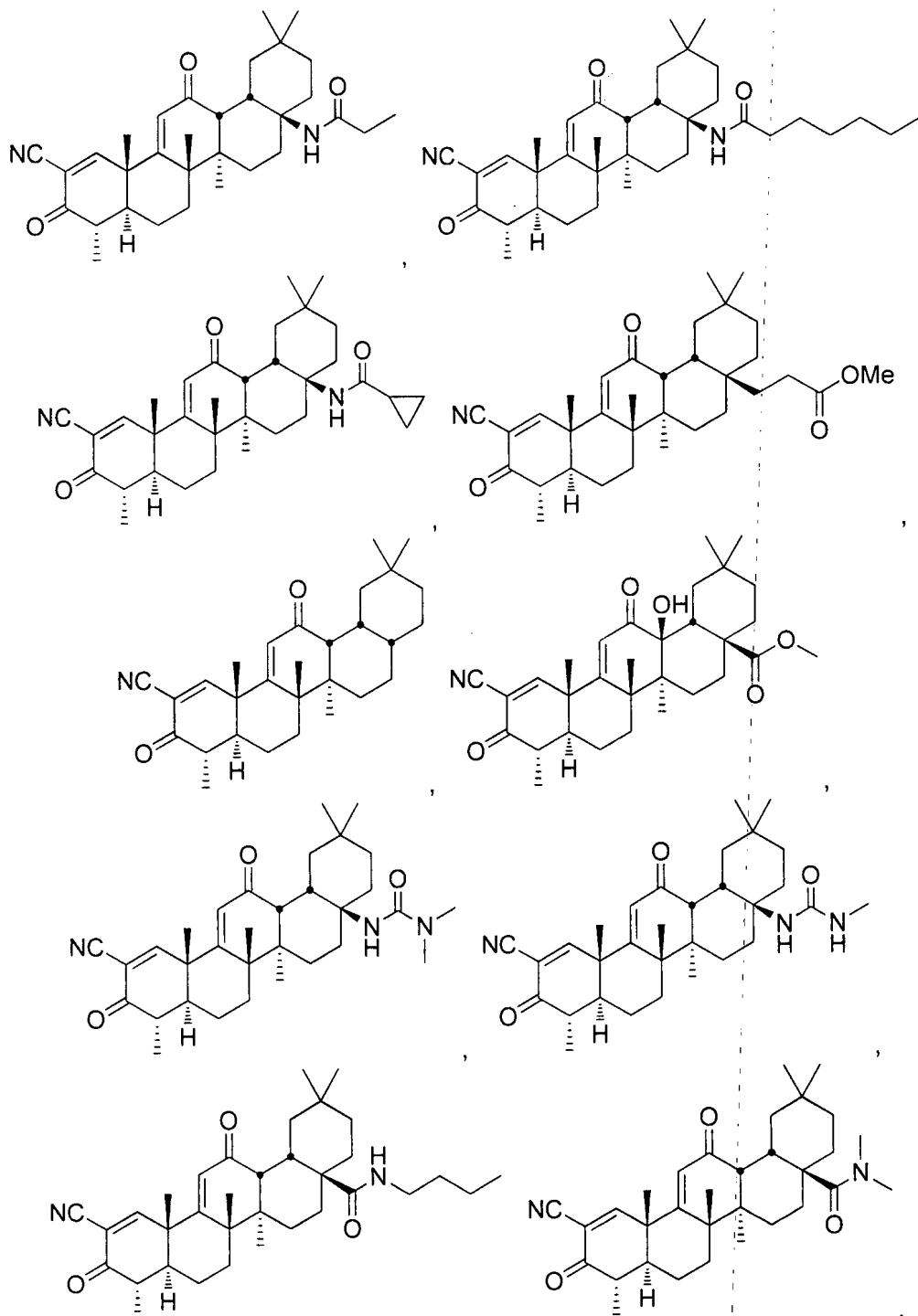


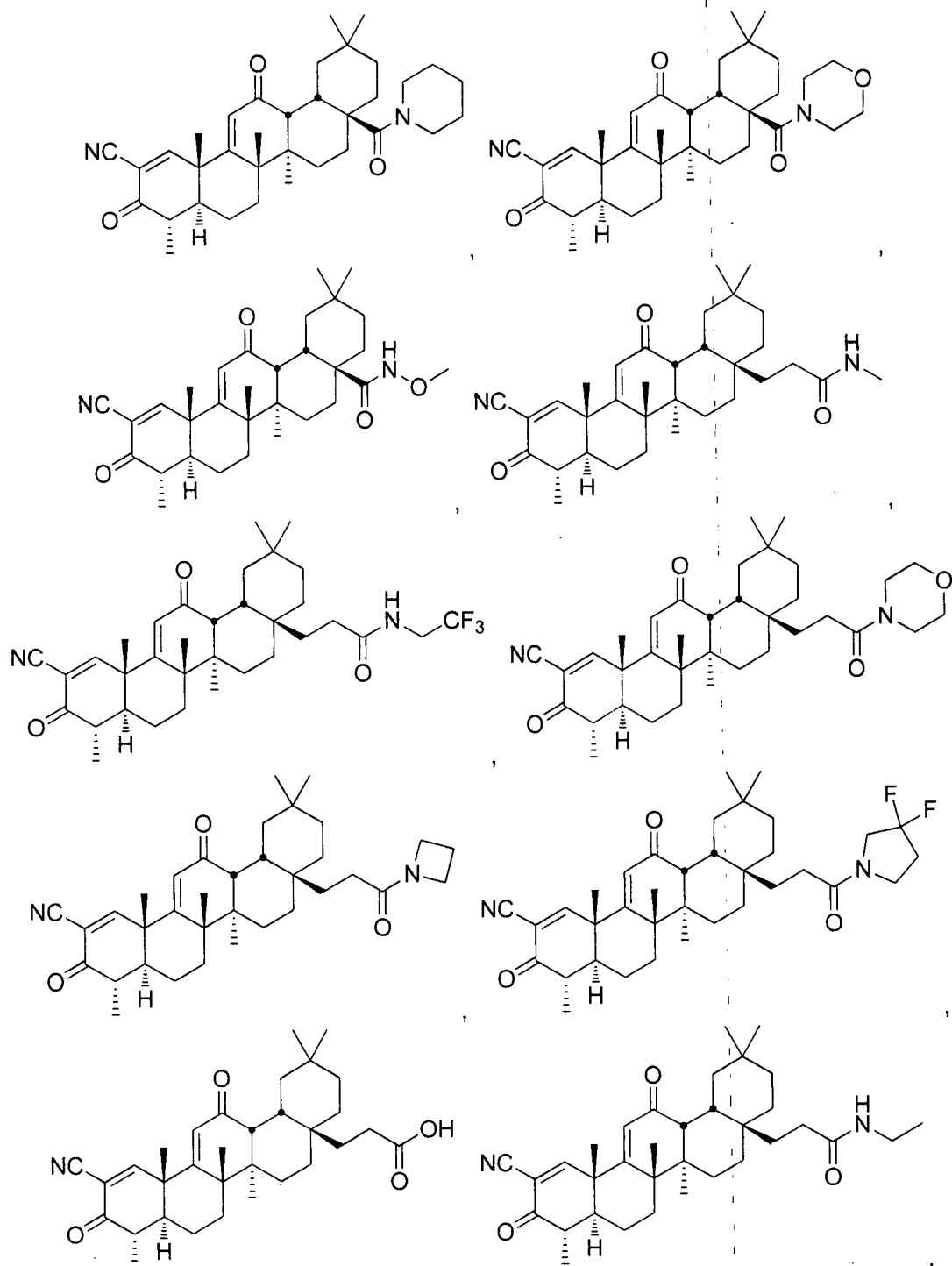


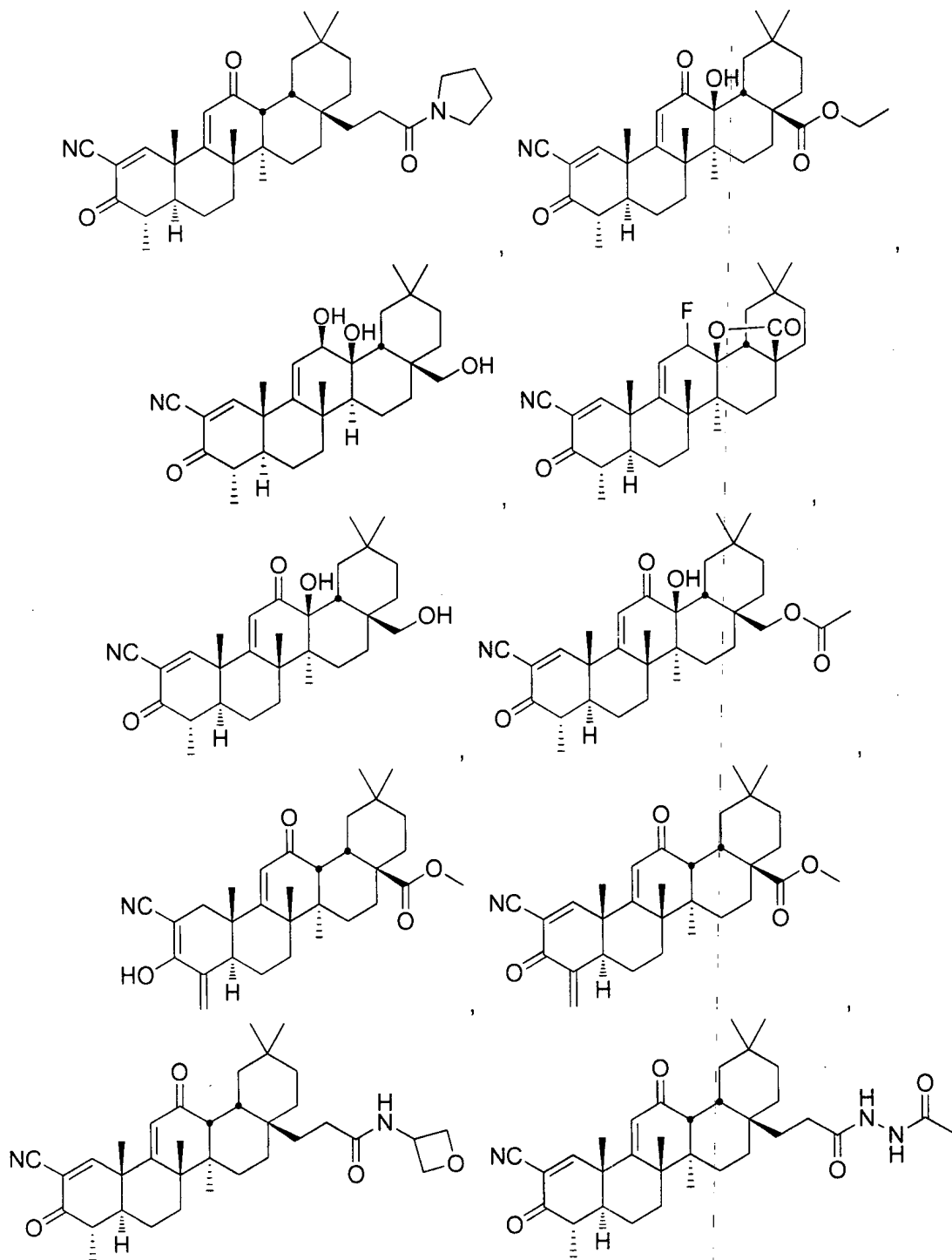


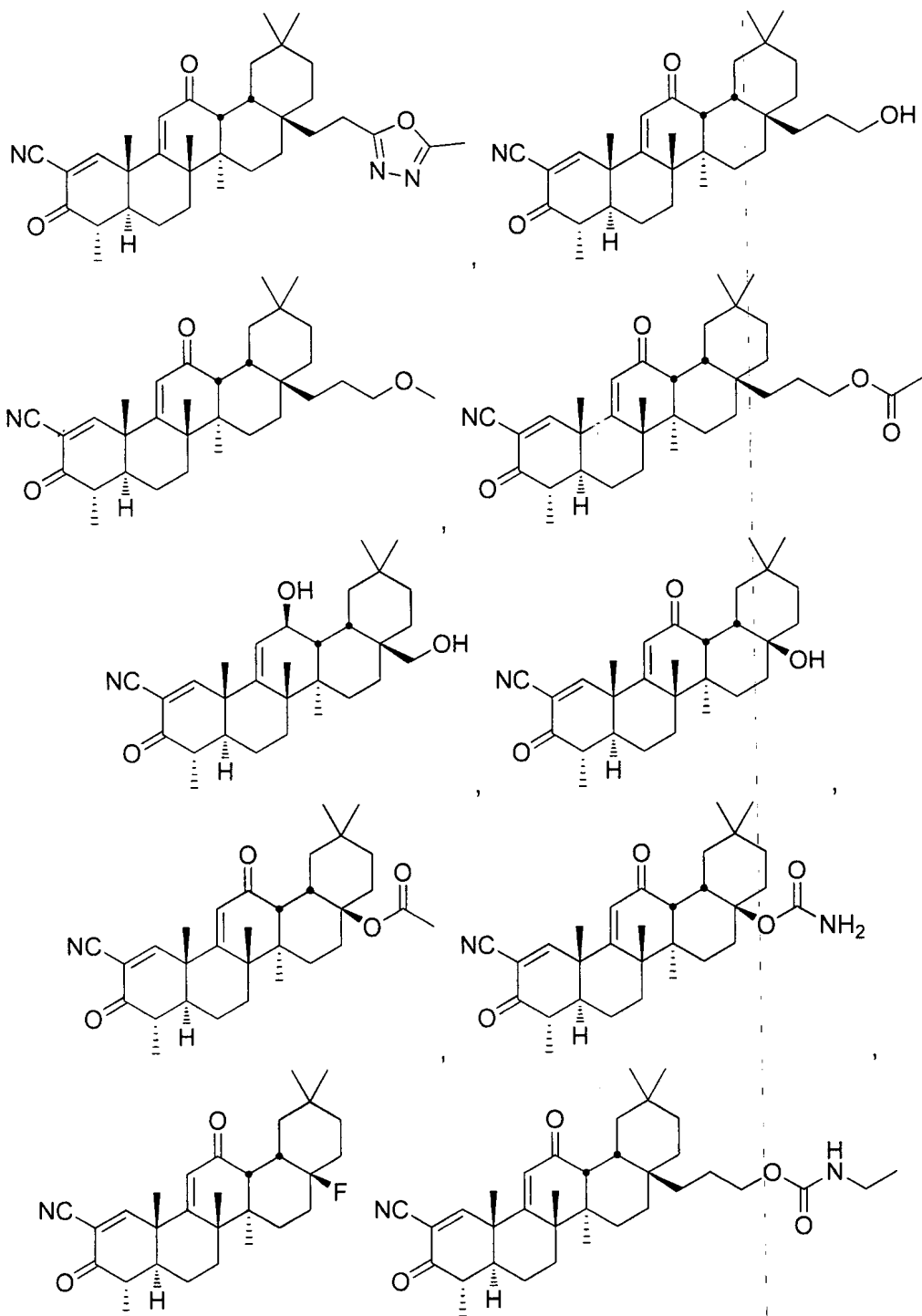


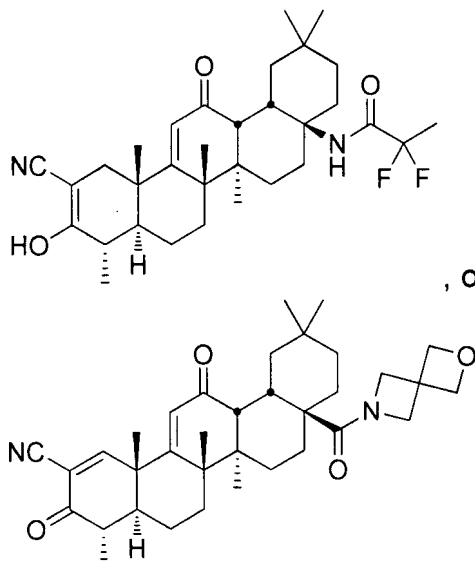
282











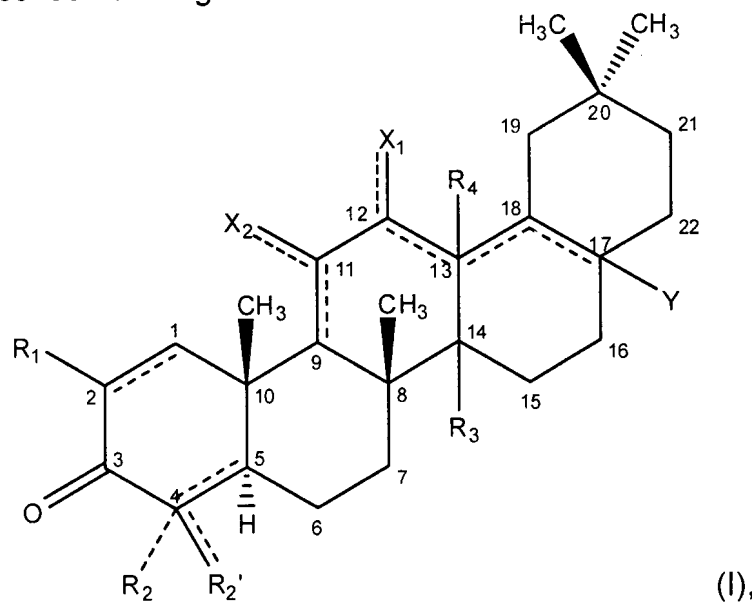
o una sal farmacéuticamente aceptable o tautómero del mismo.

83. Una composición farmacéutica que comprende:
 - a) el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-82;
 - y
 - b) un excipiente.
84. Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o un trastorno en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-82 en una cantidad suficiente para tratar y/o prevenir la enfermedad o el trastorno.

DERIVADOS C4-MONOMETIL TRITERPENOIDES Y SUS MÉTODOS DE USO

RESUMEN

Nuevos compuestos C4-monometil triterpenoides y derivados de los mismos, incluso los de la siguiente fórmula:



en donde las variables son como se definieron en la presente. También se proveen composiciones farmacéuticas, conjuntos de elementos y artículos de manufactura que comprenden dichos compuestos. Se proveen asimismo métodos e intermediarios que son de utilidad para elaborar los compuestos, y métodos para utilizar los compuestos, por ejemplo como moduladores antioxidantes de inflamación, y composiciones con los mismos.

P-3991 LISTADO DE SECUENCIAS
LISTA DE SECUENCIAS

<110> ANDERSON, ERIC
BENDER, CHRISTOPHER F.
JIANG, XIN
VISNICK, MELEAN
LIU, XIAOFENG

<120> DERIVADOS TRITERPENOIDES C4-MONOMETIL Y METODOS DE USO DE LOS MISMOS

<130> REAT.P0068WO

<140> UNKNOWN
<141> 2012-03-09

<150> 61/452,017
<151> 2011-03-11

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 26
<212> DNA
<213> SECUENCIA ARTIFICIAL

<220>
<223> CEBADOR SINTÉTICO

<400> 1
cagtcacagt gactcagcag aatctg

26

290 265
298

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 September 2012 (20.09.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/125488 A1

(51) International Patent Classification:
C07J 63/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/028569

(22) International Filing Date:
9 March 2012 (09.03.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/452,017 11 March 2011 (11.03.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **REATA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ANDERSON, Eric** [US/US]; C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648 (US). **JIANG, Xin** [CN/US]; C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648 (US). **VIS-NICK, Melean** [US/US]; C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648 (US). **BENDER, Christopher, F.** [US/US]; C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648 (US). **LIU, Xiaofeng** [CN/US]; C/o 2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648 (US).

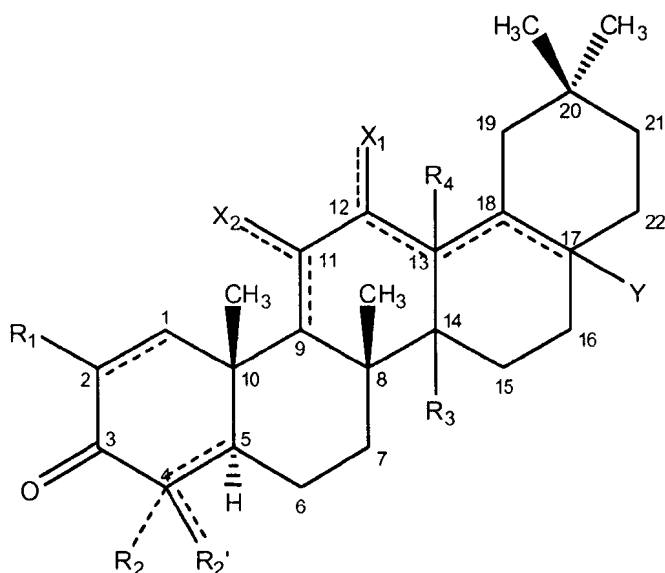
(74) Agent: **VOGES, Mark, H.**; Fulbright & Jaworski L.L.P., 98 San Jacinto Blvd., Suite 1100, Austin, TX 78701 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) Title: C4-MONOMETHYL TRITERPENOID DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF



(I),

(57) Abstract: Disclosed herein are novel C4-monomethyl triterpenoid compounds and derivatives thereof, including those of the formula (I) wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds. Methods and intermediates useful for making the compounds, and methods of using the compounds, for example as antioxidant inflammation modulators, and compositions thereof are also provided.

WO 2012/125488 A1

29, 290, 289



GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))
— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

292 294 290

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0099848

Bogotá D.C., Octubre 03 de 2013 - 16:51:22

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	560783226	02/10/2013	71.325.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-240105- -00000-0000
Fecha: 2013-10-09 14:22:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 282 294

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 3 de 2013 - 16:51:34

283
294

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 101198

Bogotá D.C., Octubre 08 de 2013 - 10:37:57

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	101182	08/10/2013		7.733.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
74	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	2.220.000.00
				<u>\$2.220.000.00</u>

SON: **DOS MILLONES DOSCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-240105-00000-0000
Fecha: 2013-10-09 14:22:57 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292 294

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 8 de 2013 - 10:37:58

294
292



No. 13-240105-00000-0000

Fecha: 2013-10-09 14:22:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 292 **294**

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL

☐
☐
☐
☐
☐

- Indicación que se solicita una patente.
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

- Indicación que se solicita una PCT
- Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

- Indicación que se solicita Diseño industrial
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

- Indicación que se solicita un esquema de trazado
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Representación gráfica de un esquema de trazado
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐