

DERIVADOS SINTÉTICOS DE ÁCIDO URSÓLICO Y MÉTODOS DE USO DE ESTOS

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense N.º 63/199,694, presentada el 18 de enero de 2021, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente por referencia.

De conformidad con 37 C.F.R. 1.821(c), se presenta un listado de secuencias adjunto como un archivo de texto compatible con ASCII llamado "REATP0119WO_ST25.txt", creado el 17 de enero, 2022 y que tiene un tamaño de ~1 kilobytes. El contenido del archivo mencionado anteriormente se incorpora por referencia en su totalidad en la presente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

I. CAMPO DE LA INVENCION

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

II. Descripción de la técnica relacionada

La actividad antiinflamatoria y antiproliferativa de los triterpenoides naturales, incluso el ácido ursólico y el ácido oleanólico, se ha mejorado mediante modificaciones químicas. Por ejemplo, se han desarrollado ácido 2-ciano-3,12-dioxoursan-1,9(11)-dien-28-oico (CDDU), ácido 2-ciano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO) y compuestos relacionados (Fu *et al.*, 2014; 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; y las patentes estadounidenses N.º 7,915,402; 7,943,778; 8,071,632; 8,124,799; 8,129,429; 8,338,618, 8,993,640, 9,701,709, 9,512,094 y 9,889,143). El éster metílico, metilo de bardoxolona (CDDO-Me), se ha evaluado clínicamente, incluso para el tratamiento contra el cáncer y la enfermedad renal crónica (Pergola *et al.*, 2011; Hong *et al.*, 2012).

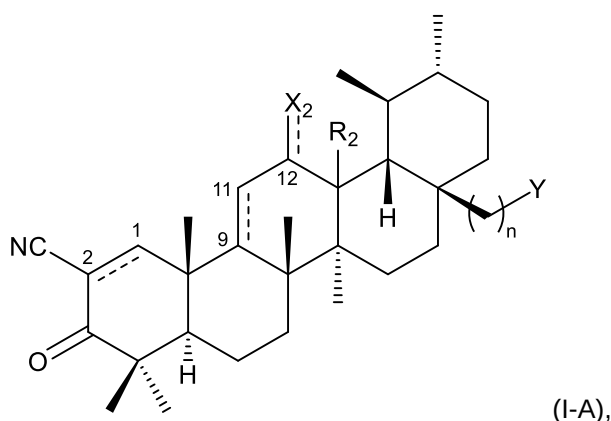
También se ha demostrado que los análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de los procesos inflamatorios celulares, tal como la inducción por IFN- γ de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos de ratón. Ver Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b) y Honda *et al.* (2002). También se ha demostrado que los derivados sintéticos de otro triterpenoide, el ácido betulínico, inhiben los procesos inflamatorios celulares, aunque estos compuestos se han caracterizado de forma menos exhaustiva (Honda *et al.*, 2006). La farmacología de estas moléculas triterpenoides sintéticas es compleja. Se ha demostrado que los compuestos derivados del ácido oleanólico afectan la función de múltiples dianas de proteína y, por lo tanto, modulan la actividad de varias vías de señalización celular importantes relacionadas con el estrés oxidativo, el control del ciclo celular y la 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, si bien han mostrado propiedades antiinflamatorias comparables, también parecen tener diferencias significativas en su farmacología en comparación con los

compuestos derivados del ácido oleanólico (Liby *et al.*, 2007b). Dado que los perfiles de actividad biológica de los derivados triterpenoides conocidos varían y en vista de la amplia variedad de enfermedades que pueden tratarse o prevenirse con compuestos que tienen potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, y el alto grado de necesidad médica insatisfecha que representa esta variedad de enfermedades, es conveniente sintetizar nuevos compuestos, incluso los derivados de diferentes productos naturales, con estructuras diversas que pueden tener perfiles de actividad biológica mejorados para el tratamiento de una o más indicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente divulgación proporciona derivados triterpenoides sintéticos novedosos con propiedades antiinflamatorias y/o antioxidantes, composiciones farmacéuticas y métodos para su elaboración y métodos para su uso.

En un aspecto, se proporcionan compuestos de la Fórmula:



en donde:

el enlace entre el átomo 1 y el átomo 2 es un enlace simple, un enlace doble o un enlace doble epoxidado;

el enlace entre el átomo 9 y el átomo 11 es un enlace simple o un enlace doble;

el enlace entre el átomo 12 y X_2 es un enlace simple o un enlace doble;

n es 0–6;

X_2 es oxo, o X_2 se toma en conjunto con Y como se define a continuación, siempre que cuando X_2 sea oxo, entonces el enlace entre el átomo 12 y X_2 es un enlace doble, y cuando X_2 se toma en conjunto con Y como se define a continuación, el enlace entre el átomo 12 y X_2 es un enlace simple;

R_2 es hidrógeno o hidroxilo; o R_2 se toma en conjunto con Y como se define a continuación; y

Y es hidrógeno, hidroxilo, halo o amino; o

alquil($C_{\leq 12}$), alquenil($C_{\leq 12}$), alquínal($C_{\leq 12}$), alquilamino($C_{\leq 12}$), dialquilamino($C_{\leq 12}$), amido($C_{\leq 12}$), aciloxi($C_{\leq 12}$), cicloalquil($C_{\leq 12}$), heterocicloalquil($C_{\leq 12}$), aril($C_{\leq 12}$), heteroaril($C_{\leq 12}$), aralquil($C_{\leq 12}$), heteroaralquil($C_{\leq 12}$), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–arendiil($C_{\leq 12}$)– R_3 , –arendiil($C_{\leq 12}$)– R_3 sustituido, –heteroarendiil($C_{\leq 12}$)– R_3 , o –heteroarendiil($C_{\leq 12}$)– R_3 sustituido, en donde:

R_3 es alquil($C_{\leq 12}$), cicloalquil($C_{\leq 12}$), heterocicloalquil($C_{\leq 12}$) o una versión sustituida de cualquiera de

estos grupos; o

–alcandiil_(C≤12)–R₄ o –alcandiil_(C≤12)–R₄ sustituido, en donde:

R₄ es alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

5 –alcandiil_(C≤12)–C(O)R₅ o –alcandiil_(C≤12)–C(O)R₅ sustituido, en donde:

R₅ es hidroxilo o amino; o

alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), cicloalcoxi_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–C(O)R₇, en donde:

10 R₇ es hidrógeno, heterocicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) sustituido, cicloalquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12) sustituido, –NHC(NH)–alquil_(C≤12) o –NHOR₁₃, en donde:

R₁₃ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; o

–NR₈R₉, en donde:

R₈ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; y

15 R₉ es acil_(C≤12), acil_(C≤12) sustituido, alquilsulfonyl_(C≤12), alquilsulfonyl_(C≤12) sustituido, cicloalquilsulfonyl_(C≤12), cicloalquilsulfonyl_(C≤12) sustituido o

–CO₂R₁₀, en donde:

R₁₀ es hidrógeno, alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o

20 –C(O)R₁₂, en donde:

R₁₂ es hidrógeno, amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–CH=NOR₁₁, en donde:

R₁₁ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; o

25 Y se toma en conjunto con R₂ y es –(CH₂)_mX₁–, en donde:

m es 0–6; y

X₁ es –O–; o

Y se toma en conjunto con X₂ y es –(CH₂)_oC(O)–, en donde:

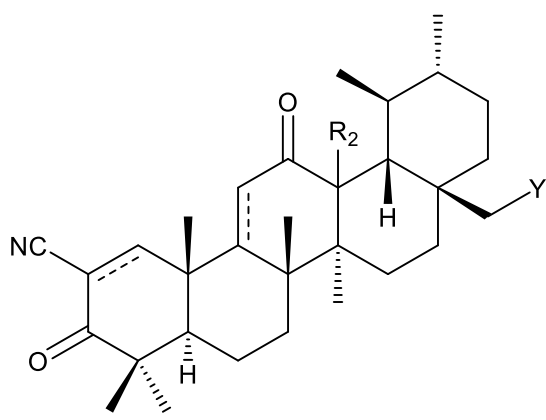
o es 0–6; y

30 X₂ es –O–;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En algunas formas de realización, el compuesto se define adicionalmente como:

35



en donde:

el enlace entre el átomo 1 y el átomo 2 es un enlace simple, un enlace doble o un enlace doble epoxidado;

el enlace entre el átomo 9 y el átomo 11 es un enlace simple o un enlace doble;

n es 0–6;

R₂ es hidrógeno o hidroxilo; o R₂ se toma en conjunto con Y como se define a continuación; y

Y es hidrógeno, hidroxilo, halo o amino; o

alquil_(C≤12), alquénil_(C≤12), alquínil_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), amido_(C≤12), aciloxi_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), aril_(C≤12), heteroaril_(C≤12), aralquil_(C≤12), heteroaralquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–arendiil_(C≤12)–R₃, –arendiil_(C≤12)–R₃ sustituido, –heteroarendiil_(C≤12)–R₃, o –heteroarendiil_(C≤12)–R₃ sustituido, en donde:

R₃ es alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–alcandiil_(C≤12)–R₄ o –alcandiil_(C≤12)–R₄ sustituido, en donde:

R₄ es alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–alcandiil_(C≤12)C(O)–R₅ o –alcandiil_(C≤12)–C(O)R₅ sustituido, en donde:

R₅ es hidroxilo o amino; o

alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), cicloalcoxi_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–C(O)R₇, en donde:

R₇ es hidrógeno, heterocicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) sustituido, cicloalquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12) sustituido, –NHC(NH)–alquil_(C≤12) o –NHOR₁₃, en donde:

R₁₃ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; o

–NR₈R₉, en donde:

R₈ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; y

R₉ es acil_(C≤12), acil_(C≤12) sustituido, alquilsulfonil_(C≤12), alquilsulfonil_(C≤12) sustituido, cicloalquilsulfonil_(C≤12), cicloalquilsulfonil_(C≤12) sustituido o

$-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, en donde:

R_{10} es hidrógeno, alquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, cicloalquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o

$-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, en donde:

R_{12} es hidrógeno, amino, alquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, dialquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, heterocicloalquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

$-\text{CH}=\text{NOR}_{11}$, en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquil $_{(\text{C}\leq 12)}$ o alquil $_{(\text{C}\leq 12)}$ sustituido; o

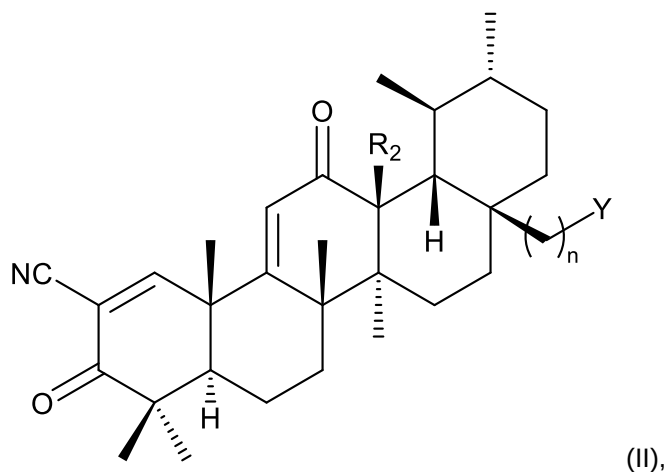
Y se toma en conjunto con R_2 y es $-(\text{CH}_2)_m\text{X}_1-$, en donde:

m es 0–6; y

X_1 es $-\text{O}-$;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En formas de realización adicionales, el compuesto se define adicionalmente como:



en donde:

n es 0–6;

R_2 es hidrógeno o hidroxil; o R_2 se toma en conjunto con Y como se define a continuación; y

Y es hidrógeno, hidroxil, halo o amino; o

alquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, alquénil $_{(\text{C}\leq 12)}$, alquínil $_{(\text{C}\leq 12)}$, alquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, dialquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, amido $_{(\text{C}\leq 12)}$, aciloxi $_{(\text{C}\leq 12)}$, cicloalquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, heterocicloalquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, aril $_{(\text{C}\leq 12)}$, heteroaril $_{(\text{C}\leq 12)}$, aralquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, heteroaralquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

$-\text{arendiil}_{(\text{C}\leq 12)}-\text{R}_3$, $-\text{arendiil}_{(\text{C}\leq 12)}-\text{R}_3$ sustituido, $-\text{heteroarendiil}_{(\text{C}\leq 12)}-\text{R}_3$, o $-\text{heteroarendiil}_{(\text{C}\leq 12)}-\text{R}_3$ sustituido, en donde:

R_3 es alquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, cicloalquil $_{(\text{C}\leq 12)}$, heterocicloalquil $_{(\text{C}\leq 12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

$-\text{alcandiil}_{(\text{C}\leq 12)}-\text{R}_4$ o $-\text{alcandiil}_{(\text{C}\leq 12)}-\text{R}_4$ sustituido, en donde:

R_4 es alcoxi $_{(\text{C}\leq 12)}$, alquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, dialquilamino $_{(\text{C}\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

$-\text{alcandiil}_{(\text{C}\leq 12)}-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ o $-\text{alcandiil}_{(\text{C}\leq 12)}-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ sustituido, en donde:

R₅ es hidroxilo o amino; o

alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), cicloalcoxi_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

-C(O)R₇, en donde:

R₇ es hidrógeno, heterocicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) sustituido, cicloalquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12) sustituido, -NHC(NH)-alquil_(C≤12) o -NHOR₁₃, en donde:

R₁₃ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido;

-NR₈R₉, en donde:

R₈ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; y

R₉ es acil_(C≤12), acil_(C≤12) sustituido, alquilsulfonyl_(C≤12), alquilsulfonyl_(C≤12) sustituido, cicloalquilsulfonyl_(C≤12), cicloalquilsulfonyl_(C≤12) sustituido o

-CO₂R₁₀, en donde:

R₁₀ es hidrógeno, alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o

-C(O)R₁₂, en donde:

R₁₂ es hidrógeno, amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

-CH=NOR₁₁, en donde:

R₁₁ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; o

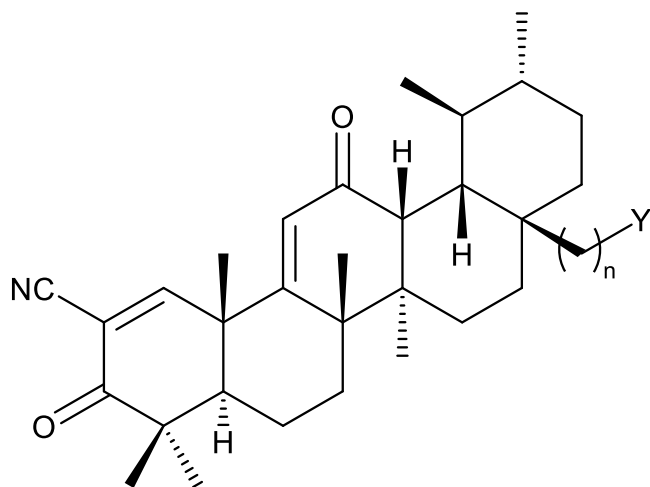
Y se toma en conjunto con R₂ y es -(CH₂)_mX₁-, en donde:

m es 0-6;

X₁ es -O-;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En aun formas de realización adicionales, el compuesto se define adicionalmente como:



(III),

en donde:

n es 0-6;

Y es hidrógeno, hidroxilo, halo o amino; o

alquil_(C≤12), alqueni_(C≤12), alquini_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), amido_(C≤12), aciloxi_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), aril_(C≤12), heteroaril_(C≤12), aralquil_(C≤12), heteroaralquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–arendiil_(C≤12)–R₃, –arendiil_(C≤12)–R₃ sustituido, –heteroarendiil_(C≤12)–R₃, o –heteroarendiil_(C≤12)–R₃ sustituido, en donde:

R₃ es alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–alcandiil_(C≤12)–R₄ o –alcandiil_(C≤12)–R₄ sustituido, en donde:

R₄ es alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–alcandiil_(C≤12)–C(O)R₅ o –alcandiil_(C≤12)–C(O)R₅ sustituido, en donde:

R₅ es hidrógeno o amino; o

alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–C(O)R₇, en donde:

R₇ es hidrógeno, heterocicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) sustituido, cicloalquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12) sustituido, –NHC(NH)–alquil_(C≤12) o –NHOR₁₃, en donde:

R₁₃ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido;

–NR₈R₉, en donde:

R₈ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; y

R₉ es acil_(C≤12), acil_(C≤12) sustituido, alquilsulfonyl_(C≤12), alquilsulfonyl_(C≤12) sustituido, cicloalquilsulfonyl_(C≤12), cicloalquilsulfonyl_(C≤12) sustituido o

–CO₂R₁₀, en donde:

R₁₀ es hidrógeno, alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

–C(O)R₁₂, en donde:

R₁₂ es hidrógeno, amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

–CH=NOR₁₁, en donde:

R₁₁ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En algunas formas de realización, el enlace entre el átomo 1 y el átomo 2 es un enlace doble o un enlace doble epoxidado. En algunas formas de realización, el enlace entre el átomo 1 y el átomo 2 es un enlace doble. En otras formas de realización, el enlace entre el átomo 1 y el átomo 2 es un enlace doble epoxidado. En algunas formas de realización, el enlace entre el átomo 9 y el átomo 11 es un enlace simple. En otras formas de realización, el enlace entre el átomo 9 y el átomo 11 es un enlace doble. En algunas formas de realización, X₂ es oxo. En algunas formas de realización, n es 0, 1 o 2. En algunas formas de realización, n es 0. En otras formas de realización, n es 1. En aun otras formas de realización, n es 2.

En algunas formas de realización, Y es hidrógeno, hidroxi, halo o amino; o

alquil_(C≤12), alqueni_(C≤12), alquini_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), amido_(C≤12), aciloxi_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), aril_(C≤12), heteroaril_(C≤12), aralquil_(C≤12), heteroaralquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

5 -arendiil_(C≤12)-R₃, -arendiil_(C≤12)-R₃ sustituido, -heteroarendiil_(C≤12)-R₃, o -heteroarendiil_(C≤12)-R₃ sustituido, en donde:

R₃ es alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

-alcandiil_(C≤12)-R₄ o -alcandiil_(C≤12)-R₄ sustituido, en donde:

10 R₄ es alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

-alcandiil_(C≤12)C(O)-R₅ o -alcandiil_(C≤12)-R₅ sustituido, en donde:

R₅ es hidroxi o amino; o

15 alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En algunas formas de realización, Y es amino; o

alquil_(C≤12), amido_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), heteroaril_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

-heteroarendiil_(C≤12)-R₃ o -heteroarendiil_(C≤12)-R₃ sustituido, en donde:

20 R₃ es alquil_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

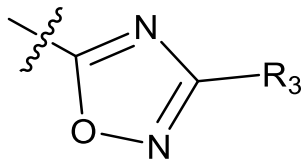
-alcandiil_(C≤12)-R₄ o -alcandiil_(C≤12)-R₄ sustituido, en donde:

R₄ es alcoxi_(C≤12) o alcoxi_(C≤12) sustituido.

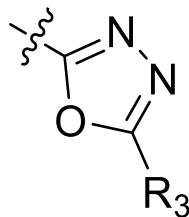
En algunas formas de realización, Y es amino. En otras formas de realización, Y es alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, Y es alquil_(C≤12) sustituido, tal como hidroximetilo o metilaminometilo. En aun otras formas de realización, Y es amido_(C≤12) o amido_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, Y es amido_(C≤12), tal como acetamido o propionamido. En otras formas de realización, Y es amido_(C≤12) sustituido, tal como 2,2-difluoropropionamido o 2,2-difluoroacetamido. En aun otras formas de realización, Y es heterocicloalquil_(C≤12) o heterocicloalquil_(C≤12) sustituido. En algunas formas de realización, Y es heterocicloalquil_(C≤12), tal como oxazolidin-3-ilmetil o azetidin-1-il. En otras formas de realización, Y es heterocicloalquil_(C≤12) sustituido, tal como 2-oxooxazolidin-3-il, 3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il, 2-oxoimidazolidin-1-il, 2,5-dioxopirrolidin-1-il, metil 3-oxopirazolidina-1-carboxilato, 5-oxopirazolidin-1-il, 2-oxoazetidin-1-il y 2-oxopirrolidin-1-il. En otras formas de realización, Y es heteroaril_(C≤12) o heteroaril_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, Y es heteroaril_(C≤12), tal como 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il, 3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il, 1H-pirazol-1-il, 1H-1,2,4-triazol-1-il, 4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il, 1H-tetrazol-1-il, 1H-1,2,3-triazol-1-il, 1H-imidazol-1-il, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il o 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il. En otras formas de realización, Y es heteroaril_(C≤12) sustituido, tal como 4-bromo-1H-pirazol-1-il, 3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il, 3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il, 3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il, 3-

(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il, 3-((dimetilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il, 3-(1-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il o 3-(fluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il.

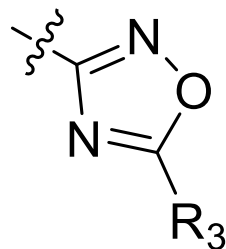
En aun otras formas de realización, Y es -heteroarendiil_(C≤12)-R₃ o -heteroarendiil_(C≤12)-R₃ sustituido. En formas de realización adicionales, Y es -heteroarendiil_(C≤12)-R₃. En aun otras formas de realización adicionales, Y es un grupo de la Fórmula:



En otras formas de realización, Y es un grupo de la Fórmula:



En aun otras formas de realización, Y es un grupo de la Fórmula:



En algunas formas de realización, R₃ es alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R₃ es alquil_(C≤12), tal como metilo o etilo. En otras formas de realización, R₃ es alquil_(C≤12) sustituido, tal como 2-metoxietilo, metoximetilo, 2-hidroxietilo, hidroximetilo, (dimetilamino)metilo, 1-metoxietilo o fluorometilo. En algunas formas de realización, R₃ es alquil_(C≤12) sustituido polar. En formas de realización adicionales, R₃ es alquil_(C≤12) sustituido monopolar. En aun otras formas de realización adicionales, monoaminoalquil_(C≤12), monofluoroalquil_(C≤12) o monohidroxialquil_(C≤12). En formas de realización adicionales, R₃ es monofluoroalquil_(C≤12) o monohidroxialquil_(C≤12). En aun otras formas de realización adicionales, R₃ es monohidroxialquil_(C≤12), tal como 2-hidroxietilo o hidroximetilo. En otras formas de realización, R₃ es monofluoroalquil_(C≤12), tal como fluorometilo. En otras formas de realización, R₃ es cicloalquil_(C≤12) o cicloalquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R₃ es cicloalquil_(C≤12), tal como ciclopropilo. En aun otras formas de realización, R₃ es -alcandiil_(C≤12)-R₄ o -alcandiil_(C≤12)-R₄ sustituido. En formas de realización adicionales, R₃ es -metandiil-R₄. En algunas formas de realización, R₄ es alcoxi_(C≤12), tal como *t*-butoxi.

En algunas formas de realización, Y es -alcandiil_(C≤12)-C(O)R₅ o -alcandiil_(C≤12)-C(O)R₅ sustituido, en donde:

R₅ es hidroxi o amino; o

alcoxi_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquil_(C≤12), cicloalcoxi_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En algunas formas de realización, R₅ es hidroxilo. En otras formas de realización, R₅ es amino. En aun otras formas de realización, R₅ es alcoxi_(C≤12), tal como metoxi. En algunas formas de realización, R₅ es alquilamino_(C≤12), tal como metilamino o etilamino. En otras formas de realización, R₅ es alquilamino_(C≤12) sustituido, tal como 2,2-difluoroetan-1-amino. En algunas formas de realización, R₅ es cicloalquil_(C≤12) o cicloalquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R₅ es cicloalquil_(C≤12), tal como ciclopropilo. En algunas formas de realización, R₅ es cicloalquilamino_(C≤12) o cicloalquilamino_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R₅ es cicloalquilamino_(C≤12), tal como ciclopropilamino. En algunas formas de realización, R₅ es heterocicloalquil_(C≤12) o heterocicloalquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R₅ es heterocicloalquil_(C≤12), tal como azetidina o pirrolidina.

En algunas formas de realización, Y es

-C(O)R₇, en donde:

R₇ es hidrógeno, heterocicloalquil_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12) o cicloalquilamino_(C≤12) sustituido, -NHC(NH)-alquil_(C≤12) o -NHOR_{13(C≤12)}, en donde:

R₁₃ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; o

-NR₈R₉, en donde:

R₈ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; y

R₉ es acil_(C≤12), acil_(C≤12) sustituido, alquilsulfonyl_(C≤12), alquilsulfonyl_(C≤12) sustituido, cicloalquilsulfonyl_(C≤12), cicloalquilsulfonyl_(C≤12) sustituido o

-CO₂R₁₀, en donde:

R₁₀ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

-C(O)R₁₂, en donde:

R₁₂ es hidrógeno, amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

-CH=NOR₁₁, en donde:

R₁₁ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido;

En formas de realización adicionales, Y es -C(O)R₇, en donde:

R₇ es hidrógeno, heterocicloalquil_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12) o cicloalquilamino_(C≤12) sustituido, -

NHC(NH)-alquil_(C≤12) o -NHOR_{13(C≤12)}, en donde:

R₁₃ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido.

En algunas formas de realización, R₇ es hidrógeno. En otras formas de realización, R₇ es cicloalquilamino_(C≤12) o cicloalquilamino_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R₇ es cicloalquilamino_(C≤12), tal como ciclopropilamino. En algunas formas de realización, R₇ es heterocicloalquil_(C≤12) o heterocicloalquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R₇ es heterocicloalquil_(C≤12), tal como azetidina o pirrolidina. En algunas formas de realización, R₇ es -NHC(NH)-alquil_(C≤12), tal como -NHC(NH)CH₃. En algunas formas de realización, R₇ es -NHOR_{13(C≤12)}, en donde:

R₁₃ es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido;

En algunas formas de realización, R_{13} es hidrógeno. En otras formas de realización, R_{13} es alquil_(C≤12), tal como metilo.

En algunas formas de realización, Y es $-NR_8R_9$, en donde:

R_8 es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido; y

R_9 es acil_(C≤12), acil_(C≤12) sustituido, alquilsulfonyl_(C≤12), alquilsulfonyl_(C≤12) sustituido, cicloalquilsulfonyl_(C≤12), cicloalquilsulfonyl_(C≤12) sustituido; o

$-CO_2R_{10}$, en donde

R_{10} es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

$-C(O)R_{12}$, en donde:

R_{12} es hidrógeno, amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En algunas formas de realización, R_8 es hidrógeno. En otras formas de realización, R_8 es alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R_8 es alquil_(C≤12), tal como metilo. En algunas formas de realización, R_9 es acil_(C≤12) o acil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R_9 es acil_(C≤12), tal como acetilo, metilacetilo, ciclopropilcarboxilo o ciclobutilcarboxilo. En otras formas de realización, R_9 es acil_(C≤12) sustituido, tal como metilaminocarbonilo, difluoroacetilo o difluorometilacetilo. En algunas formas de realización, R_9 es alquilsulfonyl_(C≤12), alquilsulfonyl_(C≤12) sustituido, cicloalquilsulfonyl_(C≤12) o cicloalquilsulfonyl_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R_9 es alquilsulfonyl_(C≤12), tal como metilsulfonyl o etilsulfonyl. En algunas formas de realización, R_9 es cicloalquilsulfonyl_(C≤12), tal como ciclopropilsulfonyl_(C≤12).

En algunas formas de realización, R_9 es $-CO_2R_{10}$, en donde R_{10} es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas formas de realización, R_{10} es alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R_{10} es alquil_(C≤12), tal como metilo o *t*-butilo. En otras formas de realización, R_9 es $-C(O)R_{12}$, en donde:

R_{12} es hidrógeno, amino, alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), cicloalquilamino_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12) o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En algunas formas de realización, R_{12} es hidrógeno. En otras formas de realización, R_{12} es amino. En aun otras formas de realización, R_{12} es alquilamino_(C≤12) o alquilamino_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R_{12} es alquilamino_(C≤12), tal como metilamino o etilamino. En algunas formas de realización, R_{12} es dialquilamino_(C≤12) o dialquilamino_(C≤12) sustituido. En otras formas de realización, R_{12} es cicloalquilamino_(C≤12) o cicloalquilamino_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R_{12} es cicloalquilamino_(C≤12), tal como ciclopropilamino. En algunas formas de realización, R_{12} es heterocicloalquil_(C≤12) o heterocicloalquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R_{12} es heterocicloalquil_(C≤12), tal como azetidina.

En algunas formas de realización, Y es $-CH=NOR_{11}$, en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido;

En algunas formas de realización, R_{11} es hidrógeno. En otras formas de realización, R_{11} es

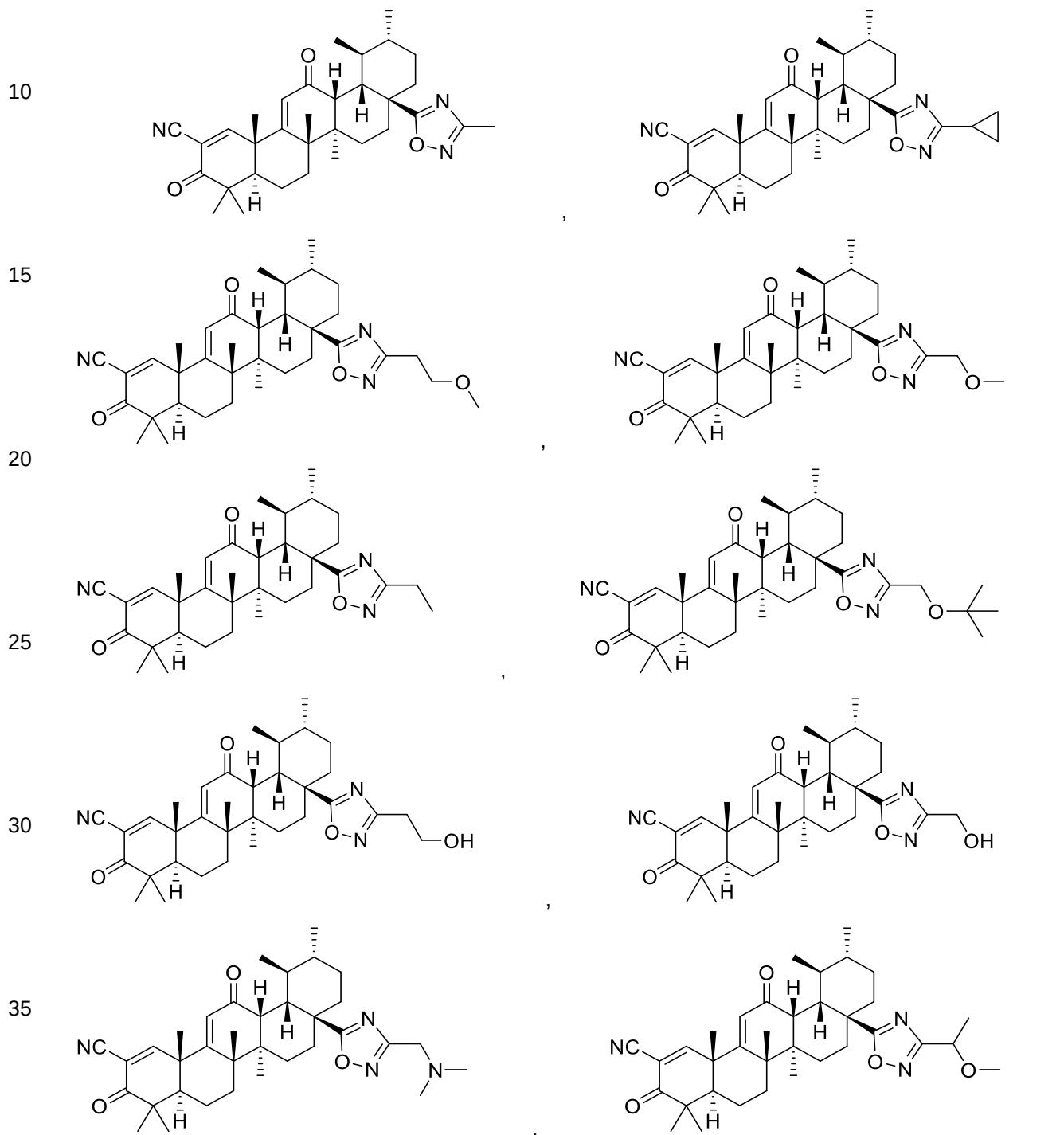
alquil_(C≤12) o alquil_(C≤12) sustituido. En formas de realización adicionales, R₁₁ es alquil_(C≤12), tal como metilo.

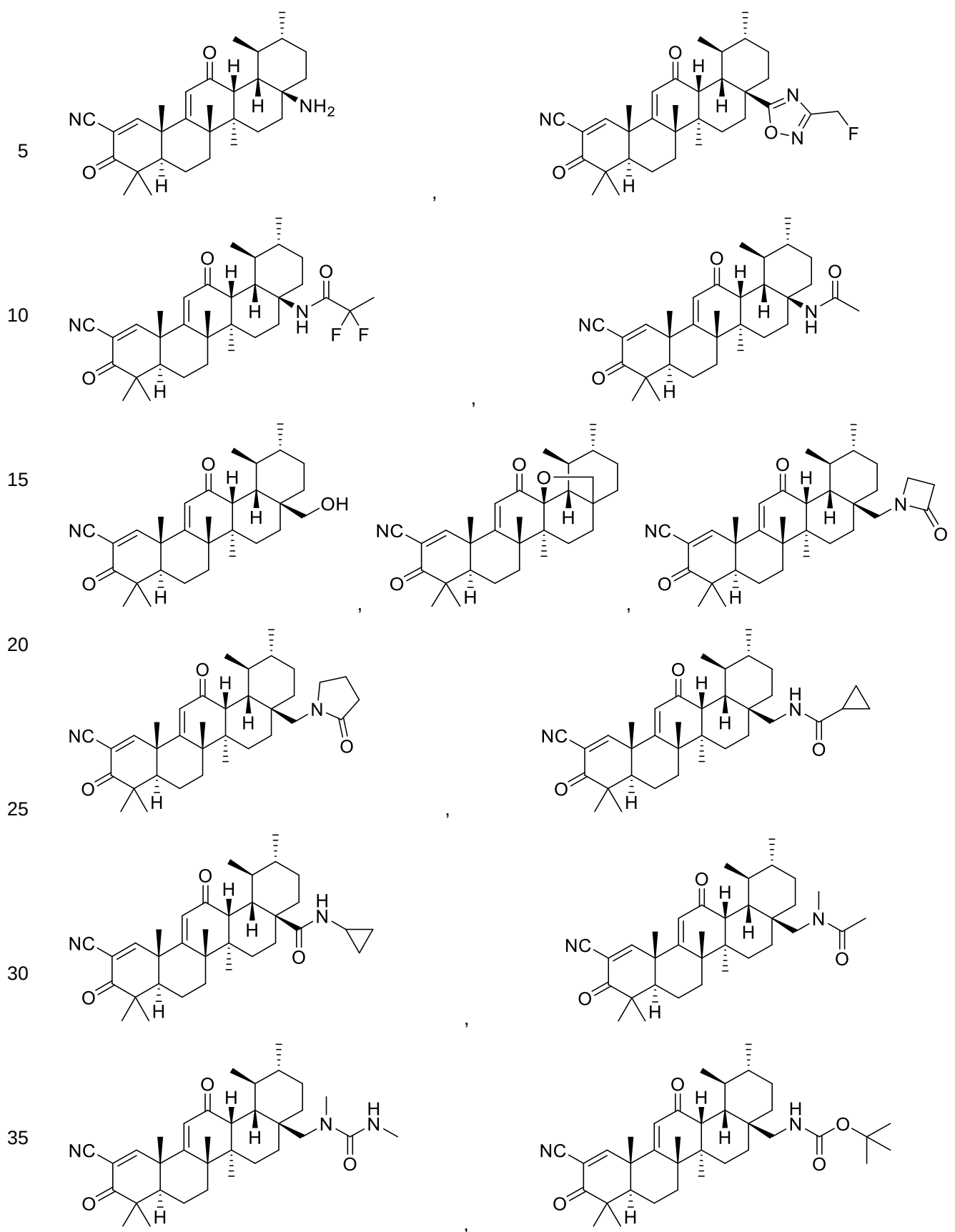
En algunas formas de realización, Y se toma en conjunto con R₂ y es $-(CH_2)_mX_1-$, en donde:

m es 0–6 y X₁ es $-O-$. En algunas formas de realización, m es 1. En otras formas de realización, m es 2.

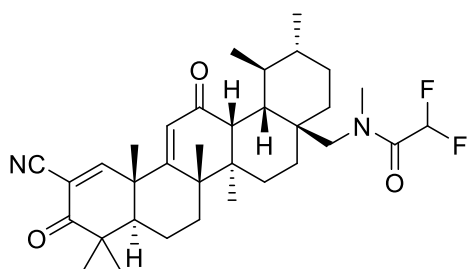
5 En algunas formas de realización, Y se toma en conjunto con X₂ y es $-(CH_2)_oC(O)-$, en donde: o es 0–6. En formas de realización adicionales, o es 1.

En algunas formas de realización, el compuesto se define adicionalmente como:

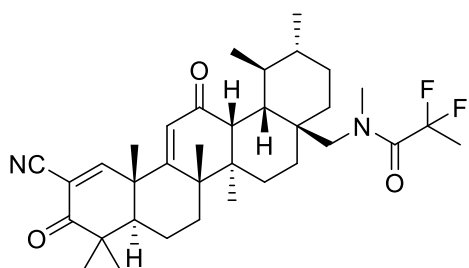




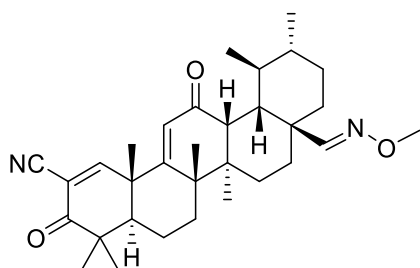
5



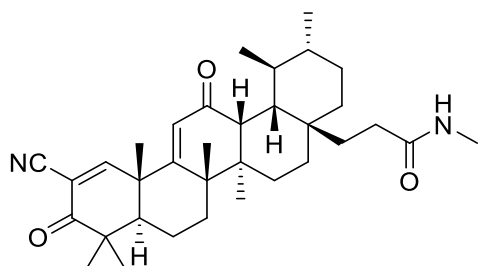
10



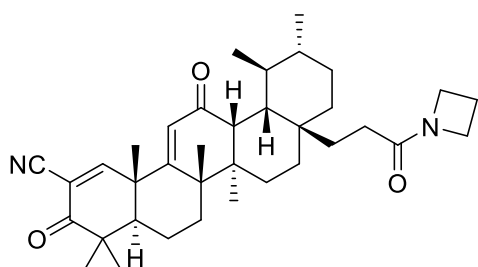
15



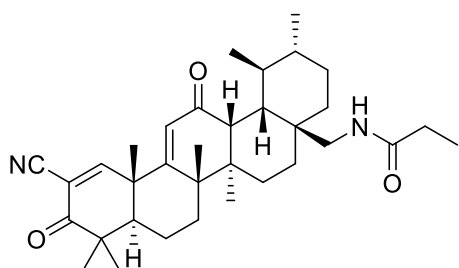
20



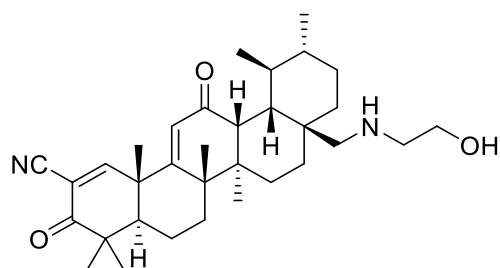
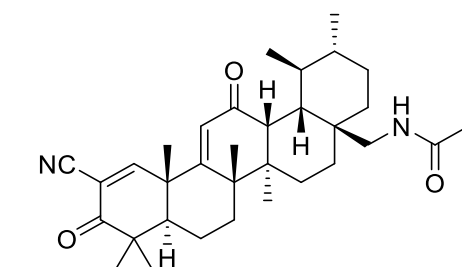
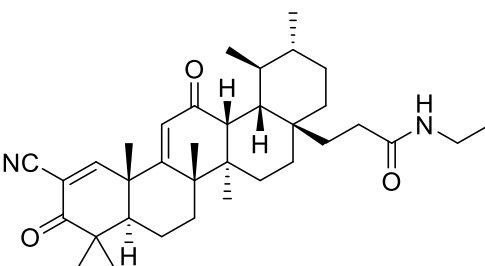
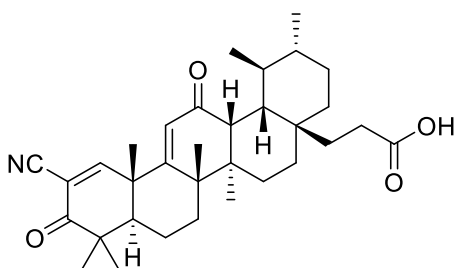
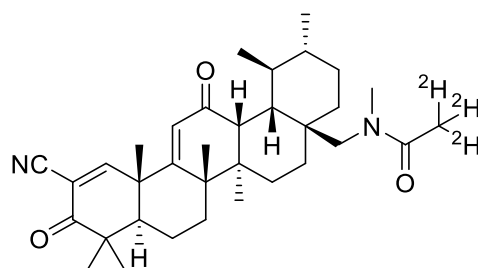
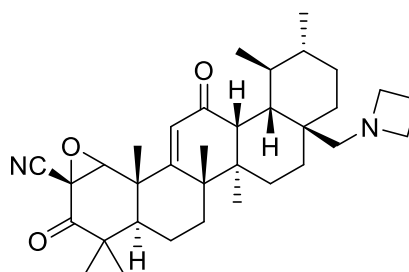
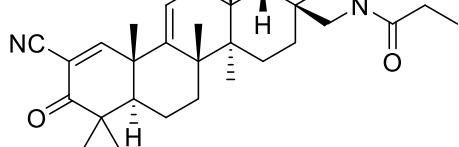
25

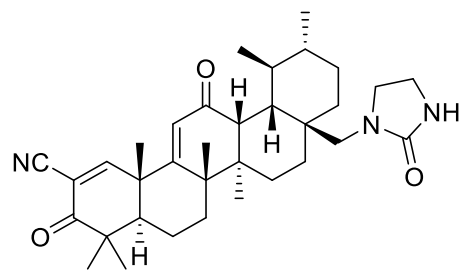
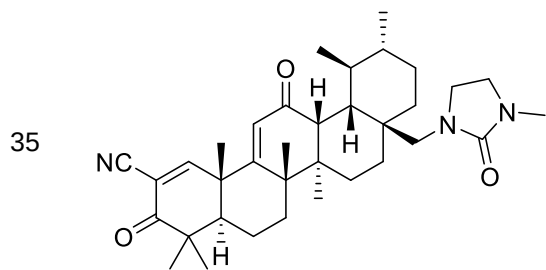
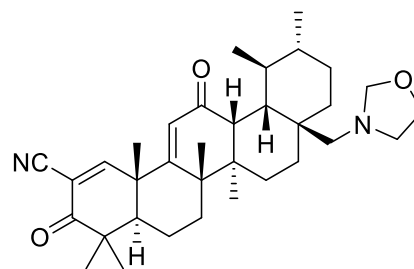
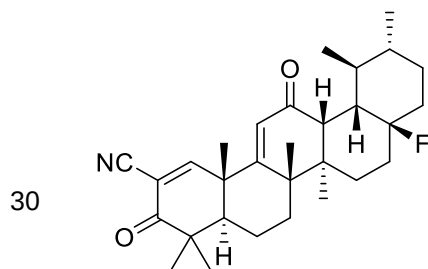
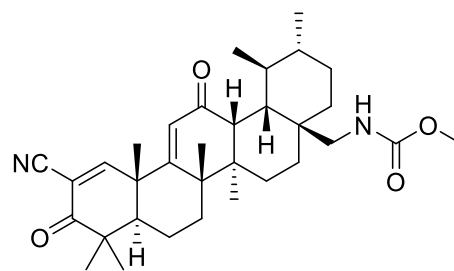
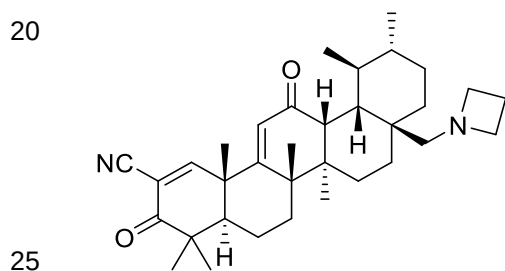
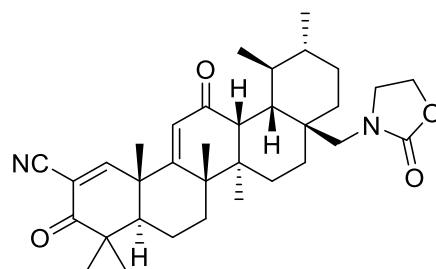
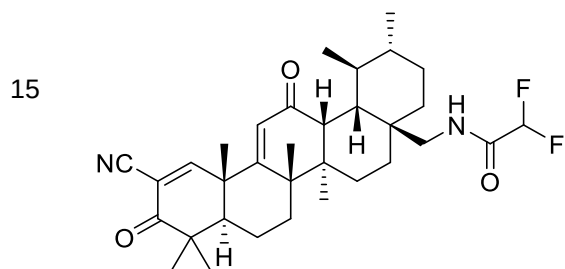
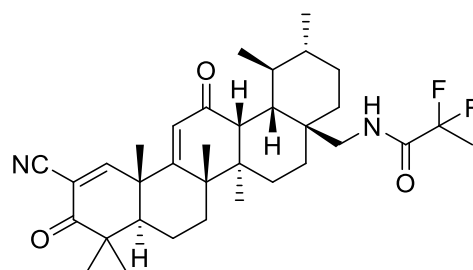
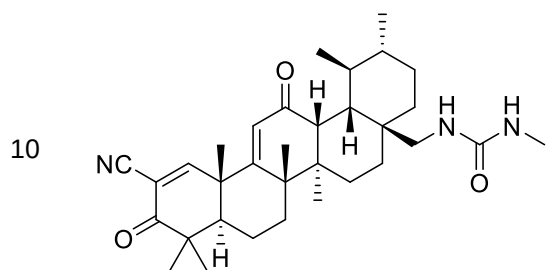
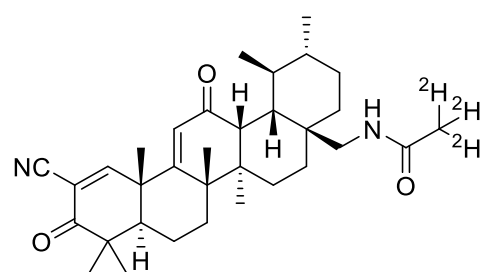
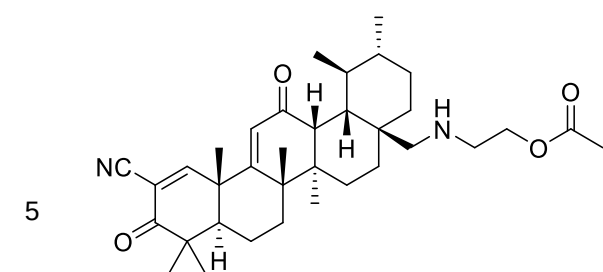


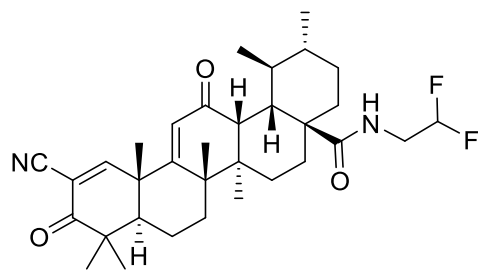
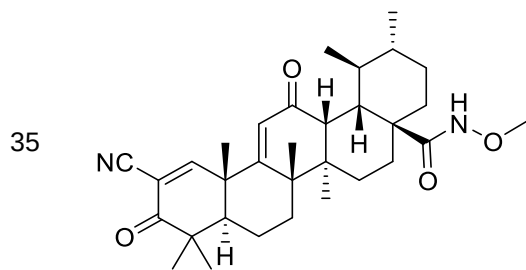
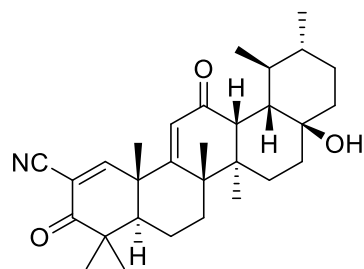
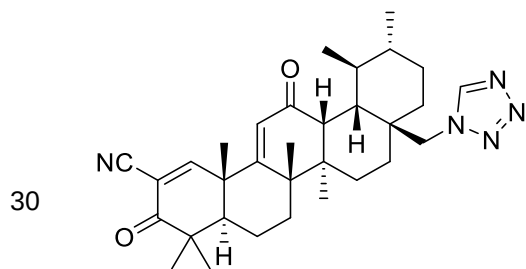
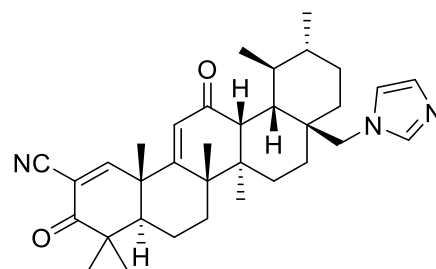
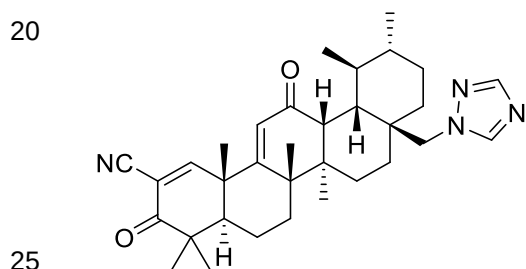
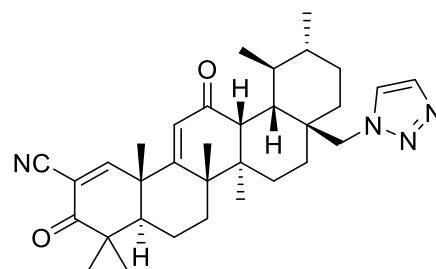
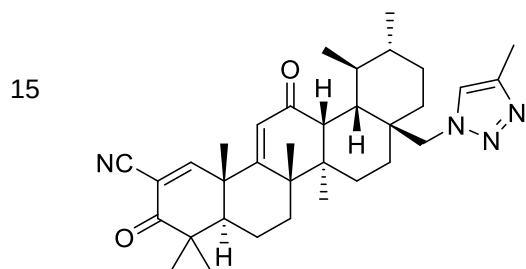
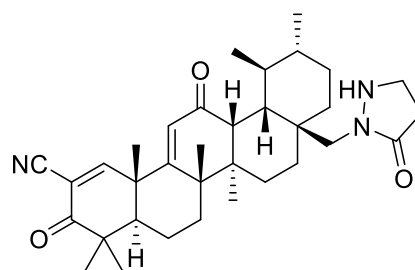
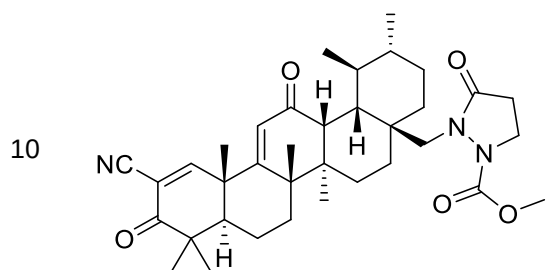
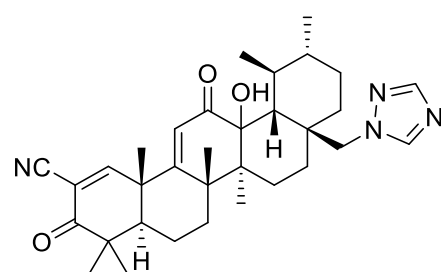
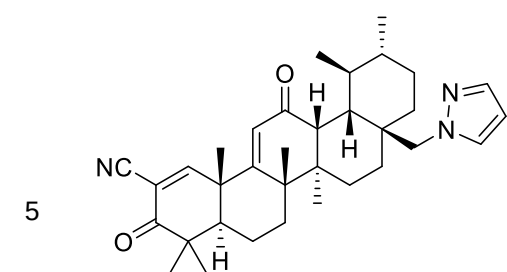
30

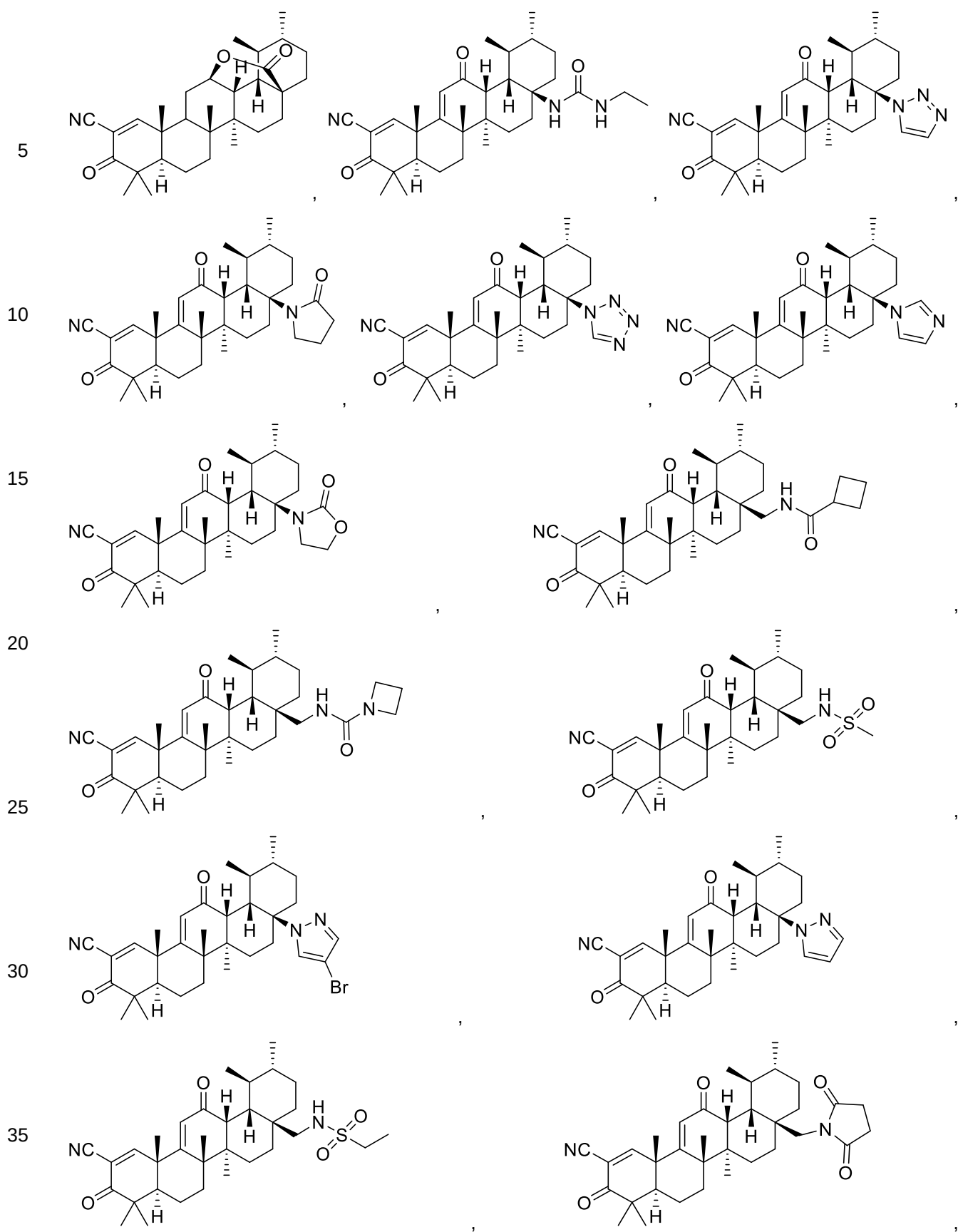


35

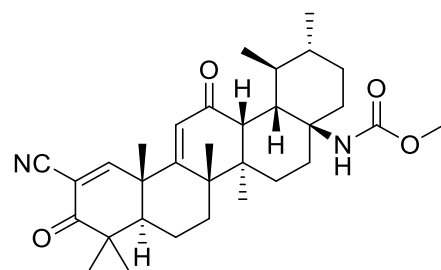
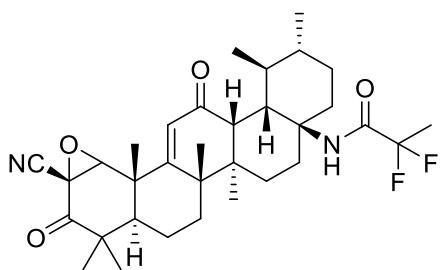




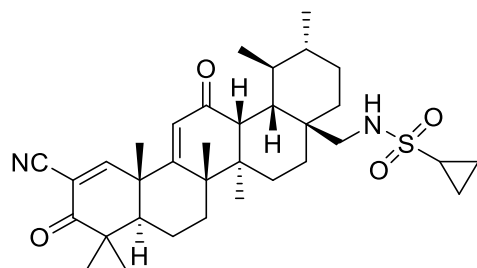
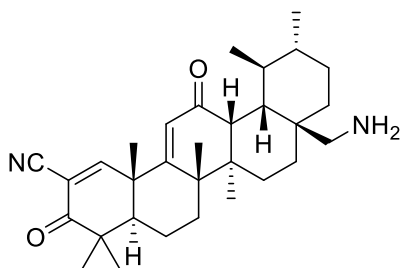




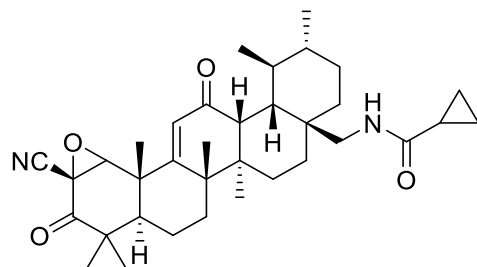
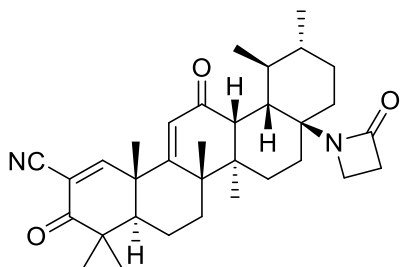
5



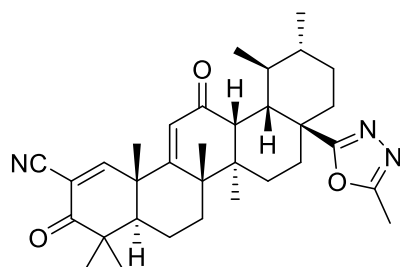
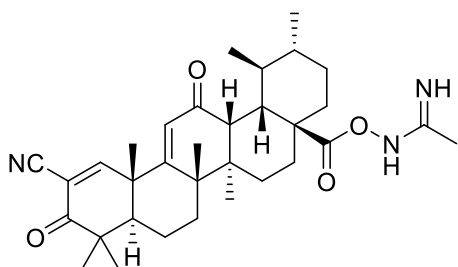
10



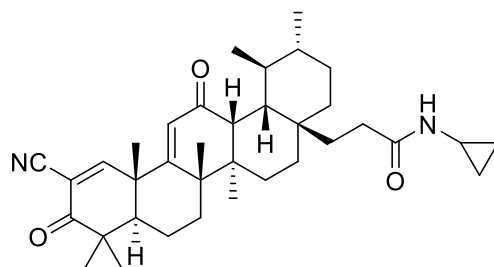
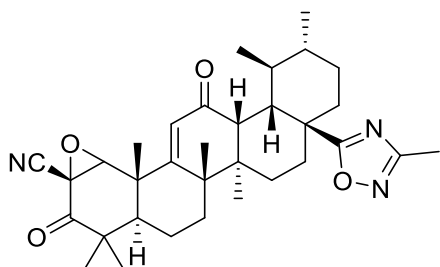
15



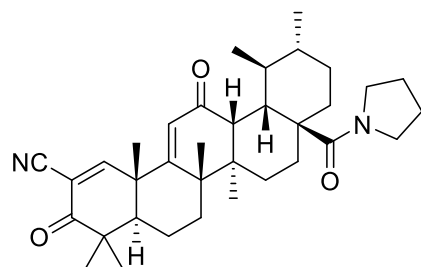
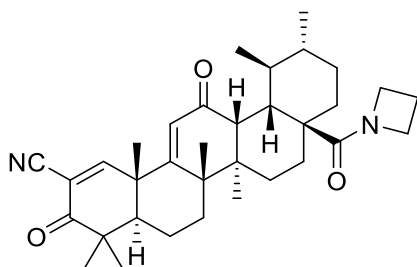
20



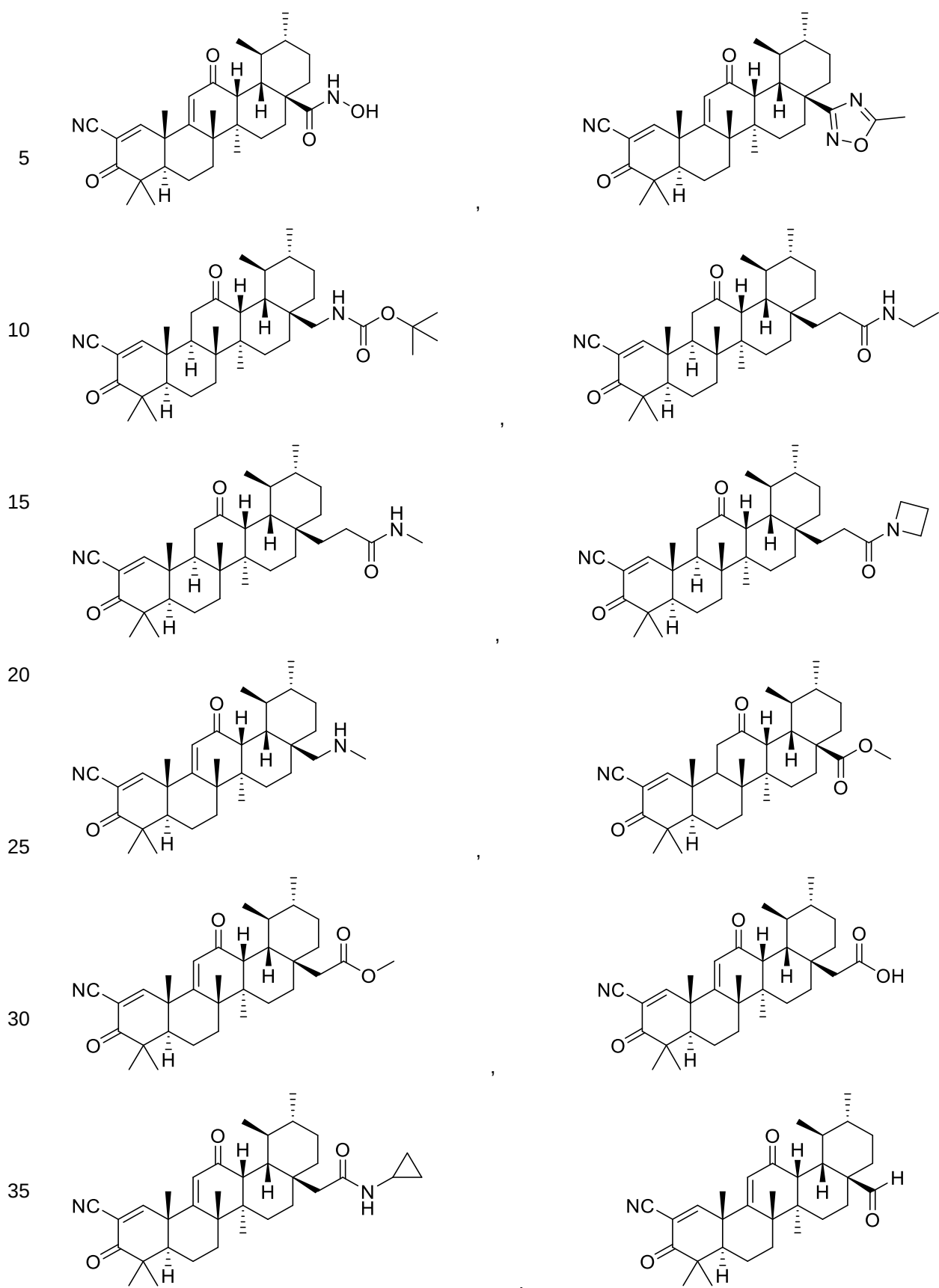
25

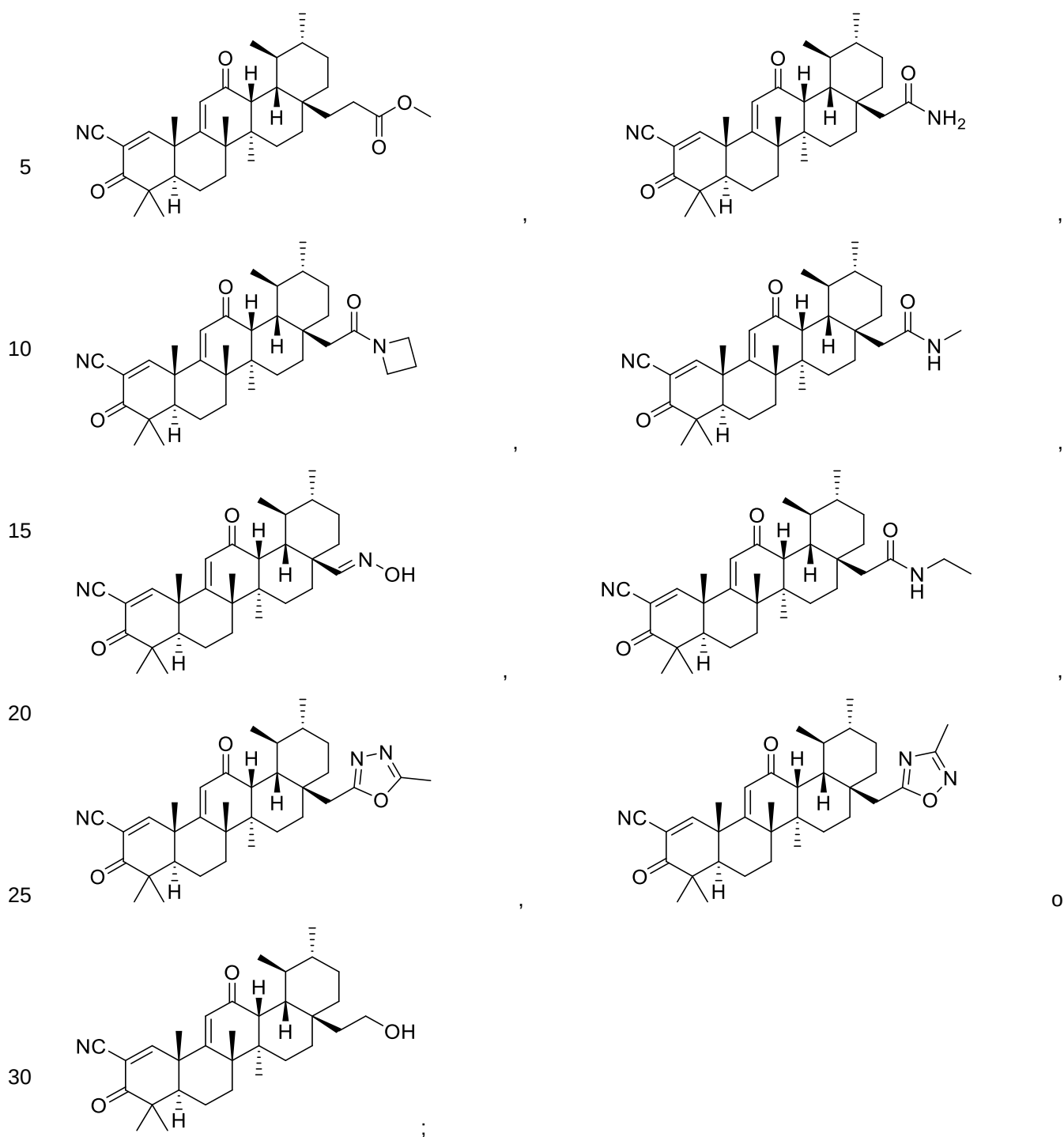


30



35

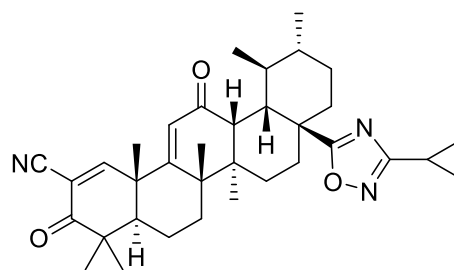
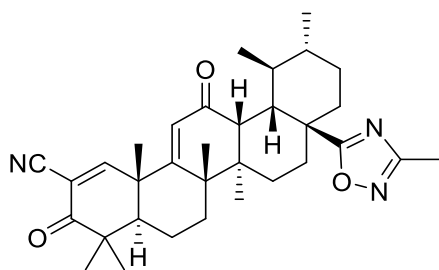




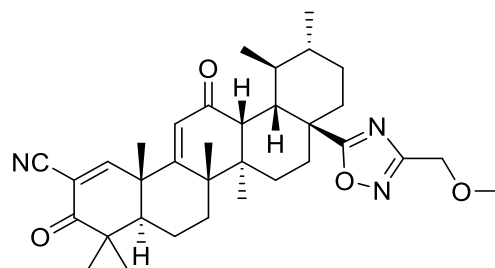
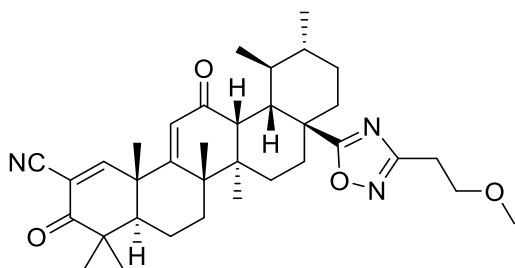
o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En formas de realización adicionales, el compuesto se define adicionalmente como:

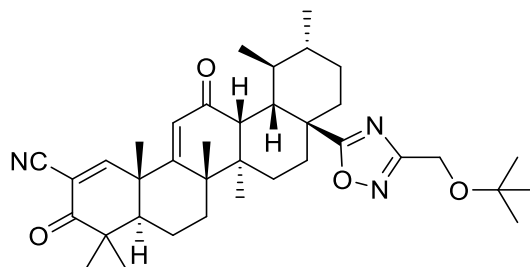
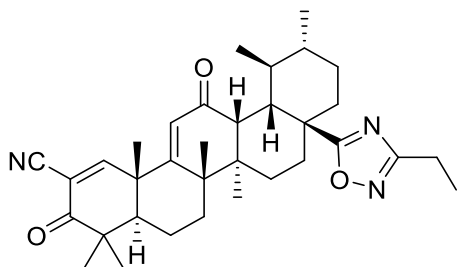
5



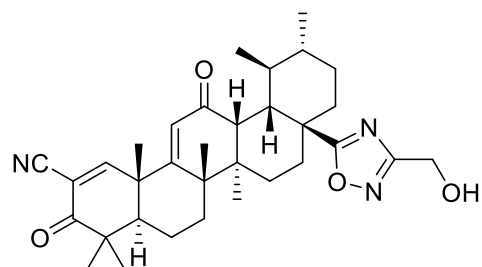
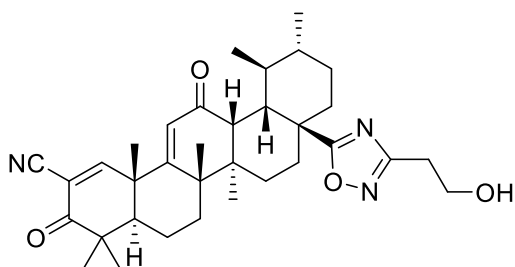
10



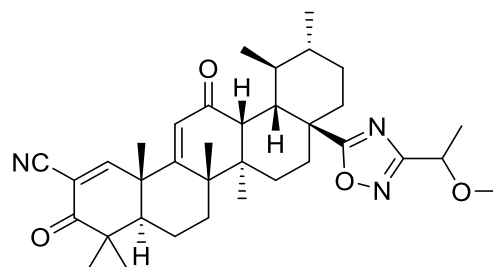
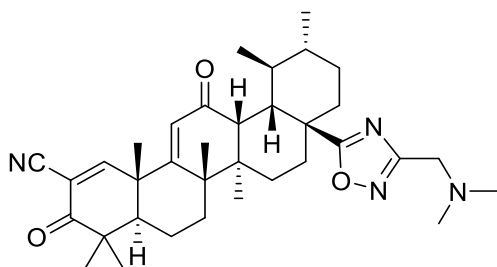
15



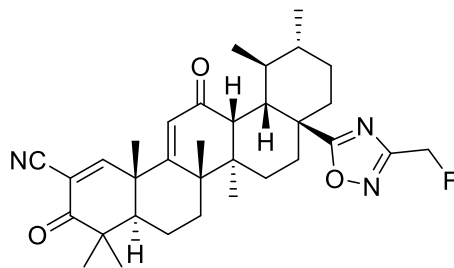
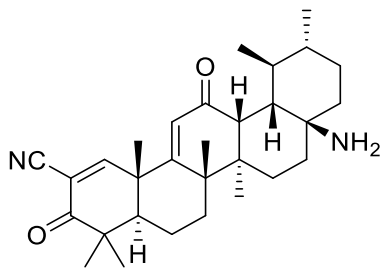
20



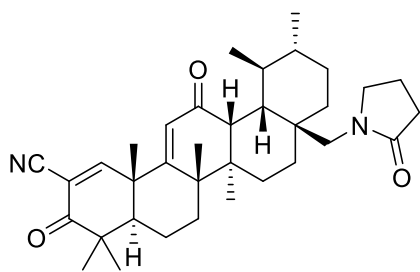
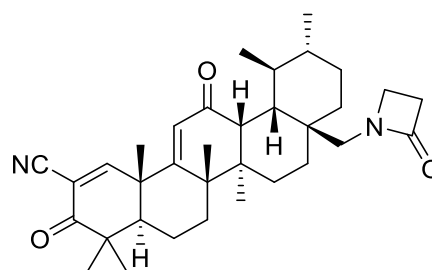
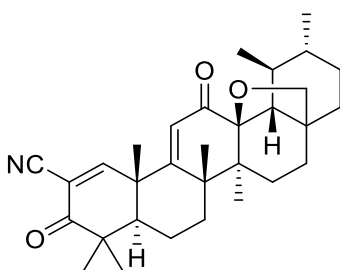
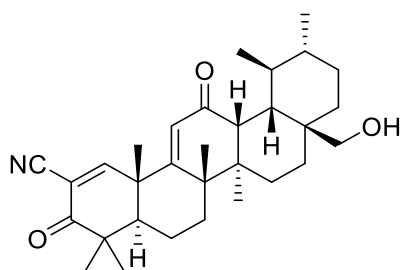
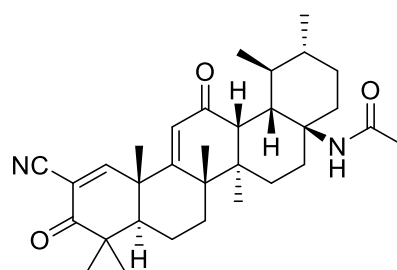
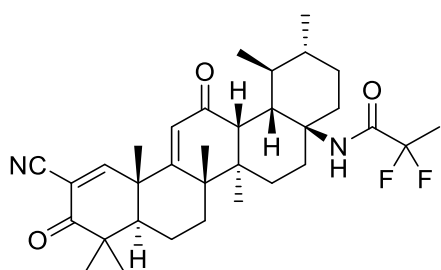
25



30

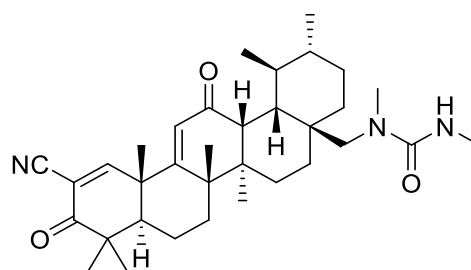
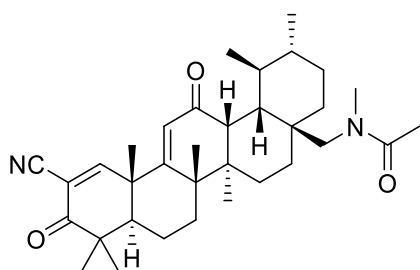
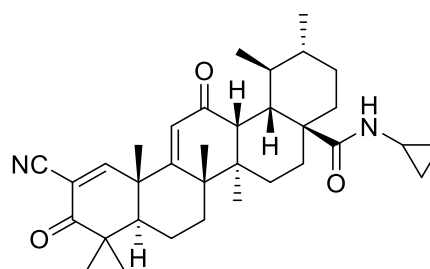
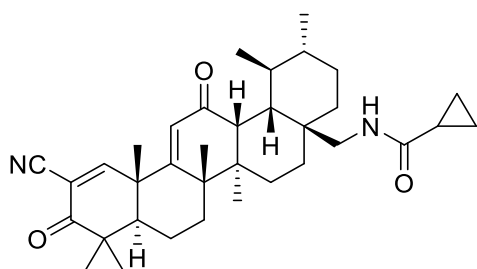


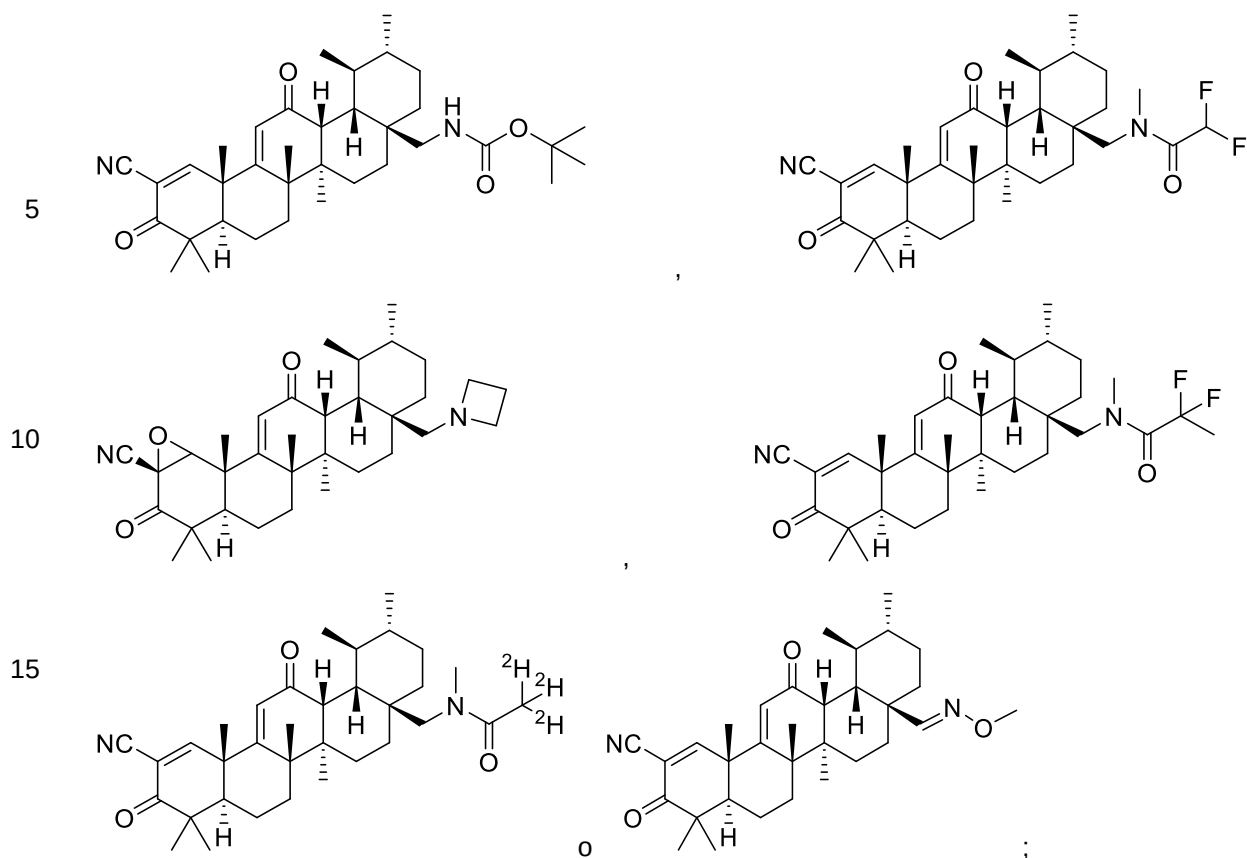
35



o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En formas de realización adicionales, el compuesto se define adicionalmente como:





o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En algunas formas de realización, el compuesto se define adicionalmente como:

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(ter-butoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-((dimetilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(1-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-amino-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(fluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-2,2-difluoropropanamida;

N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)acetamida;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(hidroximetil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aR,6bS,11R,12S,12aR,12bS,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,11,12,12a,13,14b-tetradecahidro-3H,9H-12b,8a-(epoximetano)pice-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2-oxoazetidin-1-il)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo; o

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)ciclopropancarboxamida;

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-N-ciclopropil-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-carboxamida;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-hidroxi-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-

- dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-fluoro-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-
- 5 dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
- 10 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-N-metilacetamida;
 1-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
- dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-1,3-dimetilurea;
 ter-butil (((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-
- 10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)carbamato;
 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
- 15 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)acetamida;
 1-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
- dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-3-metilurea;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-imidazol-1-il)metil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-
- heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
- carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-tetrazol-1-il)metil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-
- heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
- carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-
- 20 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-
- octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2-
- oxooxazolidin-3-il)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
- 25 carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-pirazol-1-il)metil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-
- heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
- carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-
- 30 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-
- octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-((3-metil-2-
- oxoimidazolidin-1-il)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-
- octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(((2-hidroxietil)amino)metil)-
- 35 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-
- octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-(oxazolidin-3-

ilmetil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-((4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

- 5 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(azetidin-1-ilmetil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)acetamida-2,2,2-d3;
- 10 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)propionamida;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((5-oxopirazolidin-1-il)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
- 15 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-2,2-difluoropropanamida;
 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-2,2-
- 20 difluoroacetamida;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
- 25 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-2,2-difluoro-N-metilacetamida;
 acetato de 2-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)amino)etilo;
- 30 (3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-7a-(azetidin-1-ilmetil)-3,3,5a,5b,10,11,13b-heptametil-2,12-dioxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-octadecahidropicen[1,2-b]oxireno-1a(2H)-carbonitrilo;
 metil (((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)carbamato;
- 35 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-2,2-difluoro-N-metilpropanamida;
 N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-

dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-N-metilacetamida-d3;

(4aR,6aR,6bS,8aS,11R,12S,12aR,14bS)-8a-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-12b-hidroxi-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

metil 2-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)-3-oxopirazolidina-1-carboxilato;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((E)-(metoxiimino)metil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-N-metoxi-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-carboxamida;

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-N-(2,2-difluoroetil)-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-carboxamida;

(4aR,6aR,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,13R,14bR)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,16-dioxo-4,4a,5,6,6a,6b,7,8,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-octadecahidro-3H-13,8a-(epoximetano)picen-2-carbonitrilo;

1-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-3-etilurea;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(2-oxopirrolidin-1-il)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(1H-tetrazol-1-il)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(1H-imidazol-1-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(2-oxooxazolidin-3-il)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)ciclobutancarboxamida;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)azetidina-1-

carboxamida;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)metansulfonamida;
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(1H-pirazol-1-il)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)etansulfonamida;
(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

N-((1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-1a-ciano-3,3,5a,5b,10,11,13b-heptametil-2,12-dioxo-1a,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-octadecahidropicen[1,2-b]oxiren-7a(2H)-il)-2,2-difluoropropanamida;

metil ((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)carbamato;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(aminometil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)metil)ciclopropanosulfonamida;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-(2-oxoazetidin-1-il)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

N-(((1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-1a-ciano-3,3,5a,5b,10,11,13b-heptametil-2,12-dioxo-1a,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-octadecahidropicen[1,2-b]oxiren-7a(2H)-il)metil)ciclopropancarboxamida;

N-(((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a-carbonil)oxi)acetimidamida;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

ácido 3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)propanoico;

3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-N-metilpropanamida;

- 3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-N-etilpropanamida;
 (4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(azetidina-1-il)-3-oxopropil)-
 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-
 5 octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (1aR,3aR,5aS,5bR,7aS,10R,11S,11aS,11bR,13bS)-3,3,5a,5b,10,11,13b-heptametil-7a-(3-metil-
 1,2,4-oxadiazol-5-il)-2,12-dioxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13b,13c-
 octadecahidropicen[1,2-b]oxireno-1a(2H)-carbonitrilo;
 3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
 10 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-N-
 ciclopropilpropanamida;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(azetidina-1-carbonil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-
 heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
 carbonitrilo;
 15 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-
 (pirrolidina-1-carbonil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
 carbonitrilo;
 (1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-N-hidroxi-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-
 10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-carboxamida;
 20 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-(5-metil-1,2,4-
 oxadiazol-3-il)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
 carbonitrilo;
 ter-butil (((1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-
 10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a(2H)-
 25 il)metil)carbamato;
 3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a(2H)-il)-N-
 etilpropanamida;
 3-((1S,2R,4aR,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
 30 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a(2H)-il)-N-
 metilpropanamida;
 (4aR,6aR,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bR)-8a-(3-(azetidina-1-il)-3-oxopropil)-
 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-
 icosahidropicen-2-carbonitrilo;
 35 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-
 ((metilamino)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
 carbonitrilo;
 metil (1S,2R,4aS,6aR,6bR,8aR,12aR,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-

- dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-octadecahidropicen-4a(2H)-carboxilato;
 metil 2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-
 10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)acetato;
 ácido 2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-
 5 10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)acético;
 2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-N-ciclopropilacetamida;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-formil-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-
 dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 10 metil 3-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-
 10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)propanoato;
 2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)acetamida;
 (4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-(azetidina-1-il)-2-oxoetil)-
 15 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-
 octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-N-metilacetamida;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-((E)-(hidroxiimino)metil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-
 20 heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
 carbonitrilo
 2-((1S,2R,4aR,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-
 dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-N-etilacetamida
 (4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-((5-metil-1,3,4-
 25 oxadiazol-2-il)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
 carbonitrilo
 (4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-((3-metil-1,2,4-
 oxadiazol-5-il)metil)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
 carbonitrilo
 30 (4aR,6aS,6bR,8aR,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(2-hidroxietil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-
 3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo
 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.
 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.
 En algunas formas de realización, el compuesto se define adicionalmente como:
 35 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-8a-(3-metil-1,2,4-
 oxadiazol-5-il)-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-
 carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-

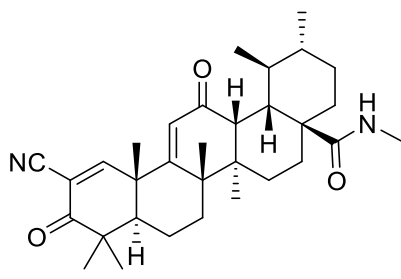
- 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-
- 5 octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
- 10 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(ter-butoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
- 15 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
- 20 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-((dimetilamino)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(1-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
- 25 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-amino-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(3-(fluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-
- 30 4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;
 N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)-2,2-difluoropropanamida;
- 35 N-((1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-il)acetamida;
 (4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-8a-(hidroximetil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2-oxoazetidin-1-il)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo; o

(4aR,6aS,6bR,8aS,11R,12S,12aS,12bR,14bS)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-3,13-dioxo-8a-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-2-carbonitrilo;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En una forma de realización, el compuesto se define adicionalmente como:



o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En una forma de realización adicional, el compuesto se define adicionalmente como:

(1S,2R,4aS,6aR,6bS,8aR,12aS,14aR,14bS)-11-ciano-N,1,2,6a,6b,9,9,12a-octametil-10,14-dioxo-1,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-hexadecahidropicen-4a(2H)-carboxamida

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden:

- (A) un compuesto de la presente divulgación; y
- (B) un excipiente.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración por vía oral, intraadiposal, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosa, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones lipídicas, mediante un catéter, mediante un lavado, mediante infusión continua, mediante infusión, mediante inhalación, mediante inyección, mediante administración local o mediante perfusión localizada. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración oral. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración mediante inyección. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración intraarterial, administración intramuscular, administración intraperitoneal o administración intravenosa. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración por vía tópica. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para la administración por vía tópica a la piel o al ojo. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se formula como una dosis unitaria.

En aun otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de la presente divulgación. En algunas formas de realización, el paciente es un mamífero, tal como un ser humano. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una afección asociada con la inflamación y/o el estrés oxidativo. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es cáncer. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad cardiovascular, tal como aterosclerosis. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad autoinmunitaria, tal como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, el lupus o la psoriasis. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad neurodegenerativa, tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Huntington. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad renal crónica, diabetes, mucositis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis, sepsis, lesión por isquemia-reperfusión (incluso las complicaciones de la anemia de células falciformes), influenza, osteoartritis, osteoporosis, pancreatitis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática, esclerosis múltiple, distrofia muscular, caquexia o enfermedad de injerto contra huésped. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad ocular, tal como uveítis, glaucoma, degeneración macular o retinopatía. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es neuropsiquiátrico, tal como esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, trastorno de estrés postraumático, trastorno por déficit de atención, autismo o anorexia nerviosa. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno se asocia con disfunción mitocondrial, tal como la ataxia de Friedreich. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es el dolor crónico. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es el dolor neuropático.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para inhibir la producción de óxido nítrico que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de un compuesto o una composición de la presente divulgación suficiente para provocar la inhibición de la producción de óxido nítrico inducida por IFN- γ en una o más células del paciente.

Otros objetos, características y ventajas de la presente divulgación se volverán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican formas de realización específicas de la invención, se proporcionan solo a modo ilustrativo, ya que las personas del oficio de nivel medio se percatarán de diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención a partir de la presente descripción detallada. Se debe tener en cuenta que el hecho de que un compuesto en particular se adscriba a una fórmula genérica en particular no significa que no pueda pertenecer también a otra fórmula genérica.

DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN ILUSTRATIVAS

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

I. COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

Los compuestos de la presente invención (también denominados "derivados triterpenoides sintéticos", "compuestos de la presente divulgación" o "compuestos divulgados en la presente") se muestran, por ejemplo, anteriormente, en la sección de resumen de la invención, en la tabla a continuación, en la sección de Ejemplos y en las reivindicaciones a continuación. Pueden elaborarse mediante el uso de los métodos sintéticos descritos en la sección de Ejemplos. Estos métodos pueden modificarse y optimizarse adicionalmente mediante el uso de los principios y las técnicas de la química orgánica aplicados por una persona del oficio de nivel medio. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, (2013), que se incorpora en la presente por referencia. Además, los métodos sintéticos pueden modificarse y optimizarse adicionalmente para la producción preparatoria, piloto o a gran escala, ya sea por lotes o continua, mediante el uso de los principios y las técnicas de la química de procesos, tal como los aplica una persona del oficio de nivel medio. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists* (2012), que se incorpora en la presente por referencia.

Tabla 1: Ejemplos de derivados sintéticos de ácido ursólico proporcionados en la presente

ID	Fórmula estructural
T1	
T2	
T3	
T4	
T5	

ID	Fórmula estructural
T6	
T7	
T8	
T9	
T10	
T11	

101520

25

3035

ID	Fórmula estructural
5 T23	
10 T24	
15 T25	
20 T26	
25 T27	
30 T28	

ID	Fórmula estructural
T29	
T30	
T31	
T32	
T33	
T34	

ID	Fórmula estructural
5 T35	
10 T36	
15 T37	
20 T38	
25 T39	
30 T40	

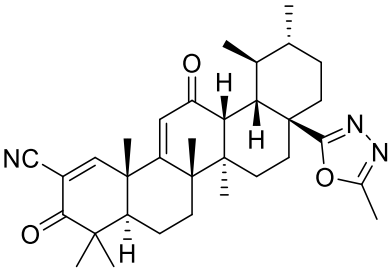
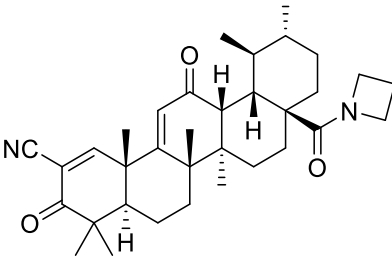
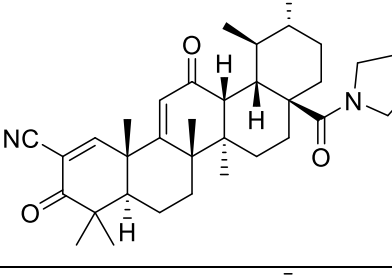
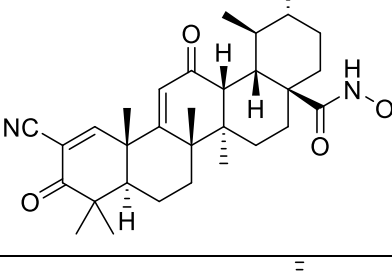
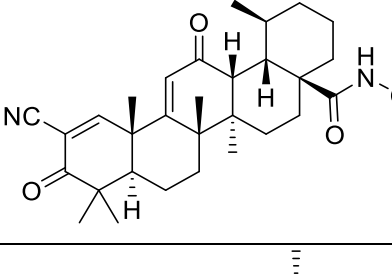
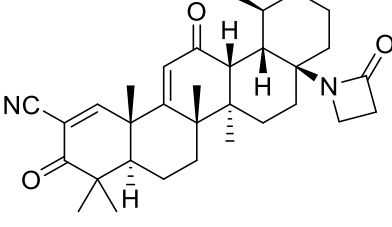
ID	Fórmula estructural
T41	
T42	
T43	
T44	
T45	
T46	

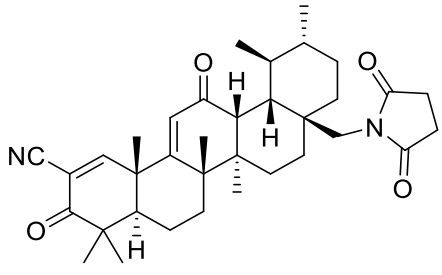
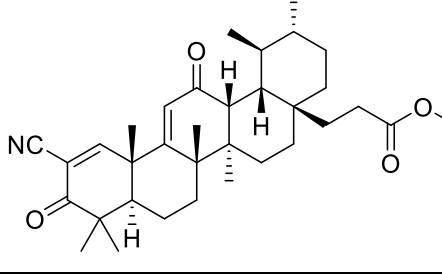
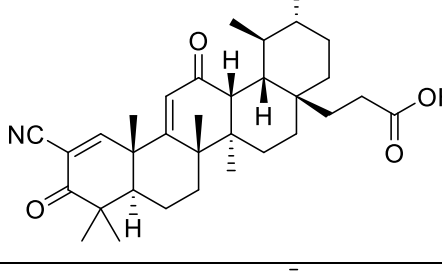
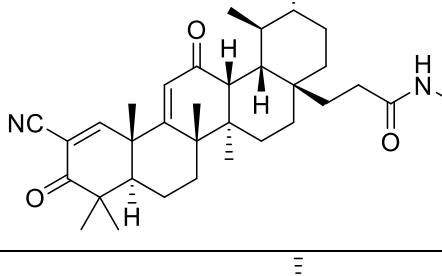
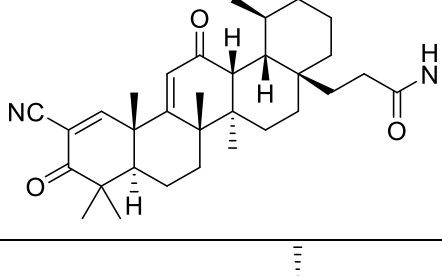
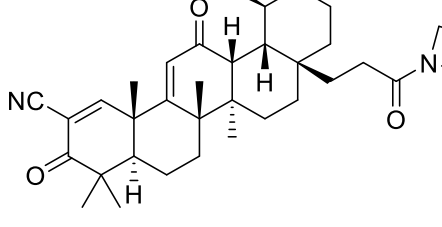
ID	Fórmula estructural
5 T47	
10 T48	
15 T49	
20 T50	
25 T51	
30 T52	

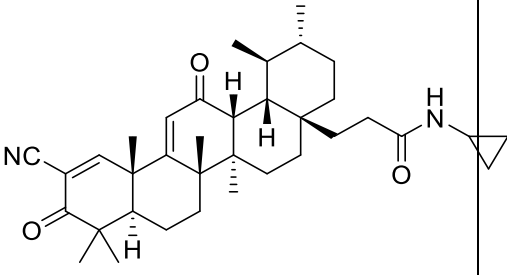
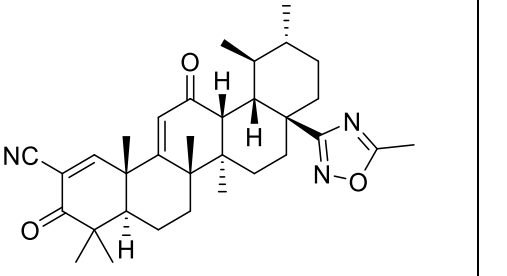
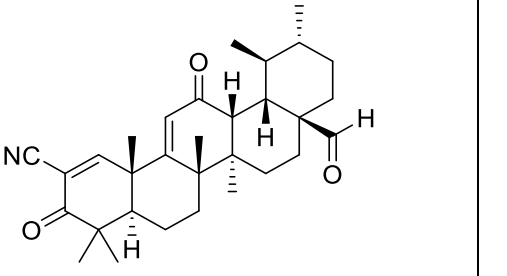
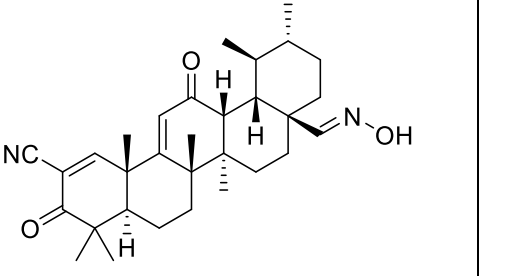
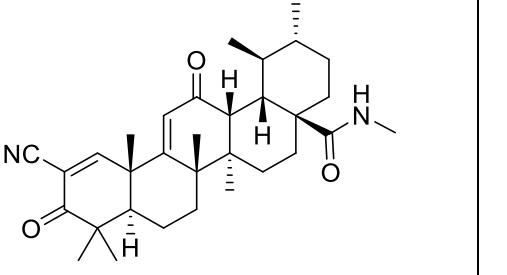
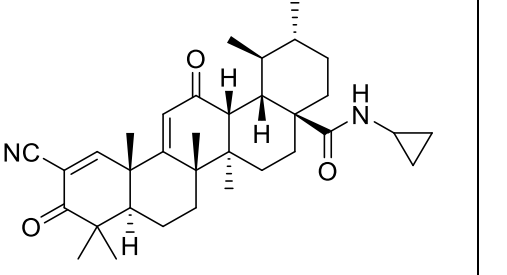
ID	Fórmula estructural
T53	
T54	
T55	
T56	
T57	
T58	

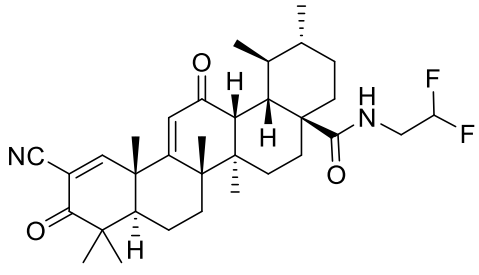
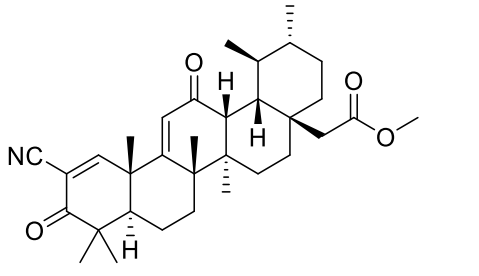
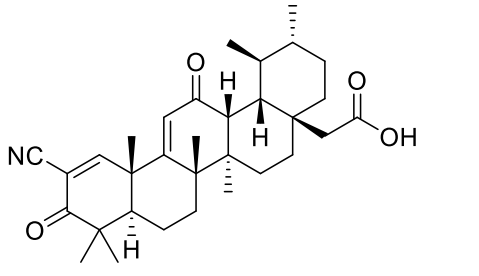
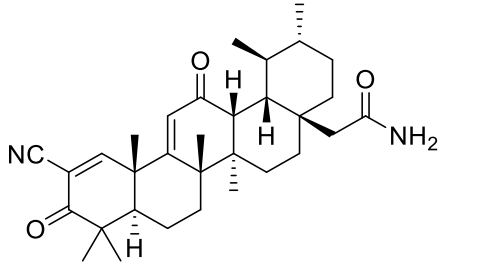
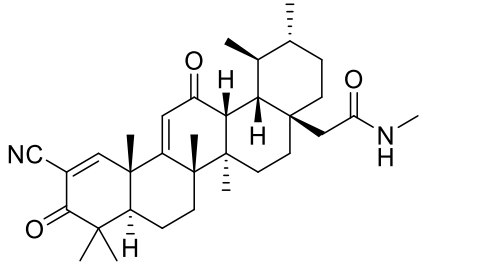
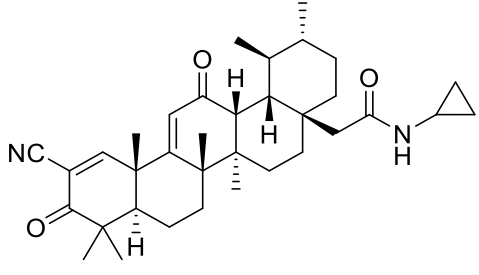
ID	Fórmula estructural
T59	
T60	
T61	
T62	
T63	

ID	Fórmula estructural
T64	
T65	
T66	
T67	
T68	

ID	Fórmula estructural
5 T69	
10 T70	
15 T71	
20 T72	
25 T73	
30 T74	

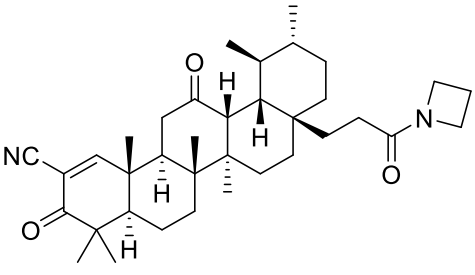
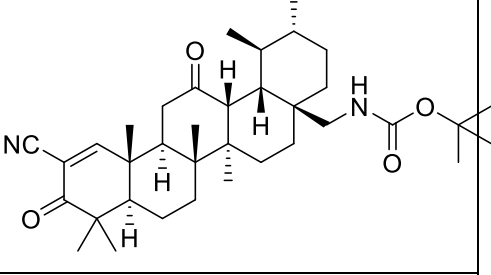
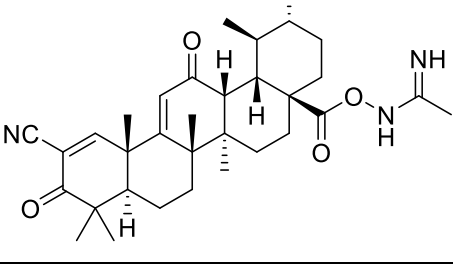
ID	Fórmula estructural
T75	
T76	
T77	
T78	
T79	
T80	

ID	Fórmula estructural
5 T81	
10 T82	
15 T83	
20 T84	
25 T85	
30 T86	

ID	Fórmula estructural
T87	
T88	
T89	
T90	
T91	
T92	

ID	Fórmula estructural
T93	
T94	
T95	
T96	
T97	
T98	

ID	Fórmula estructural
T99	
T100	
T101	
T102	
T103	
T104	

ID	Fórmula estructural
T10 5	
T10 6	
T10 7	

Todos los compuestos de la presente invención pueden usarse en algunas formas de realización para la prevención y el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos analizados en la presente o de otro modo. En algunas formas de realización, uno o más de los compuestos caracterizados o ejemplificados en la presente como un intermediario, un metabolito y/o un profármaco también pueden ser
5 útiles para la prevención y el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos. A menos que se establezca explícitamente lo contrario, todos los compuestos de la presente invención se consideran "compuestos activos" y "compuestos terapéuticos" que se contemplan para su uso como ingredientes farmacéuticos activos (API). La idoneidad real para uso humano o veterinario generalmente se determina mediante una combinación de protocolos de ensayos clínicos y procedimientos regulatorios, tales como los
10 administrados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). En los Estados Unidos, la FDA es responsable de proteger la salud pública al garantizar la seguridad, la eficacia y la calidad de los medicamentos, vacunas y otros productos biológicos y dispositivos médicos humanos y veterinarios.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen la ventaja, ya sea que se comparen *in vivo*, *ex vivo* y/o *in vitro*, de que pueden ser más eficaces, menos tóxicos, de acción
15 más prolongada, más potentes, producen menos efectos secundarios, pueden absorberse más fácilmente, ser metabólicamente más estables, ser más lipofílicos, ser más hidrofílicos, tener una mejor farmacodinámica y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor eliminación) que los compuestos conocidos en el estado de la técnica, ya sea para su uso en las indicaciones analizadas en la presente o de otra manera. En algunas formas de realización, los compuestos
20 de la presente invención tienen la ventaja de que tienen propiedades farmacológicas, físicas y/o químicas útiles sobre los compuestos del estado de la técnica anterior.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono, azufre o fósforo asimétricamente sustituidos y pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, se incluyen todas las formas quirales, diastereoisómeras, racémicas, epímeras y todas las formas
25 isoméricas geométricas de una fórmula química, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Los compuestos pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros y diastereómeros individuales. En algunas formas de realización, se obtiene un único diastereoisómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la configuración *S* o *R*. En algunas formas de
30 realización, los presentes compuestos pueden contener dos o más átomos que tienen una orientación estereoquímica definida.

Las fórmulas químicas usadas para representar los compuestos de la presente invención por lo general mostrarán solo uno de posiblemente varios tautómeros diferentes. Por ejemplo, se sabe que existen muchos tipos de grupos cetona en equilibrio con los grupos enol correspondientes. De manera
35 similar, existen muchos tipos de grupos imina en equilibrio con grupos enamina. Independientemente de qué tautómero se muestre para un compuesto dado, e independientemente de cuál sea el más predominante, se incluyen todos los tautómeros de una fórmula química dada.

Además, se pretende que los átomos que forman los compuestos de la presente invención incluyan

todas las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, como se usan en la presente, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

5 En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención funcionan como profármacos o pueden derivatizarse para funcionar como profármacos. Dado que se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, elaboración, etc.), los compuestos empleados en algunos métodos de la invención pueden, si se desea, administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la invención contempla
10 profármacos de compuestos de la presente invención así como métodos para administrar profármacos. Los profármacos de los compuestos empleados en la invención pueden prepararse al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, en el compuesto de origen. En consecuencia, los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos descritos en la presente en los que un grupo hidroxilo, amino o carboxilo está unido
15 a cualquier grupo que, cuando el profármaco se administra a un paciente, se escinde para formar un ácido hidroxilo, amino o carboxílico, respectivamente.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención existen en forma de sal o no salina. Con respecto a las formas de sal, en algunas formas de realización, el anión o catión particular que forma parte de cualquier forma de sal de un compuesto proporcionado en la presente no es
20 fundamental, siempre que la sal, en su totalidad, sea aceptable desde el punto de vista farmacológico. Se presentan ejemplos adicionales de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y sus métodos de preparación y uso en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), que se incorpora en la presente por referencia.

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los
25 que se los hace reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Cuando el solvente es agua, el complejo se conoce como "hidrato". También se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden existir en más de una forma sólida, incluso formas cristalinas y amorfas. Todas las formas sólidas de los compuestos proporcionados en la presente, incluso los solvatos de estos, están dentro del alcance de la presente invención.

30 II. Actividad biológica

La expresión anormal o excesiva de iNOS se ha implicado en la patogénesis de muchos procesos patológicos. Por ejemplo, está claro que el NO es un potente mutágeno (Tamir y Tannebaum, 1996) y que el óxido nítrico también puede activar COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Además, hay un aumento marcado en iNOS en tumores de colon de rata inducidos por el carcinógeno azoximetano (Takahashi *et al.*, 1997).
35 Se ha demostrado que una serie de análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son potentes inhibidores de los procesos inflamatorios celulares, tal como la inducción por IFN- γ de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos de ratón. Ver Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b) y Honda *et al.* (2002), que se incorporan en la presente por referencia. 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 las Tablas 2 y 3 del Ejemplo 2. Los detalles sobre este ensayo también se proporcionan en el Ejemplo 2. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos inducida por exposición a γ -interferón.

Nrf2 es un factor de transcripción que regula genes citoprotectores que contienen un elemento de respuesta antioxidante (ARE) en sus promotores (Wu *et al*, 2006). La medición de la actividad de luciferasa dependiente de ARE permite la evaluación cuantitativa de la inducción de Nrf2. La línea celular indicada AREc32 se utilizó previamente en estudios que caracterizan diferentes activadores de Nrf2 (Dinkova-Kostova y Wang, 2011; Roubalová *et al.*, 2016; Roubalová *et al*, 2017; Wu *et al*, 2012). Los resultados del ensayo para la supresión de la actividad de luciferasa dependiente de ARE se muestran para varios de los compuestos de la presente invención en las Tablas 2 y 3 del Ejemplo 2. Los detalles sobre este ensayo también se proporcionan en el Ejemplo 2. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para activar las vías antioxidantes/antiinflamatorias Nrf2 en células, tejidos y pacientes que lo necesiten.

III. Enfermedades asociadas a la inflamación y/o el estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que proporciona resistencia a los organismos infecciosos o parásitos y la reparación del tejido dañado. La inflamación se caracteriza comúnmente por vasodilatación localizada, enrojecimiento, hinchazón y dolor, reclutamiento de leucocitos en el sitio de la infección o lesión, producción de citocinas inflamatorias tales como TNF- α e IL-1, y producción de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno tales como peróxido de hidrógeno, superóxido y peroxinitrito. En etapas posteriores de la inflamación, se pueden presentar el remodelado de tejidos, la angiogénesis y la formación de cicatrices (fibrosis) como parte del proceso de cicatrización de heridas. En circunstancias normales, la respuesta inflamatoria es regulada y temporal y se resuelve de manera organizada una vez que la infección o lesión se trató adecuadamente. Sin embargo, la inflamación aguda puede volverse excesiva y potencialmente mortal si fallan los mecanismos reguladores. Alternativamente, la inflamación puede volverse crónica y provocar daño en el tejido acumulativo o complicaciones sistémicas. En función al menos de la evidencia presentada en la presente, los compuestos de esta invención pueden usarse en el tratamiento o la prevención de la inflamación o enfermedades o trastornos asociados con la inflamación o el estrés oxidativo.

Muchas enfermedades humanas graves e intratables implican la desregulación de los procesos inflamatorios, que incluyen enfermedades como el cáncer, la aterosclerosis y la diabetes, que tradicionalmente no se consideraban afecciones inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación de tumores, la progresión, la metástasis y la resistencia al tratamiento. La aterosclerosis, vista durante mucho tiempo como un trastorno del metabolismo de los lípidos, ahora se entiende principalmente como una afección inflamatoria, en la que los macrófagos activados desempeñan una función importante en la formación y eventual ruptura de las placas ateroscleróticas. También se ha demostrado que la activación de las vías de señalización inflamatorias

desempeña una función en el desarrollo de la resistencia a la insulina, así como en el daño de los tejidos periféricos asociado con la hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno, tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito, es una característica distintiva de las afecciones inflamatorias. Se informó evidencia de producción desregulada de peroxinitrito en una amplia variedad de enfermedades. (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007). En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para reducir la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno.

Las enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, el lupus, la psoriasis y la esclerosis múltiple implican una activación inadecuada y crónica de los procesos inflamatorios en los tejidos afectados, que surgen de la disfunción de los mecanismos de respuesta y reconocimiento propios y ajenos en el sistema inmunitario. En enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer y el Parkinson, el daño neural se correlaciona con la activación de la microglía y niveles elevados de proteínas proinflamatorias tales como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para reducir o prevenir niveles elevados de proteínas proinflamatorias. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar una o más enfermedades autoinmunitarias en pacientes que lo necesiten.

La insuficiencia orgánica crónica, tal como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, está estrechamente relacionada con la presencia de estrés oxidativo crónico e inflamación, lo que conduce al desarrollo de fibrosis y eventual pérdida de la función orgánica. El estrés oxidativo en las células endoteliales vasculares, que recubren los vasos sanguíneos principales y menores, puede provocar disfunción endotelial y se cree que es un factor importante que contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares sistémicas, complicaciones de la diabetes, enfermedad renal crónica y otras formas de insuficiencia orgánica, y una serie de otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento, incluso las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y la retina. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para reducir o prevenir el estrés oxidativo y/o la inflamación. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir el fallo orgánico crónico en pacientes que lo necesiten.

Muchos otros trastornos implican estrés oxidativo e inflamación en los tejidos afectados, que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias de la piel; mucositis relacionada con radioterapia y quimioterapia; enfermedades oculares tales como uveítis, glaucoma, degeneración macular y diversas formas de retinopatía; fracaso y rechazo del trasplante; lesión por isquemia-reperfusión; dolor crónico; condiciones degenerativas de los huesos y articulaciones, incluso osteoartritis y osteoporosis; asma y fibrosis quística; trastornos convulsivos; y afecciones neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastornos por déficit de atención, trastornos del espectro autista y trastornos alimentarios tales como la anorexia nerviosa. Se cree que la desregulación de las vías de señalización inflamatorias es un factor importante en la patología de las enfermedades de desgaste muscular, que incluye la distrofia muscular y diversas formas de caquexia. En algunas formas de

realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir trastornos que implican estrés oxidativo e inflamación en los tejidos afectados en pacientes que lo necesiten.

Una variedad de trastornos agudos potencialmente mortales también implican una señalización inflamatoria desregulada, que incluyen la insuficiencia orgánica aguda que afecta al páncreas, los riñones, el hígado o los pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, shock séptico, trauma, quemaduras graves y anafilaxia. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir la señalización inflamatoria desregulada en pacientes que lo necesiten.

Muchas complicaciones de las enfermedades infecciosas también implican la desregulación de las respuestas inflamatorias. Aunque una respuesta inflamatoria puede eliminar a los patógenos invasores, una respuesta inflamatoria excesiva también puede ser bastante destructiva y, en algunos casos, puede ser una fuente principal de daño en los tejidos infectados. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades infecciosas que también implican la desregulación de las respuestas inflamatorias en pacientes que lo necesiten. Además, una respuesta inflamatoria excesiva también puede provocar complicaciones sistémicas debido a la sobreproducción de citocinas inflamatorias tales como TNF- α y IL-1. Se cree que esto es un factor en la mortalidad que surge de la influenza grave, el síndrome respiratorio agudo severo y la sepsis. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para reducir o prevenir la sobreproducción de citocinas inflamatorias en pacientes que lo necesiten.

En un aspecto, los compuestos divulgados en la presente se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos inducida por exposición a γ -interferón. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se caracterizan 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 óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas propiedades son relevantes para el tratamiento de una amplia serie de enfermedades y trastornos relacionados con el estrés oxidativo y la desregulación de los procesos inflamatorios, incluso el cáncer, las complicaciones de la exposición localizada o de todo el cuerpo a la radiación ionizante, la mucositis resultante de la radioterapia o la quimioterapia, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares, incluso la aterosclerosis, lesión por isquemia-reperusión, insuficiencia orgánica aguda y crónica, incluso la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de la diabetes, alergias graves, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del ojo y la retina, dolor agudo y crónico, enfermedades degenerativas de los huesos, incluso la osteoartritis y la osteoporosis, enfermedades inflamatorias del intestino, dermatitis y otras enfermedades de la piel, sepsis, quemaduras, trastornos convulsivos y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin limitarse a la teoría, la activación de la vía antioxidante/antiinflamatoria Keap1/Nrf2/ARE está implicada en las propiedades antiinflamatorias y/o anticancerígenas de los compuestos divulgados en la presente. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para

activar las vías antioxidantes/antiinflamatorias Keap1/Nrf2/ARE. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen propiedades antiinflamatorias y/o antioxidantes.

En otro aspecto, los compuestos divulgados en la presente se pueden usar para tratar a un sujeto que tiene una afección provocada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo es el resultado de niveles anormalmente altos o prolongados de especies reactivas de oxígeno tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito (formado por la reacción de óxido nítrico y superóxido). El estrés oxidativo puede ir acompañado de inflamación aguda o crónica. El estrés oxidativo puede producirse por disfunción mitocondrial, por activación de células inmunitarias como macrófagos y neutrófilos, por exposición aguda a un agente externo tal como radiación ionizante o un agente de quimioterapia citotóxico (por ejemplo, doxorubicina), por traumatismo u otra lesión del tejido aguda, por isquemia/reperfusión, por mala circulación o anemia, por hipoxia o hiperoxia sistémica o localizada, por niveles elevados de citocinas inflamatorias y otras proteínas relacionadas con la inflamación, y/o por otros estados fisiológicos anormales tales como hiperglucemia o hipoglucemia.

En modelos animales de muchas de estas afecciones, se demostró que estimular la expresión de la hemooxigenasa inducible (HO-1), un gen diana de la vía Nrf2, tiene un efecto terapéutico significativo, incluso modelos de infarto de miocardio, insuficiencia renal, fracaso y rechazo de trasplantes, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham y 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 y Choi, 2005; Morse y Choi, 2002). Esta enzima descompone el hemo libre en hierro, monóxido de carbono (CO) y biliverdina (que posteriormente se convierte en la potente molécula antioxidante, bilirrubina). En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para estimular la expresión de la hemooxigenasa inducible (HO-1).

En otro aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar el daño en los tejidos o el fallo orgánico, agudo y crónico, que resulte del estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Los ejemplos de enfermedades que entran en esta categoría incluyen insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, falla y rechazo de trasplantes, insuficiencia renal, pancreatitis, enfermedades pulmonares fibróticas (fibrosis quística, EPOC y fibrosis pulmonar idiopática, entre otras), diabetes (incluso las complicaciones), aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, autismo, degeneración macular y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso del autismo, los estudios sugieren que el aumento del estrés oxidativo en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan and Chauhan, 2006).

La evidencia también vincula al estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y la patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluso los trastornos psiquiátricos tales como la psicosis, la depresión mayor y el trastorno bipolar; trastornos convulsivos tales como epilepsia; dolor y síndromes sensoriales tales como migraña, dolor neuropático o tinnitus; y síndromes conductuales tales como los trastornos por déficit de atención. Ver, 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, que se incorporan por referencia en la presente. Por ejemplo, los niveles elevados de citocinas inflamatorias, incluso TNF, interferón- γ e IL-6, están asociados con enfermedades mentales graves (Dickerson *et al.*, 2007). La activación microglial también se ha relacionado con enfermedades mentales graves. Por lo tanto, la regulación descendente de las citocinas inflamatorias y la inhibición de la activación excesiva de la microglía podrían ser beneficiosas en pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, trastornos del espectro autista y otros trastornos neuropsiquiátricos. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para regular las citocinas inflamatorias de manera descendente y/o inhibir la activación excesiva de la microglía.

En consecuencia, en patologías que implican estrés oxidativo solo o 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 descritos anteriormente o a lo largo de esta especificación. En algunas formas de realización, el tratamiento se puede administrar de manera preventiva, antes de un estado predecible de estrés oxidativo (por ejemplo, trasplante de órganos o la administración de radioterapia a un paciente con cáncer), o se puede administrar terapéuticamente en entornos que implican estrés oxidativo e inflamación establecidos.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar afecciones inflamatorias, tales como sepsis, dermatitis, enfermedad autoinmunitaria y osteoartritis. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar el dolor inflamatorio y/o el dolor neuropático, por ejemplo, al inducir Nrf2 y/o inhibir NF- κ B.

En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se pueden usar en el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como el cáncer, la inflamación, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, el autismo, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, las enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, el lupus, la enfermedad de Crohn y la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal, todas las demás enfermedades cuya patogénesis se cree que implican una producción excesiva de óxido nítrico o prostaglandinas, y patologías que implican estrés oxidativo solo o estrés oxidativo exacerbado por la inflamación.

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias tales como la prostaglandina E. Estas moléculas promueven la vasodilatación, la extravasación de plasma, el dolor localizado, la temperatura elevada y otros síntomas de inflamación. La forma inducible de la enzima COX-2 está asociada con su producción y se encuentran altos niveles de COX-2 en los tejidos inflamados. En consecuencia, la inhibición de COX-2 puede aliviar muchos síntomas de la inflamación y muchos medicamentos antiinflamatorios importantes (por ejemplo, ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de la COX-2. Sin embargo, investigaciones recientes demostraron que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPG) (por ejemplo, 15-desoxi prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) desempeña una función en la estimulación de la resolución organizada de la inflamación (por ejemplo, Rajakariar *et al.*, 2007). COX-2 también está asociado con la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. En consecuencia, la inhibición de COX-2 puede interferir con la resolución completa de la

inflamación, promover potencialmente la persistencia de las células inmunitarias activadas en los tejidos y provocar una inflamación crónica "latente". Este efecto puede ser responsable del aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes que utilizan inhibidores selectivos de COX-2 durante períodos prolongados. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para reducir o inhibir la producción de COX-2.

En otro aspecto, los compuestos divulgados en la presente pueden usarse para controlar la producción de citocinas proinflamatorias dentro de la célula mediante la activación selectiva de residuos de cisteína reguladores (RCR) en proteínas que regulan la actividad de factores de transcripción sensibles a redox. Se demostró que la activación de los RCR por parte de los cyPG inicia un programa favorable a la resolución en el que se induce potentemente la actividad del factor de transcripción antioxidante y citoprotector Nrf2 y se suprimen las actividades de los factores de transcripción prooxidantes y proinflamatorios NF- κ B y los STAT. En algunas formas de realización, esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y 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 hacer que las células que sirven de huésped del evento inflamatorio vuelvan a un estado no inflamatorio al promover la resolución de la inflamación y limitar el daño en los tejidos excesivo al huésped.

IV. Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

En otro aspecto, para la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento, las formulaciones farmacéuticas (también denominadas preparaciones farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, productos farmacéuticos, productos medicinales, medicamentos o medicaciones) comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente formulado con uno o más excipientes y/o portadores de fármaco adecuados para la vía de administración indicada. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se formulan de una manera adecuada para el tratamiento de pacientes humanos y/o veterinarios. En algunas formas de realización, la formulación comprende mezclar o combinar uno o más de los compuestos divulgados en la presente con uno o más de los siguientes excipientes: lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico. En algunas formas de realización, por ejemplo, para la administración oral, la formulación farmacéutica puede estar en tabletas o encapsulada. En algunas formas de realización, los compuestos pueden disolverse o suspenderse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diversos amortiguadores. En algunas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas, tales como esterilización, y/o pueden contener vehículos y/o excipientes de fármacos, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, emulgentes, agentes encapsulantes, tales como lípidos, dendrímeros, polímeros, proteínas, tales como albúmina, ácidos nucleicos y amortiguadores.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse mediante una variedad de métodos, por ejemplo, por vía oral o por inyección (por ejemplo, subcutánea, intravenosa e intraperitoneal). Según la vía de administración, los compuestos divulgados en la presente pueden recubrirse con un material para proteger el compuesto de la acción de los ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Para administrar el compuesto activo mediante una administración distinta a la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto o coadministrar el compuesto con un material para evitar su inactivación. En algunas formas de realización, el compuesto activo puede administrarse a un paciente en un portador adecuado, por ejemplo, liposomas o un diluyente. Los diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen soluciones amortiguadoras salinas y acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones de CGF de agua en aceite en agua, así como liposomas convencionales.

Los compuestos divulgados en la presente también pueden administrarse por vía parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebral. Se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos, y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estos preparados pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tal como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de estos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos 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 conseguir al incluir en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Los compuestos divulgados en la presente se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Los compuestos y otros ingredientes también pueden encerrarse en una cápsula de gelatina dura o blanda, comprimirse en tabletas o incorporarse directamente a la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, los compuestos divulgados en la presente pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Por supuesto, el porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones puede variar. La cantidad del compuesto terapéutico en tales formulaciones farmacéuticas es tal que se obtendrá una dosis adecuada.

El compuesto terapéutico también puede administrarse por vía tópica en la piel, los ojos, los oídos o las membranas mucosas. La administración tópica del compuesto terapéutico puede incluir formulaciones de los compuestos como una solución tópica, loción, crema, ungüento, gel, espuma, parche transdérmico

o tintura. Cuando el compuesto terapéutico se formula para administración tópica, el compuesto puede combinarse con uno o más agentes que aumentan la permeabilidad del compuesto a través del tejido al que se administra. En otras formas de realización, se contempla que la administración tópica se administre en el ojo. Tal administración puede aplicarse a la superficie de la córnea, conjuntiva o esclerótica. Sin pretender limitarse a ninguna teoría, se cree que la administración en la superficie del ojo permite que el compuesto terapéutico alcance la porción posterior del ojo. La administración tópica oftálmica se puede formular como una solución, suspensión, ungüento, gel o emulsión. Por último, la administración tópica también puede incluir la administración a las membranas mucosas tales como el interior de la boca. Tal administración puede ser directamente en un lugar particular dentro de la membrana mucosa tal como un diente, una llaga o una úlcera. Alternativamente, si se desea la administración local a los pulmones, el compuesto terapéutico puede administrarse por inhalación en una formulación en aerosol o en polvo seco.

En algunas formas de realización, puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosis para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. La forma de unidad de dosis como se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los pacientes a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. En algunas formas de realización, las especificaciones para las formas de unidad de dosis de la invención están dictadas y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición de tal compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente. En algunas formas de realización, los compuestos activos se administran a una dosis terapéuticamente eficaz suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un paciente. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo animal que puede predecir la eficacia en el tratamiento de la enfermedad en un ser humano o en otro animal.

En algunas formas de realización, el intervalo de dosis eficaz para el compuesto terapéutico puede extrapolarse a partir de dosis eficaces determinadas en estudios con animales para una variedad de animales diferentes. En algunas formas de realización, la dosis equivalente humana (HED) en mg/kg puede calcularse de acuerdo con la siguiente fórmula (ver, por ejemplo, Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-661, 2008, que se incorpora en la presente por referencia):

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{dosis animal (mg/kg)} \times (\text{K}_m \text{ animal} / \text{K}_m \text{ humana})$$

El uso de los factores K_m en la conversión da como resultado valores HED basados en el área de superficie corporal (BSA) en lugar de solo en la masa corporal. Los valores K_m para seres humanos y diversos animales son conocidos. Por ejemplo, el K_m para un ser humano promedio de 60 kg (con un BSA de 1.6 m²) es 37, mientras que un niño de 20 kg (BSA 0.8 m²) tendría un K_m de 25. Los K_m para algunos modelos animales relevantes también son conocidos, incluso: K_m de ratón de 3 (dado un peso de 0.02 kg y BSA de 0.007); K_m de hámster de 5 (dado un peso de 0.08 kg y BSA de 0.02); K_m de rata de 6 (dado un peso de 0.15 kg y BSA de 0.025) y K_m de mono de 12 (dado un peso de 3 kg y BSA de 0.24).

Las cantidades precisas de la composición terapéutica dependen del criterio del médico y son

específicas para cada individuo. No obstante, una dosis HED calculada proporciona una guía general. Otros factores que afectan la dosis incluyen el estado físico y clínico del paciente, la vía de administración, el objetivo previsto del tratamiento y la potencia, estabilidad y toxicidad de la formulación terapéutica particular.

5 La cantidad de dosis real de un compuesto de la presente divulgación o composición que comprende un compuesto de la presente divulgación administrada a un paciente puede determinarse mediante factores físicos y fisiológicos tales como el tipo de animal tratado, la edad, el sexo, el peso corporal, la gravedad de la afección, el tipo de enfermedad que se está tratando, lesiones terapéuticas previas o concurrentes, la idiopatía del paciente y la vía de administración. La persona del oficio de nivel
10 medio puede determinar estos factores. El médico responsable de la administración determinará típicamente la concentración de ingrediente(s) activo(s) en una composición y la(s) dosis apropiada(s) para el paciente individual. En caso de cualquier complicación, el médico puede ajustar la dosis.

En algunas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz normalmente variará de alrededor de 0.001 mg/kg a alrededor de 1000 mg/kg, de alrededor de 0.01 mg/kg a alrededor de 750
15 mg/kg, de alrededor de 100 mg/kg a alrededor de 500 mg/kg, de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 250 mg/kg, de alrededor de 10 mg/kg a alrededor de 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días (según, por supuesto, el modo de administración y de los factores analizados anteriormente). Otros rangos de dosis adecuados incluyen de 1 mg a 10,000 mg por día, de 100 mg a 10,000 mg por día, de 500 mg a 10,000 mg por día y de 500 mg a 1,000 mg por día. En algunas formas de
20 realización, la cantidad es inferior a 10,000 mg por día con un rango de 750 mg a 9,000 mg por día.

En algunas formas de realización, la cantidad del compuesto activo en la formulación farmacéutica es de alrededor de 2 a alrededor de 75 por ciento en peso. En algunas de estas formas de realización, la cantidad es de alrededor de 25 a alrededor de 60 por ciento en peso.

Se contemplan dosis únicas o múltiples de los agentes. La persona del oficio de nivel medio puede
25 determinar los intervalos de tiempo deseados para la administración de múltiples dosis al emplear nada más que la experimentación de rutina. Como ejemplo, a los pacientes se les pueden administrar dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas formas de realización, el agente se administra una vez al día.

Los agentes administrarse según un programa de rutina. Como se usa en la presente, un programa
30 de rutina se refiere a un período de tiempo designado predeterminado. El programa de rutina puede abarcar períodos de tiempo que son idénticos o que difieren en duración, siempre que el programa esté predeterminado. Por ejemplo, el programa de rutina puede implicar la administración dos veces al día, todos los días, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanalmente, mensualmente o cualquier cantidad fija de días o semanas entre ellos. Alternativamente,
35 el programa de rutina predeterminado puede implicar la administración dos veces al día durante la primera semana, seguida de una administración diaria durante varios meses, etc. En otras formas de realización, la invención establece que los agentes se puede tomar por vía oral y que el momento en que se toma depende o no de la ingesta de alimentos. Así, por ejemplo, el agente puede tomarse cada mañana y/o cada

noche, independientemente de cuándo haya comido o vaya a comer el paciente.

V. Tratamiento combinado

Además de usarse como monoterapia, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar uso en tratamientos combinados. El tratamiento combinado eficaz puede lograrse con una sola composición o formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, administradas al mismo tiempo, en donde una composición incluye un compuesto de esta invención y la otra incluye el segundo agente o agentes. Alternativamente, el tratamiento puede preceder o seguir al tratamiento con otro agente en intervalos que van desde minutos hasta meses.

Los ejemplos no limitativos de dicho tratamiento combinado incluyen la combinación de uno o más compuestos de la invención con otro agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, radioterapia, un antidepresivo, un agente antipsicótico, un anticonvulsivo, un estabilizador del estado de ánimo, un agente antiinfeccioso, un agente antihipertensivo, un agente reductor del 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 de miocardio o accidente cerebrovascular, un agente antidiabético, un agente para reducir el rechazo de trasplantes o la enfermedad de injerto contra huésped, un agente antiartrítico, un agente analgésico, un agente antiasmático u otro tratamiento para enfermedades respiratorias, o un agente para el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel. Los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes diseñados para mejorar la respuesta inmunitaria de un paciente al cáncer, que incluyen, entre otros, las vacunas contra el cáncer. Ver Lu *et al.* (2011), que se incorpora en la presente por referencia.

VI. Definiciones

Las definiciones a continuación reemplazan cualquier definición conflictiva en cualquier referencia que se incorpora por referencia en la presente. El hecho de que ciertos términos tengan una definición, sin embargo, no debe considerarse como una indicación de que cualquier término que no tenga una definición sea indefinido. En cambio, se considera que todos los términos usados describen la invención en términos tales que una persona del oficio de nivel medio puede apreciar el alcance y la práctica de la presente invención.

Cuando se usa en el contexto de un grupo químico: "hidrógeno" significa $-H$; "hidroxi" significa $-OH$; "oxo" significa $=O$; "carbonilo" significa $-C(=O)-$; "carboxi" significa $-C(=O)OH$ (también escrito como $-COOH$ o $-CO_2H$); "halo" significa independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$; "amino" significa $-NH_2$; "hidroxiamino" significa $-NHOH$; "nitro" significa $-NO_2$; imino significa $=NH$; "ciano" significa $-CN$; "isocianilo" significa $-N=C=O$; "azido" significa $-N_3$; en un contexto monovalente "fosfato" significa $-OP(O)(OH)_2$ o una forma desprotonada de este; en un contexto divalente "fosfato" significa $-OP(O)(OH)O-$ o una forma desprotonada de este; "mercapto" significa $-SH$; y "tio" significa $=S$; "tiocarbonilo" significa $-C(=S)-$; "sulfonilo" significa $-SO_2-$; y "sulfinilo" significa $-S(O)-$.

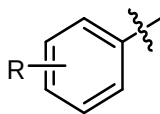
En el contexto de las fórmulas químicas, el símbolo $-$ representa un enlace simple, $=$ representa un enlace doble; y $\equiv$ representa un enlace triple. El símbolo $-$ representa un enlace opcional, que si está presente es simple o doble. A menos que se indique lo contrario, el símbolo $-$ representa un

enlace simple o un enlace doble. Por ejemplo, el símbolo "====" también puede representar un enlace simple, un enlace doble o un "enlace doble epoxidado" cuando esto se prevé específicamente. Un "doble

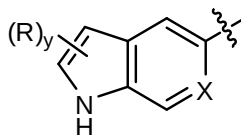
enlace epoxidado" representa el grupo: . Además, se observa que el símbolo de enlace simple "-", cuando se conectan uno o dos átomos estereogénicos, no indica ninguna estereoquímica preferida. En cambio, cubre todos los estereoisómeros así como las mezclas de estos. El símbolo "~~~~", cuando se

dibuja perpendicularmente a través de un enlace (por ejemplo,  para metilo) indica un punto de unión del grupo. Se observa que el punto de conexión normalmente solo se identifica de esta manera para grupos más grandes para ayudar al lector a identificar sin ambigüedades un punto de unión. El símbolo "◄" representa un enlace simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "fuera de la página". El símbolo "◄◄◄" representa un enlace simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "dentro de la página". El símbolo "~~~~" representa un enlace simple donde la geometría alrededor de un enlace doble (por ejemplo, E o Z) no está definida. Por lo tanto, se incluyen ambas opciones, así como combinaciones de estas. Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura que se muestra en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido a ese átomo. Un punto en negrita en un átomo de carbono indica que el hidrógeno unido a ese carbono está orientado fuera del plano del papel.

Cuando una variable se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillo, por ejemplo, el grupo "R" en la Fórmula:



entonces la variable puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo, incluso un hidrógeno representado, implícito o definido expresamente, siempre que se forme una estructura estable. Cuando una variable se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillo fusionado, como por ejemplo, el grupo "R" en la Fórmula:



entonces la variable puede reemplazar cualquier hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos fusionados, a menos que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen hidrógenos representados (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 entiende que está presente), hidrógenos expresamente definidos e hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo del anillo (por ejemplo, un hidrógeno unido al grupo X, cuando X es igual a -CH-), siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, R puede residir en el anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillos fusionados. En la fórmula

anterior, el subíndice "y" que sigue inmediatamente a la R entre paréntesis representa una variable numérica. A menos que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2 o cualquier número entero mayor que 2, solo limitada por la cantidad máxima de átomos de hidrógeno reemplazables del anillo o sistema de anillos.

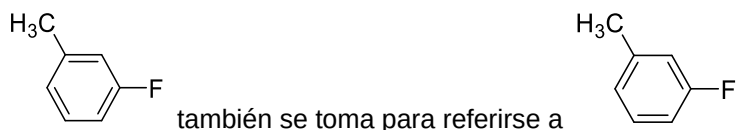
Para los grupos químicos y clases de compuestos, la cantidad de átomos de carbono en el grupo o clase se indica de la siguiente manera: "Cn" o "C=n" define la cantidad exacta (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "C≤n" define la cantidad máxima (n) de átomos de carbono que pueden estar en el grupo/clase, en donde la cantidad mínima es la menor posible para el grupo/clase en cuestión. Por ejemplo, se entiende que la cantidad mínima de átomos de carbono en los grupos "alquil_(C≤8)", "alcanodiil_(C≤8)", "heteroaril_(C≤8)" y "acil_(C≤8)" es uno, la cantidad mínima de átomos de carbono en los grupos "alquenil_(C≤8)", "alquinil_(C≤8)" y "heterocicloalquil_(C≤8)" es dos, la cantidad mínima de átomos de carbono en el grupo "cicloalquil_(C≤8)" es tres y la cantidad mínima de átomos de carbono en los grupos "aril_(C≤8)" y "arenodiil_(C≤8)" es seis. "Cn-n'" define tanto la cantidad mínima (n) como la cantidad máxima (n') de átomos de carbono en el grupo. Por lo tanto, "alquil_(C2-10)" designa aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono. Estos indicadores de la cantidad de carbonos pueden preceder o seguir al grupo químico o clase que modifica y pueden o no estar encerrados entre paréntesis, sin que esto represente un cambio de significado. Por lo tanto, los términos "C₁₋₄-alquilo", "C₁₋₄-alquilo", "alquilo_(C1-4)", y "alquilo_(C≤4)" son todos sinónimos. Excepto como se indica a continuación, se cuenta cada átomo de carbono para determinar si el grupo o compuesto se encuentra dentro de la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, el grupo dihexilamino es un ejemplo de un grupo dialquilamino_(C12); sin embargo, no es un ejemplo de un grupo dialquilamino_(C6). Asimismo, el feniletilo es un ejemplo de un grupo aralquilo_(C=8). Cuando cualquiera de los grupos químicos o clases de compuestos definidos en la presente se modifica con el término "sustituido", no se cuenta ningún átomo de carbono en la porción que reemplace al átomo de hidrógeno. Por lo tanto, el metoxihexilo, que tiene un total de siete átomos de carbono, es un ejemplo de un alquil_(C1-6) sustituido. A menos que se especifique lo contrario, todo grupo químico o clase de compuesto enumerado en un conjunto de reivindicaciones sin un límite de átomos de carbono tiene un límite de átomos de carbono menor o igual a doce.

El término "saturado" cuando se usa para modificar un compuesto o grupo químico significa que el compuesto o grupo químico no tiene enlaces carbono-carbono dobles ni enlaces carbono-carbono triples, excepto como se observa a continuación. Cuando el término se usa para modificar un átomo, significa que el átomo no forma parte de ningún enlace doble o triple. En el caso de versiones sustituidas de grupos saturados, pueden estar presentes uno o más enlaces dobles de carbono y oxígeno o un enlace doble de carbono y nitrógeno. Y cuando tal enlace está presente, no se excluyen los enlaces carbono-carbono dobles que pueden ocurrir como parte del tautomerismo ceto-enol o del tautomerismo imina/enamina. Cuando el término "saturado" se usa para modificar una solución de una sustancia, significa que no se puede disolver más de esa sustancia en esa solución.

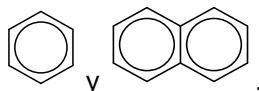
El término "alifático" significa que el compuesto o grupo químico así modificado es un compuesto o grupo acíclico o cíclico, pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono

se pueden unir en cadenas lineales, cadenas ramificadas o anillos no aromáticos (alicíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden ser saturados, es decir, estar unidos por enlaces carbono-carbono simples (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más enlaces carbono-carbono dobles (alquenos/alqueno) o con uno o más enlaces carbono-carbono triples (alquinos/alquino).

El término "aromático" significa que el compuesto o grupo químico así modificado tiene un anillo plano insaturado de átomos con $4n + 2$ electrones en un sistema π cíclico completamente conjugado. Un compuesto aromático o grupo químico puede representarse como una estructura de resonancia única; sin embargo, la representación de una estructura de resonancia se toma para referirse también a cualquier otra estructura de resonancia. Por ejemplo:

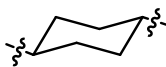


Los compuestos aromáticos también se pueden representar mediante un círculo para representar la naturaleza deslocalizada de los electrones en el sistema π cíclico completamente conjugado, dos ejemplos no limitativos de los cuales se muestran a continuación:



El término "alquilo" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, y únicamente átomos de carbono e hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr o propilo), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr, *i*Pr o isopropilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*sec*-butilo), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (isobutilo), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*ter*-butilo, *t*-butilo, *t*-Bu o *t*Bu) y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*neo*-pentilo) son ejemplos no limitativos de grupos alquilo. El término "alcanodiilo" se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como punto(s) de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y únicamente átomos de carbono e hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ son ejemplos no limitativos de grupos alcanodiilo. El término "alquilideno" se refiere al grupo divalente $=\text{CRR}'$ en el que R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ y $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Un "alcano" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es alquilo como se definió anteriormente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, donde dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo no aromáticas, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y únicamente átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitativos incluyen: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (ciclopropilo), ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo(Cy). Como se usa en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación de la cantidad de carbonos) unidos a un átomo de carbono de la estructura de anillo no aromática. El término "cicloalcanodiilo" se refiere a un grupo alifático saturado divalente con dos átomos de carbono como puntos de unión, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples, y únicamente



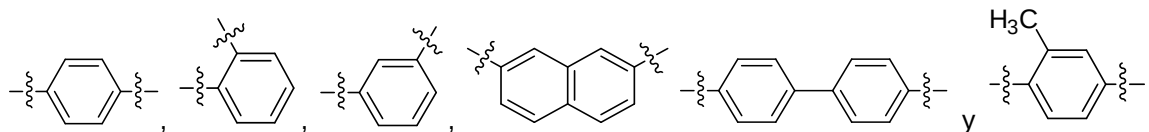
átomos de carbono e hidrógeno. El grupo es un ejemplo no limitativo del grupo cicloalcanodiilo. Un "cicloalcano" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es cicloalquilo como se definió anteriormente.

5 El término "alquenilo" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace carbono-carbono doble no aromático, sin enlaces carbono-carbono triples y únicamente átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitativos 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 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. El término "alquenodiilo" se refiere a un grupo
10 alifático insaturado diivalente con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace carbono-carbono doble no aromático, sin enlaces carbono-carbono triples y únicamente átomos 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 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ son ejemplos no limitativos de grupos alquenodiilo. Se observa que, si bien el grupo alquenodiilo es alifático, una vez conectado en ambos extremos, no se impide que este grupo
15 forme parte de una estructura aromática. Los términos "alqueno" y "olefina" son sinónimos y se refieren a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es alquenilo como se definió anteriormente. De manera similar, las expresiones "alqueno terminal" y "α-olefina" son sinónimos y se refieren a un alqueno que tiene solo un doble enlace carbono-carbono, en donde ese enlace es parte de un grupo vinilo en un extremo de la molécula.

20 El término "alquinilo" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un triple enlace carbono-carbono y únicamente átomos de carbono e hidrógeno. Como se usa en la presente, el término alquinilo no excluye la presencia de uno o más enlaces carbono-carbono dobles 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 limitativos de grupos alquinilo. Un "alquino" se refiere a la clase
25 de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es alquinilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático insaturado monovalente con un átomo de carbono aromático como punto de unión, donde dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo aromáticas, cada una con seis átomos de anillo que son todos de carbono, y en donde el grupo consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno. Si hay más de un anillo presente, los anillos
30 pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados están conectados con un enlace covalente. Como se usa en la presente, el término arilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación de la cantidad de carbonos) unido al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (etilfenilo), naftilo y un grupo monovalente derivado de bifenilo (por ejemplo, 4-fenilfenilo). El término "arenodiilo" se refiere a un grupo aromático divalente con dos átomos de carbono
35 aromáticos como puntos de unión, donde dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo aromáticas de seis miembros, cada una con seis átomos del anillo que son todos de carbono, y en donde el grupo divalente consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno. Como se usa en la

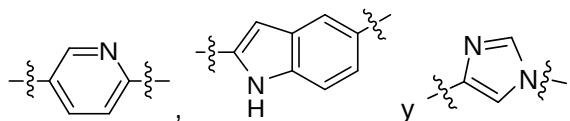
presente, el término arenodiilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación de la cantidad de carbonos) unido al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Si hay más de un anillo presente, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados están conectados con un enlace covalente. Los ejemplos no limitativos de grupos arenodiilo incluyen:



Un "areno" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es arilo como se definió anteriormente. El benceno y el tolueno son ejemplos no limitativos de arenos.

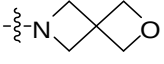
El término "aralquilo" se refiere al grupo monovalente –alcanodiil–arilo, en el que los términos alcanodiilo y arilo se usan cada uno de manera coherente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Los ejemplos no limitativos son: fenilmetilo(bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo.

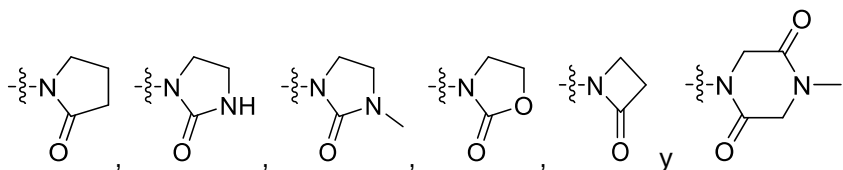
El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno como punto de unión, en donde dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillo aromáticas, cada una con tres a ocho átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos de anillo de la(s) estructura(s) de anillo(s) aromática(s) es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heteroarilo consiste únicamente en átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si hay más de un anillo presente, los anillos están fusionados; sin embargo, el término heteroarilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o arilo (si lo permite la limitación de la cantidad de carbonos) unidos a uno o más átomos del anillo. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen benzoxazolilo, bencimidazolilo, furanilo, imidazolilo (Im), indolilo, indazolilo, isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo (piridilo), pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El término "N-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión. Un "heteroareno" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es heteroarilo. La piridina y la quinolina son ejemplos no limitativos de heteroarenos. El término "heteroarendiilo" se refiere a un grupo aromático diovalente 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, en donde dichos átomos forman parte de una o más estructuras de anillo aromáticas, cada una con tres a ocho átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo de las estructuras de anillos aromáticas es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente consiste únicamente en átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si hay más de un anillo presente, los anillos están fusionados; sin embargo, el término heteroarendiilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o arilo (si lo permite la limitación de la cantidad de carbonos) unidos a uno o más átomos del anillo. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarendiilo incluyen:



El término "heteroaralkilo" se refiere al grupo monovalente –alcanodiil–heteroarilo, en el que los términos alcanodiilo y heteroarilo se usan cada uno de manera coherente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Los ejemplos no limitativos son: piridinilmetilo y 2-quinolinil-etilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno como punto de unión, en donde dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillo no aromáticas, cada una con tres a ocho átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos de anillo de la(s) estructura(s) de anillo(s) no aromática(s) es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heterocicloalquilo consiste únicamente en átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si hay más de un anillo presente, los anillos están fusionados. Como se usa en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación de la cantidad de carbonos) unidos a uno o más átomos del anillo. Además, el término no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles en el anillo o sistema de anillos, siempre que el grupo resultante permanezca no aromático. Los ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropirranilo, piranilo, oxiranilo y oxetanilo. El término "*N*-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión.

Los ejemplos no limitativos de grupos *N*-heterocicloalquilo incluyen *N*-pirrolidinilo y . Cuando el término "heterocicloalquilo" se usa con el modificador "sustituido", se han reemplazado uno o más átomos de hidrógeno, independientemente en cada caso, por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, –NH₂, –NO₂, –CO₂H, –CO₂CH₃, –CO₂CH₂CH₃, –CN, –SH, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –C(O)CH₃, –NHCH₃, –NHCH₂CH₃, –N(CH₃)₂, –C(O)NH₂, –C(O)NHCH₃, –C(O)N(CH₃)₂, –OC(O)CH₃, –NHC(O)CH₃, –S(O)₂OH o –S(O)₂NH₂; o se han reemplazado dos o cuatro átomos de hidrógeno más con uno o dos grupos oxo, respectivamente. Por ejemplo, los siguientes grupos son ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo sustituidos (más específicamente, grupos *N*-heterocicloalquilo sustituidos):



El término "acilo" se refiere al grupo –C(O)R, en el que R es un hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo como se definen anteriormente. Los grupos, –CHO, –C(O)CH₃ (acetilo, Ac), –C(O)CH₂CH₃, –C(O)CH(CH₃)₂, –C(O)CH(CH₂)₂, –C(O)C₆H₅ y –C(O)C₆H₄CH₃ son ejemplos no limitativos de grupos acilo. Un "tioacilo" se define de manera análoga, excepto que el átomo de oxígeno del grupo –C(O)R se reemplazó por un átomo de azufre, –C(S)R. El término "aldehído" corresponde a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a un grupo –CHO.

El término "alcoxi" se refiere al grupo –OR, en el que R es un alquilo, como se define anteriormente.

Los ejemplos no limitativos 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) o $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (*ter*-butoxi). Los términos "cicloalcoxi", "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", "heterocicloalcoxi" y "aciloxi", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos definidos como $-\text{OR}$, en los que R es cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y acilo, respectivamente. El término "alquiltio" y "aciltio" se refiere al grupo $-\text{SR}$, en el que R es un alquilo y un acilo, respectivamente. El término "alcohol" corresponde a un alcano, como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo. El término "éter" corresponde a un alcano, como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi.

El término "alquilamino" se refiere al grupo $-\text{NHR}$, en el que R es un alquilo, como se define anteriormente. Los ejemplos no limitativos incluyen: $-\text{NHCH}_3$ y $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$. El término "cicloalquilamino", cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo definido como $-\text{NHR}$, en el que R es cicloalquilo. El término "dialquilamino" se refiere al grupo $-\text{NRR}'$, en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes. Los ejemplos no limitativos de grupos dialquilamino incluyen: $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. El término "amido" (acilamino), cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo $-\text{NHR}$, en el que R es acilo, como se definió anteriormente. Un ejemplo no limitativo de un grupo amido es $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

Con la excepción del término "heterocicloalquilo", cuando se usa un grupo químico con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno del grupo se reemplazaron, independientemente en cada caso, por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Por ejemplo, los siguientes grupos son ejemplos no limitativos de grupos alquilo sustituidos: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. El término "hidroxialquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazaron por un grupo hidroxilo (es decir, $-\text{OH}$), de modo que únicamente haya átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno presentes. Los grupos $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CHOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ y $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ son ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo. El término "monohidroxialquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que un átomo de hidrógeno se reemplazó por un grupo hidroxilo (es decir, $-\text{OH}$), de modo que únicamente haya átomos de carbono, hidrógeno y uno de oxígeno presentes. Los grupos $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ son ejemplos no limitativos de grupos monohidroxialquilo. El término "fluoroalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazaron por un flúor, de modo que únicamente haya átomos de carbono, hidrógeno y flúor presentes. Los grupos $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CF}_3$ son ejemplos no limitativos de grupos fluoroalquilo. El término "monofluoroalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que un átomo de hidrógeno se reemplazó por un flúor, de modo que únicamente haya átomos de carbono, hidrógeno y uno de flúor presentes. Los grupos $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_3$ son ejemplos no limitativos de grupos monofluoroalquilo. El término "aminoalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más

átomos de hidrógeno se reemplazaron por un grupo amino (es decir, $-\text{NH}_2$), de modo que únicamente haya átomos de carbono, hidrógeno y nitrógeno presentes. Los grupos $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ y $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ son ejemplos no limitativos de grupos aminoalquilo. El término "monoaminoalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que un átomo de hidrógeno se reemplazaron por un grupo amino (es decir, $-\text{NH}_2$), de modo que únicamente haya átomos de carbono, hidrógeno y uno de nitrógeno presentes. Los grupos $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ son ejemplos no limitativos de grupos monoaminoalquilo. Los ejemplos no limitativos de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metil y 2-cloro-2-fenil-et-1-il. 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 limitativos de grupos acilo sustituidos. Los grupos $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ y $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$ son ejemplos no limitativos de grupos amido sustituidos.

Cuando se usa un grupo químico con el modificador "polar sustituido", uno o más átomos de hidrógeno del grupo se reemplazaron, independientemente en cada caso, por uno de los siguientes sustituyentes polares: $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, siempre que no se reemplacen todos los hidrógenos.

Cuando se usa un grupo químico con el modificador "monopolar sustituido", únicamente un átomo de hidrógeno del grupo se reemplazó por uno de los siguientes sustituyentes polares: $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo monopoles sustituidos incluyen $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$.

Algunas de las abreviaturas utilizadas en la presente se definen de la siguiente manera: Ac indica un grupo acetilo ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) Boc se refiere a *ter*-butiloxicarbonilo; COX-2, ciclooxigenasa-2; cyPGs se refiere a prostaglandinas ciclopentenona; DBDMH se refiere a 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína; DIBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio; DMAP se refiere a 4-dimetilaminopiridina; DMF es dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; EDC se refiere a 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et₂O, dietiléter; HO-1 significa hemo oxigenasa inducible IFN γ o IFN- γ significan interferón- γ ; IL-1 β significa interleucina-1 β ; iNOS significa óxido nítrico sintasa inducible; NCS se refiere a *N*-clorosuccinimida; NMO se refiere a *N*-metilmorfolina *N*-óxido; NO significa óxido nítrico; Py significa piridina; T3P se refiere a anhídrido propilfosfónico; TFA es ácido trifluoroacético; THF es tetrahidrofurano; TNF α o TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; TPAP es perrutenato de tetrapropilamonio; Ts significa tosilo; TsOH o *p*-TsOH es ácido *p*-toluensulfónico.

El uso de la palabra "un" o "una", cuando se usa junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar "uno", pero también es coherente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno".

A lo largo de esta solicitud, la expresión "alrededor de" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el método que se emplea para determinar el valor, o la

variación que existe entre los sujetos o pacientes del estudio.

Un "ingrediente activo" (AI) o ingrediente farmacéutico activo (API) (también denominado compuesto activo, sustancia activa, agente activo, agente farmacéutico, agente, molécula biológicamente activa, o compuesto terapéutico) es el ingrediente de una droga farmacéutica que es biológicamente activo.

5 Los términos "comprender", "tener" e "incluir" son verbos copulativos abiertos. Cualquier forma o tiempo de uno o más de estos verbos, tal como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye" también son abiertos. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a poseer solo esas una o más etapas y también abarca otras etapas no enumeradas.

10 El término "eficaz", tal como ese término se usa en la memoria descriptiva y/o las reivindicaciones, significa que es adecuado para obtener un resultado deseado, esperado o previsto. "Cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz", cuando se usan en el contexto de tratar a un paciente o sujeto con un compuesto, significan que la cantidad del compuesto, al ser administrado al paciente o sujeto, es suficiente para llevar a cabo tal tratamiento o prevención de la
15 enfermedad, tal como se definen estos términos a continuación.

Un "excipiente" es una sustancia aceptable desde el punto de vista farmacéutico formulada junto con los ingredientes activos de un medicamento, una composición farmacéutica, una formulación o un sistema de administración de fármacos. Los excipientes pueden usarse, por ejemplo, para estabilizar la composición, para aumentar el volumen de la composición (por lo que a menudo se los denomina "agentes volumétricos", "rellenadores" o "diluyentes" cuando se usan para este propósito), o para conferir una mejora
20 terapéutica al ingrediente activo en la forma de dosis final, de modo de facilitar la absorción del fármaco, reducir la viscosidad o aumentar la solubilidad. Los excipientes incluyen versiones aceptables desde el punto de vista farmacéutico de antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, colores, desintegrantes, saborizantes, agentes deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes, endulzantes y vehículos. El
25 principal excipiente que sirve como medio para transportar el ingrediente activo generalmente se denomina "vehículo". Los excipientes también pueden usarse en el proceso de elaboración, por ejemplo, para ayudar en la manipulación de la sustancia activa, tal como al facilitar la fluidez del polvo o las propiedades antiadherentes, además de ayudar a la estabilidad *in vitro*, tal como la prevención de la desnaturalización o la agregación a lo largo de la vida útil esperada. La adecuación de un excipiente generalmente varía
30 según la vía de administración, la forma de dosis, el ingrediente activo, así como otros factores.

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

35 Como se usa en la presente, el término "IC₅₀" se refiere a una dosis inhibidora que es 50% de la respuesta máxima obtenida. Esta medida cuantitativa indica qué cantidad de un fármaco u otra sustancia en particular (inhibidor) se necesita para inhibir un proceso biológico, bioquímico o químico (o componente de un proceso, es decir, una enzima, una célula, un receptor celular o un microorganismo) a la mitad.

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

Como se usa en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo de mamífero vivo, tal como humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobayo, o especies transgénicas de estos. En ciertas formas de realización, el paciente o sujeto es un primate. Ejemplos no limitativos de pacientes humanos son adultos, jóvenes, niños y fetos.

Como se usa generalmente en la presente, "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a esos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que, dentro del alcance de un criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con tejidos, órganos y/o fluidos corporales de seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

"Sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" significa sales de compuestos divulgados en la presente que son aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición ácidas formadas con ácidos inorgánicos, tales 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-naftalenosulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido 4,4'-metilenobis(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 bencensulfónico, ácido benzoico, ácido camforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfónico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, p-clorobencensulfónico, ácidos alcanos fenil-sustituídos, ácido propiónico, ácido p-toluensulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terciaributylacético, ácido trimetilacético, y similares. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico también incluyen sales de adición básica que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. 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 específico que forma una parte de cualquier sal de la presente invención no es crítico, siempre que la sal, en su totalidad, sea aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos adicionales de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y sus métodos de preparación y uso se presentan en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl y C. G. Wermuth, ed., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Un "portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico", un "portador de fármaco" o

simplemente un "portador" es una sustancia aceptable desde el punto de vista farmacéutico formulada junto con el ingrediente activo del medicamento que participa en la portación, la administración y/o el transporte de un agente químico. Los portadores de fármacos pueden usarse para mejorar la administración y la eficacia de los fármacos, lo que incluye, por ejemplo, la tecnología de liberación controlada para modular la biodisponibilidad del fármaco, disminuir el metabolismo del fármaco, y/o reducir la toxicidad del fármaco. Algunos portadores de fármacos pueden aumentar la eficacia de la administración del fármaco en los sitios diana específicos. Los ejemplos de portadores incluyen: liposomas, microesferas (por ejemplo, hechas de ácido poli(láctico-co-glicólico)), microesferas de albúmina, polímeros sintéticos, nanofibras, complejos de proteína-ADN, conjugados de proteínas, eritrocitos, virosomas, y dendrímeros.

Una "droga farmacéutica" (también denominada fármaco, preparación farmacéutica, composición farmacéutica, formulación farmacéutica, producto farmacéutico, producto medicinal, medicina, medicación, medicamento, o simplemente droga, agente o preparación) es una composición usada para diagnosticar, curar, tratar o prevenir una enfermedad, que comprende un ingrediente farmacéutico activo (API) (definido anteriormente) y que opcionalmente contiene uno o más ingredientes inactivos, que también se denominan excipientes (definidos anteriormente).

El término "prevención" o la expresión "que previene" incluyen: (1) inhibir el inicio de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo de y/o predispuesto a padecer la enfermedad, pero que aún no ha experimentado o exhibido la patología o sintomatología de la enfermedad de manera parcial o total, y/o (2) ralentizar el inicio de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a padecer la enfermedad, pero que aún no ha experimentado o exhibido la patología o sintomatología de la enfermedad de manera parcial o total.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que puede convertirse metabólicamente *in vivo* en un ingrediente farmacéutico de la presente invención. El profármaco en sí puede o no tener actividad en su forma de profármaco. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo puede administrarse como un éster que se convierte mediante hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxilo. Los ejemplos no limitativos de ésteres adecuados que pueden convertirse *in vivo* en compuestos hidroxilo incluyen acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis- β -hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoltartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, *p*-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quínatos, y ésteres de aminoácidos. De manera similar, un compuesto que comprende un grupo amina puede administrarse como una amida que se convierte, mediante hidrólisis *in vivo*, en el compuesto amina.

Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos se unen con los mismos otros átomos, pero donde la configuración de esos átomos en tres dimensiones es diferente. Los "enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes especulares entre sí, como las manos izquierda y derecha. Los "diastereómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros. Las moléculas quirales contienen un centro quiral, también denominado "estereocentro" o "centro estereogénico", que es cualquier punto, aunque no necesariamente un átomo, en una molécula que contiene grupos, de tal manera que un

intercambio de cualquiera de los dos grupos deriva en un estereoisómero. En compuestos orgánicos, el centro quiral es generalmente un átomo de carbono, fósforo o azufre, aunque también es posible que otros átomos sean estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, lo que proporciona numerosos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo se debe a centros estereogénicos tetrahédricos (por ejemplo, carbono tetrahédrico), la cantidad total de estereoisómeros hipotéticamente posibles no excede 2^n , donde n es la cantidad de estereocentros tetrahédricos. Las moléculas con simetría frecuentemente tienen una cantidad de estereoisómeros menor que la cantidad máxima posible. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina "mezcla racémica". Alternativamente, una mezcla de enantiómeros puede enriquecerse enantioméricamente de manera que haya un enantiómero presente en una cantidad mayor que 50%. Generalmente, los enantiómeros y/o diastereómeros pueden resolverse o separarse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el cual no se haya definido una estereoquímica, ese estereocentro o eje de quiralidad puede presentarse en su forma *R*, su forma *S*, o una mezcla de las formas *R* y *S*, que incluyen mezclas racémicas o no racémicas. Como se usa en la presente, la frase "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" significa que la composición contiene $\leq 15\%$, con mayor preferencia $\leq 10\%$, incluso con mayor preferencia $\leq 5\%$, o con máxima preferencia $\leq 1\%$ de otros estereoisómeros.

El término "tratamiento" o la expresión "que trata" incluyen (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, detiene el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), (2) aliviar una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, revierte la patología y/o sintomatología); y (3) logra cualquier tipo de disminución medible de una enfermedad o síntoma en un sujeto o paciente que experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad.

El término "dosis unitaria" se refiere a una formulación del compuesto o composición tal que la formulación se prepara de una manera suficiente para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz del ingrediente activo a un paciente en una administración única. Tal formulación de dosis unitaria que puede usarse incluye, entre otras, un comprimido, una cápsula u otras formulaciones orales únicas, o un vial único con un líquido inyectable u otras formulaciones inyectables.

Las definiciones anteriores reemplazan cualquier definición conflictiva en cualquier referencia que se incorpora por referencia en la presente. El hecho de que ciertos términos tengan una definición, sin embargo, no debe considerarse como una indicación de que cualquier término que no tenga una definición sea indefinido. En cambio, se considera que todos los términos usados describen la invención en términos tales que una persona del oficio de nivel medio puede apreciar el alcance y la práctica de la presente invención.

VII. Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimientos experimentales y datos de caracterización

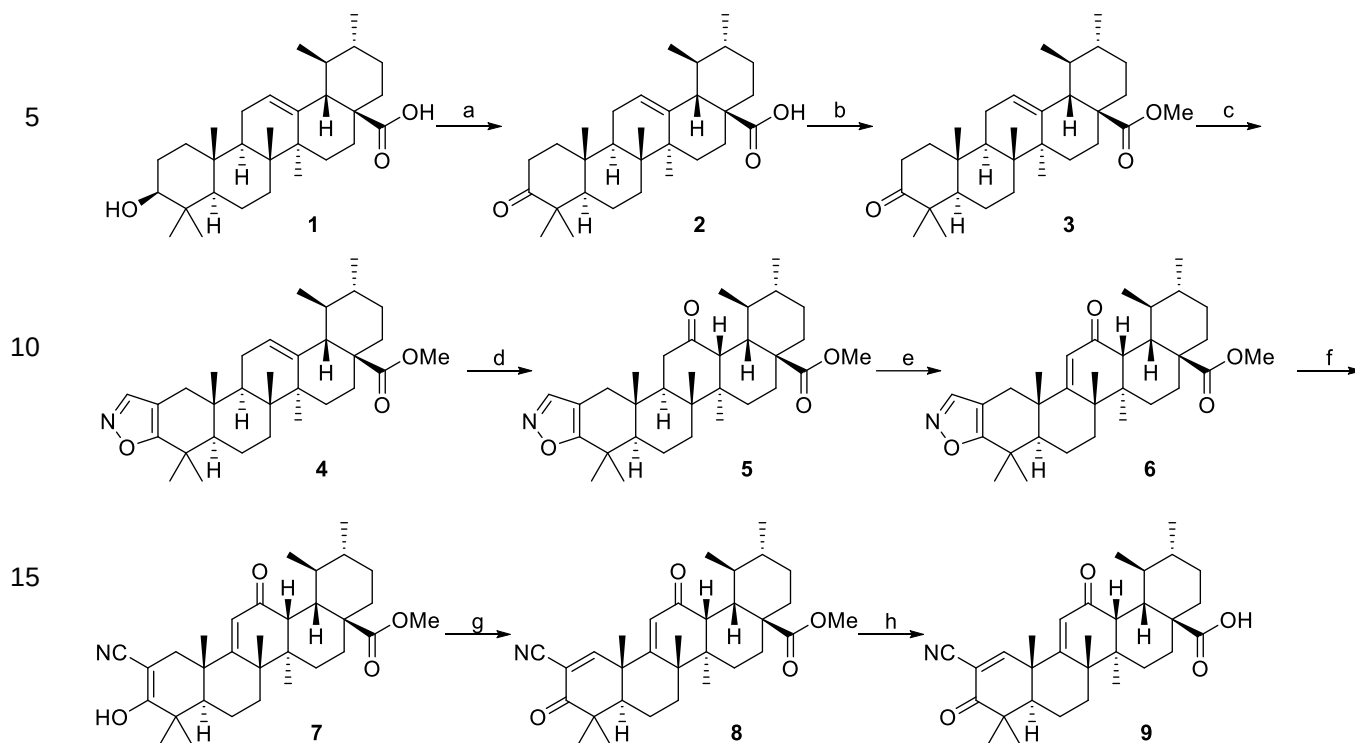
A. Información general

A menos que se indique lo contrario, los reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron, y

todas las reacciones se ejecutaron en atmósfera de nitrógeno. Todos los solventes eran de grado HPLC o ACS. Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) en un espectrómetro *Varian Inova-400* a frecuencias operativas de 400 MHz (^1H NMR). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm en relación con el solvente residual (generalmente, cloroformo δ 7.26 ppm para ^1H NMR) y constantes de acoplamiento (J) en Hz. La multiplicidad se tabula como s para singulete, d para doblete, t para triplete, q para cuadruplete, y m para multiplete. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Agilent 6120. Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, así como los métodos conocidos para una persona del oficio de nivel medio, incluidos los divulgados en WO 2009/129546, WO 2012/125488 y WO 2014/040056, que se incorporan en la presente por referencia.

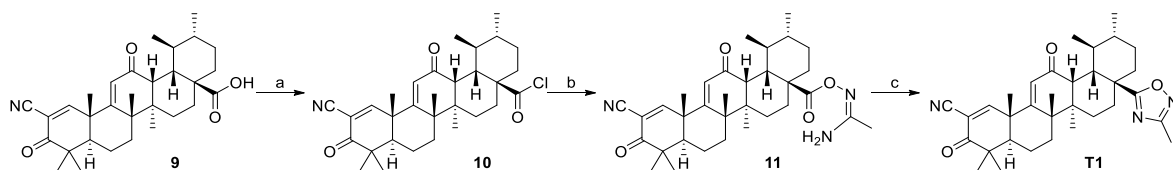
B. Vías de síntesis para compuestos de la presente divulgación

Esquema 1



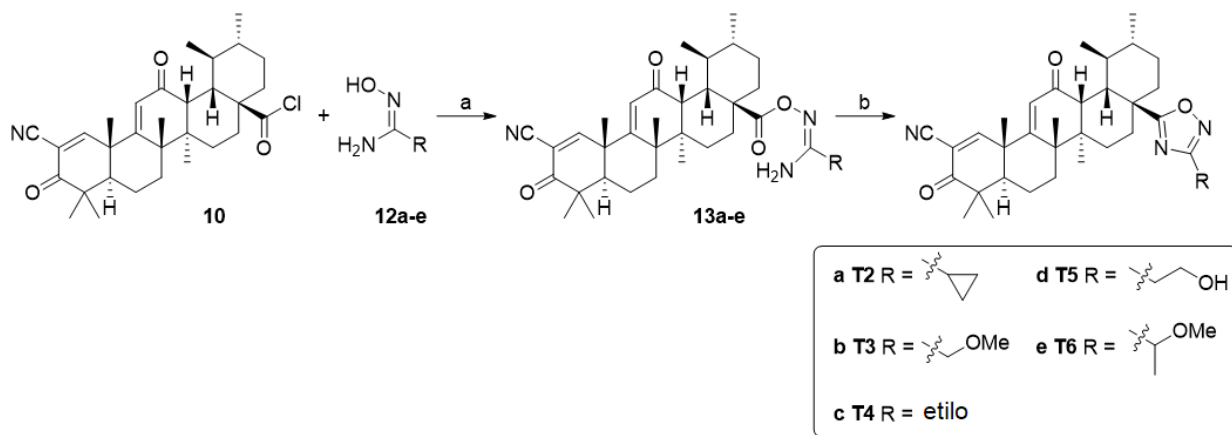
Reactivos y condiciones: a) N-óxido de 4-metilmorfolina, TPAP, 4 Å MS, CH₂Cl₂, rt, rendimiento cuantitativo; b) TMSCHN₂ en hexanos, tolueno, MeOH, 0°C hasta rt, 72%; c) 1) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0°C hasta rt; 2) HCl ac. 6 M, EtOH, NH₂OH·HCl, 55°C, 75%; d) 30% ac. H₂O₂, ácido fórmico, rt, 75%; e) PyH⁺Br₃⁻, MeCN, 50°C, 87%; f) NaOMe, MeOH, 55°C, rendimiento cuantitativo; g) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 86%; h) NaOAc, LiBr, DMAc, 150°C, 67%.

Esquema 2



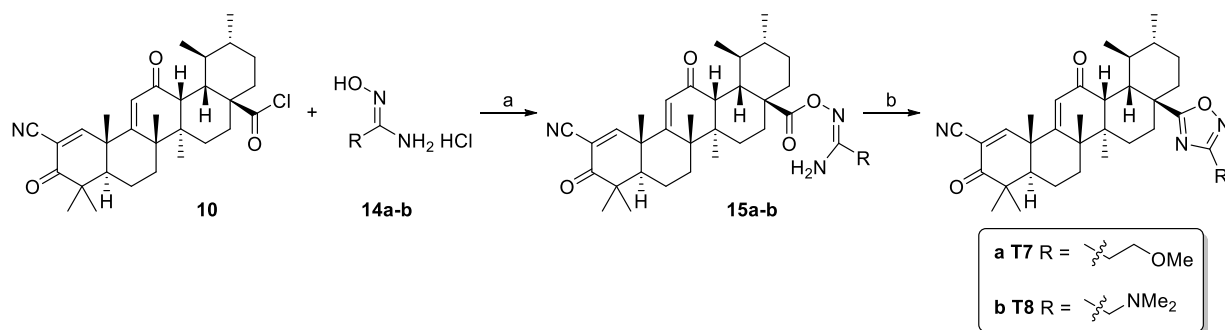
Reactivos y condiciones: a) cloruro de oxalilo, DMF, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt; b) N'-hidroxiacetimidamida, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt, 42%; c) solución de hidróxido de tetrabutilamonio ac., THF, rt, 41%.

Esquema 3



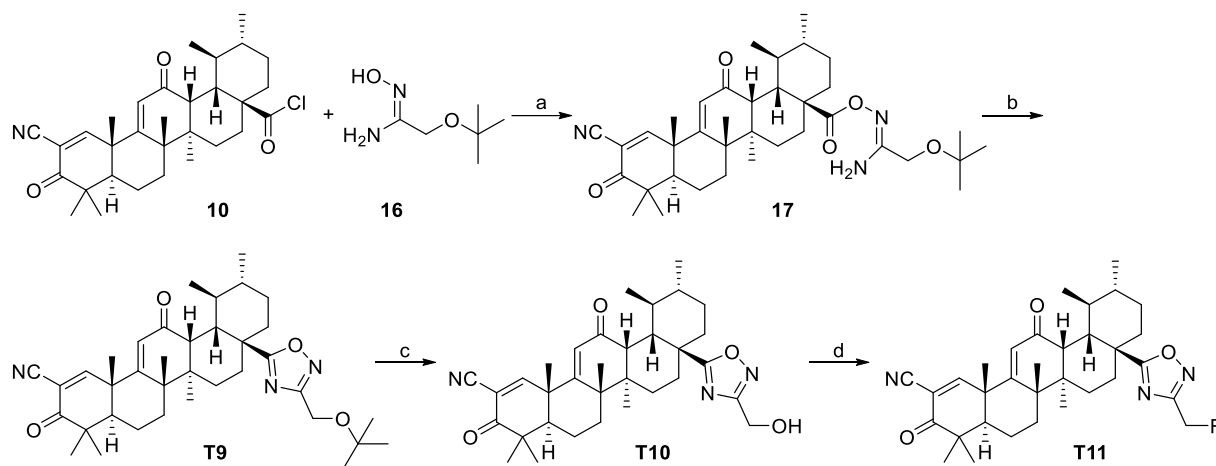
Reactivos y condiciones: a) Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt, 60% para **13a**; 72% para **13b**; 91% para **13c**; 62% para **13d**; 61% para **13e**; b) solución de hidróxido de tetrabutilamonio ac., THF, rt, 56% para **T2**; 30% para **T3**; 36% para **T4**; 18% para **T5**; 34% para **T6**.

Esquema 4



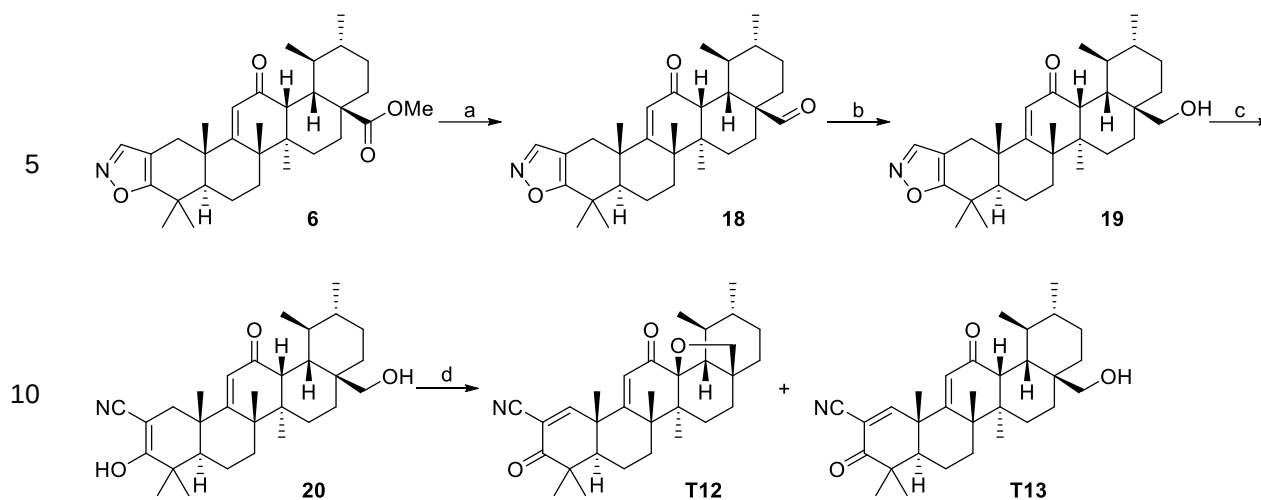
Reactivos y condiciones: a) Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt, 55% para **15a**; 58% para **15b**; b) solución de hidróxido de tetrabutilamonio ac., THF, rt, 52% para **T7**; 23% para **T8**.

Esquema 5



Reactivos y condiciones: a) Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt, 72%; b) solución de hidróxido de tetrabutilamonio, MeOH, THF, rt, 70%; c) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt, 78%; d) base de Hunig, trihidrofluoruro de etildiisopropilamina, fluoruro de perfluoro-1-butansulfonilo, MeCN, 0°C, 40%.

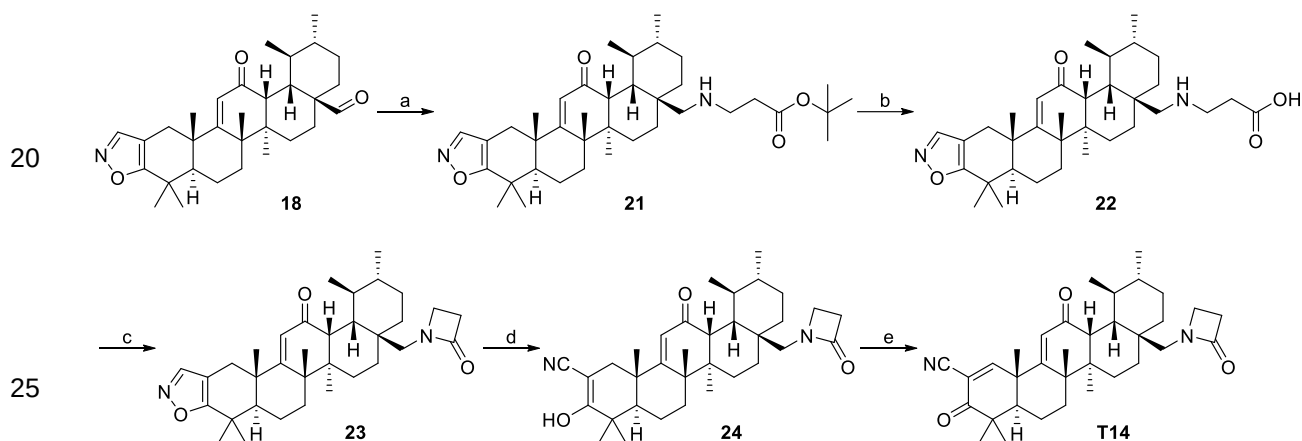
Esquema 6



15

Reactivos y condiciones: a) 1) DIBAL-H, THF, 0°C hasta rt; 2) N-óxido de 4-metilmorfolina, TPAP, 4 Å MS, CH₂Cl₂, rt, 48%; b) NaBH₄, EtOH, 0°C, 87%; c) NaOMe, MeOH, 55°C, 87%; d) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 23% para **T12**; 27% para **T13**.

Esquema 7



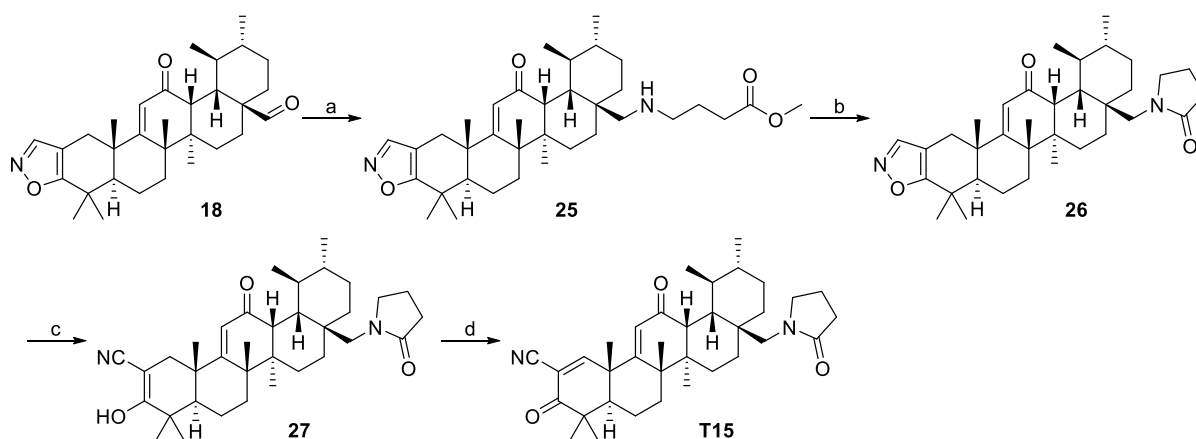
30

Reactivos y condiciones: a) 1) clorhidrato de 3-aminopropanoato de *ter*-butilo, Et₃N, NaBH(OAc)₃, THF, rt; 2) NaBH₄, MeOH, rt, 63%; b) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, rt; c) POCl₃, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 38% de **21**; d) NaOMe, MeOH, 55°C, 94%; e) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 56%.

Esquema 8

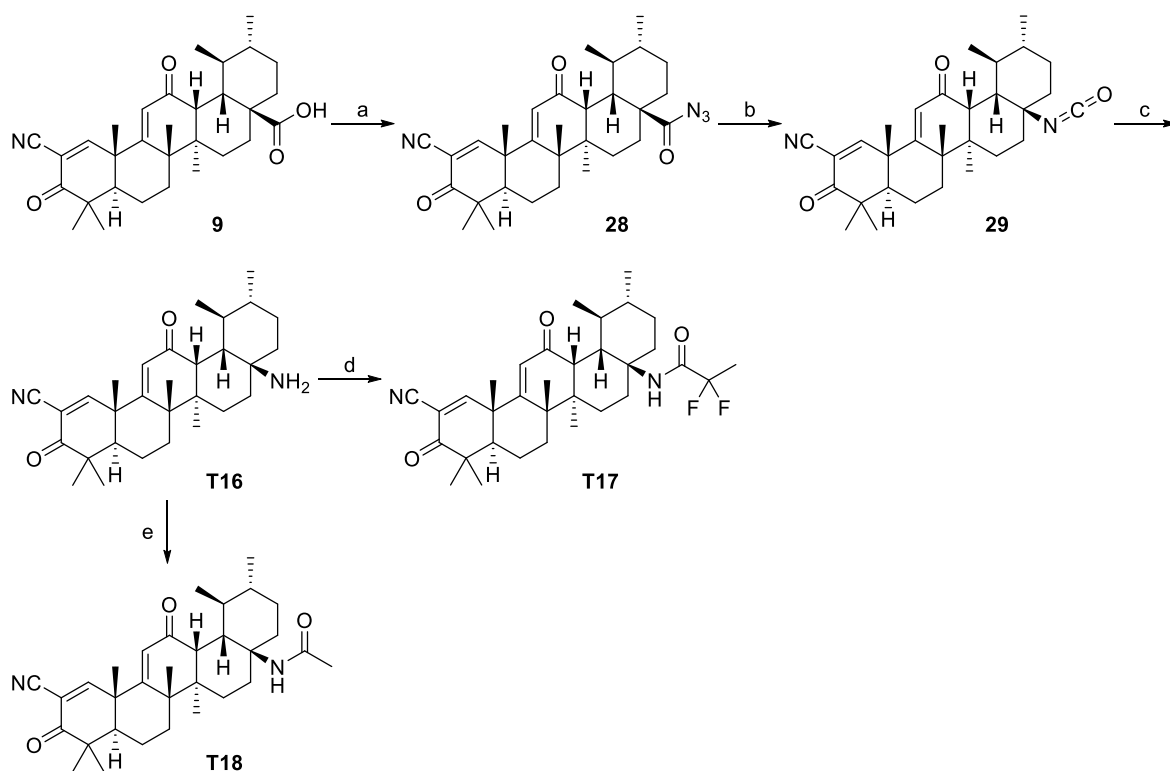
30

35



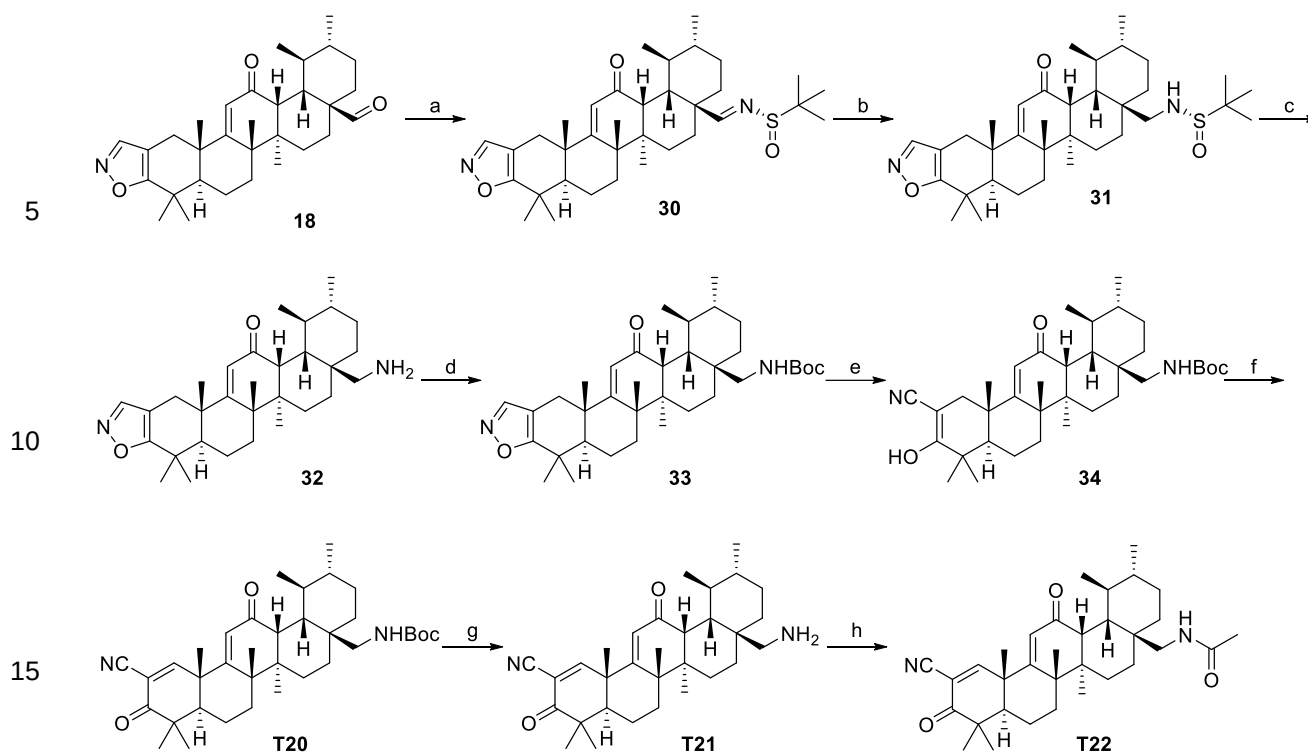
Reactivos y condiciones: a) 1) clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo, Et_3N , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, THF, rt; 2) NaBH_4 , MeOH, rt; b) tolueno, 140°C , 57% de **18**; c) NaOMe, MeOH, 55°C , 80%; d) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C ; piridina, 60°C , 54%.

Esquema 9



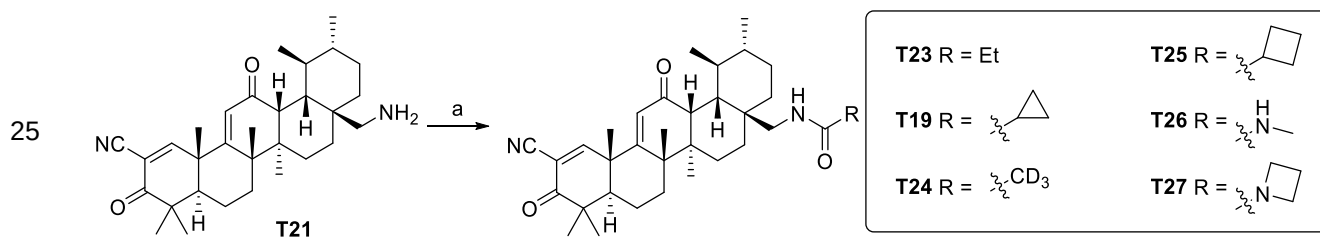
Reactivos y condiciones: a) difenilfosforil azida, Et_3N , tolueno, 0°C hasta rt, 87%; b) tolueno, 80°C ; c) HCl, MeCN, rt, 61% de **28**; d) ácido 2,2-difluoropropiónico, T3P, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 47%; e) AcCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 24%.

Esquema 10



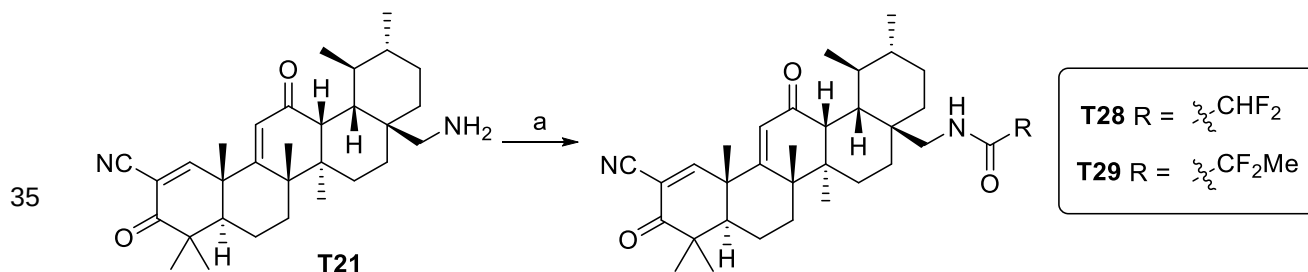
Reactivos y condiciones: a) (S)-2-metilpropan-2-sulfonamida, MgSO_4 , $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, THF, reflujo, 92%; b) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 82%; c) 6 M HCl en 1,4-dioxano, 0°C , 75%; d) Boc_2O , NaHCO_3 , THF, H_2O , rt, 43%; e) NaOMe , MeOH, 55°C , 82%; f) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C ; piridina, 60°C , 97%; g) TFA, CH_2Cl_2 , 0°C ; NaHCO_3 , EtOAc, H_2O , 84%; h) Ac_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 58%.

Esquema 11



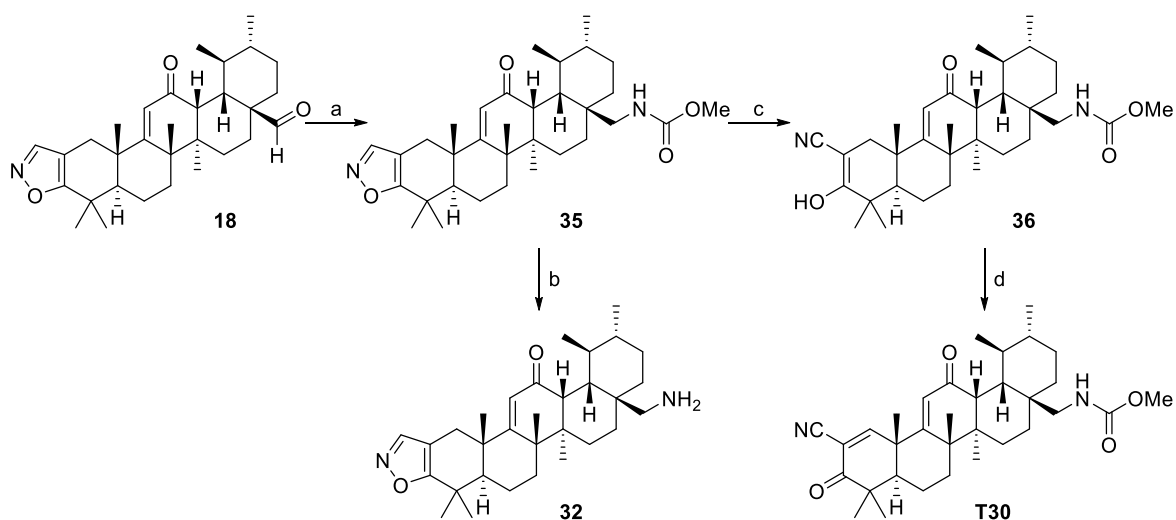
Reactivos y condiciones: a) RCOCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 48% para **T23**; 44% para **T19**; 53% para **T24**; 56% para **T25**, 25% para **T26**, 48% para **T27**.

Esquema 12



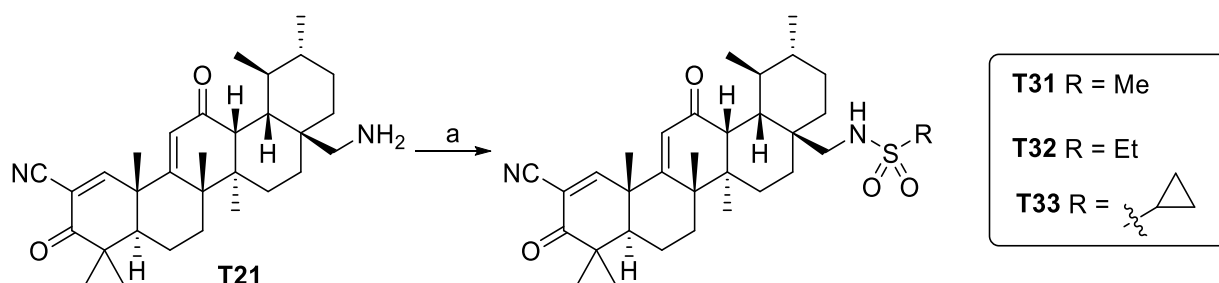
Reactivos y condiciones: a) RCOOH , T_3P , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 33% para **T28**, 48% para **T29**.

Esquema 13



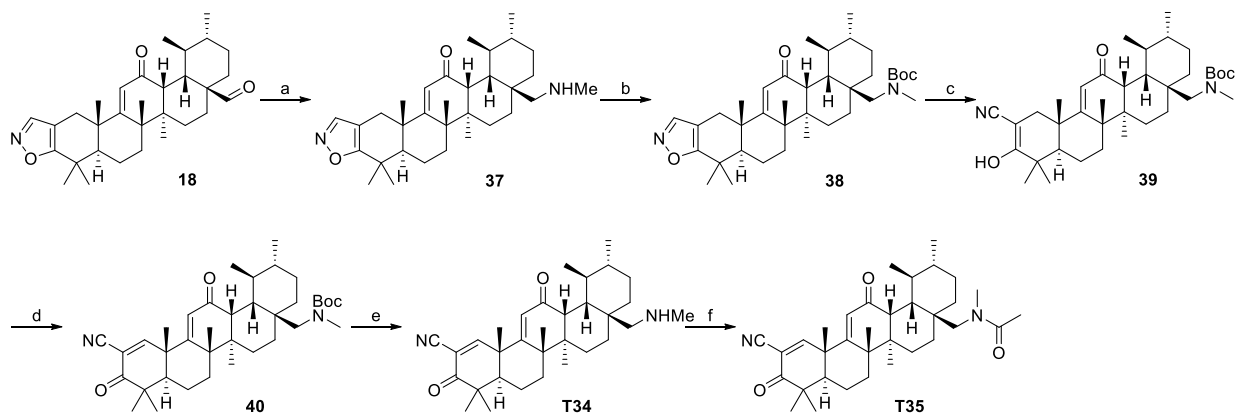
Reactivos y condiciones: a) carbamato de metilo, *ter*-butildimetilsilano, TFA, 100°C, 71%; b) 12 M HCl ac., ácido acético, 120°C, 92%; c) NaOMe, MeOH, 55°C, 84%; d) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 72%.

Esquema 14



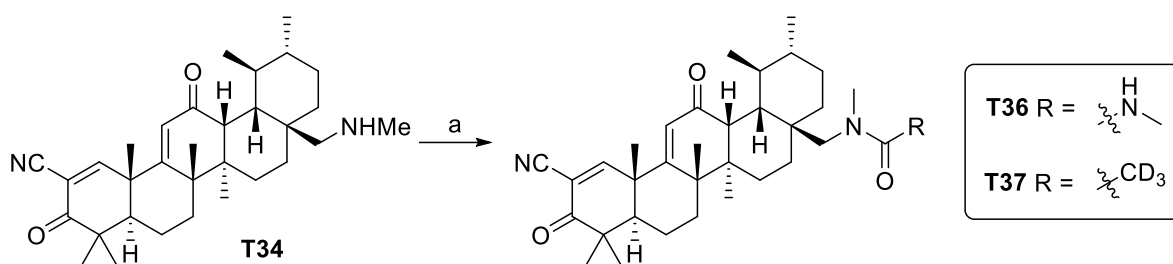
Reactivos y condiciones: a) RSO_2Cl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 52% para **T31**; 46% para **T32**; 20% para **T33**.

Esquema 15



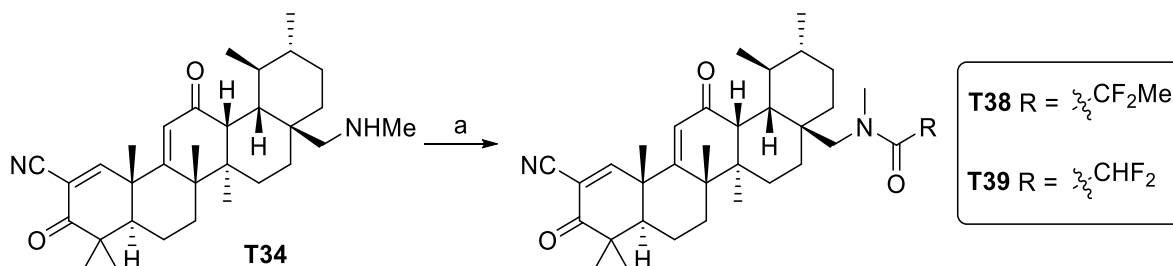
Reactivos y condiciones: a) metilamina, THF, 0°C hasta rt; AcOH, NaBH_3CN , MeOH, 0°C hasta rt; b) Boc_2O , NaHCO_3 , THF, H_2O , rt, 64% de **18**; c) NaOMe, MeOH, 55°C, 67%; d) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 56%; e) TFA, CH_2Cl_2 , 0°C, 86%; f) Ac_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C, 41%.

Esquema 16



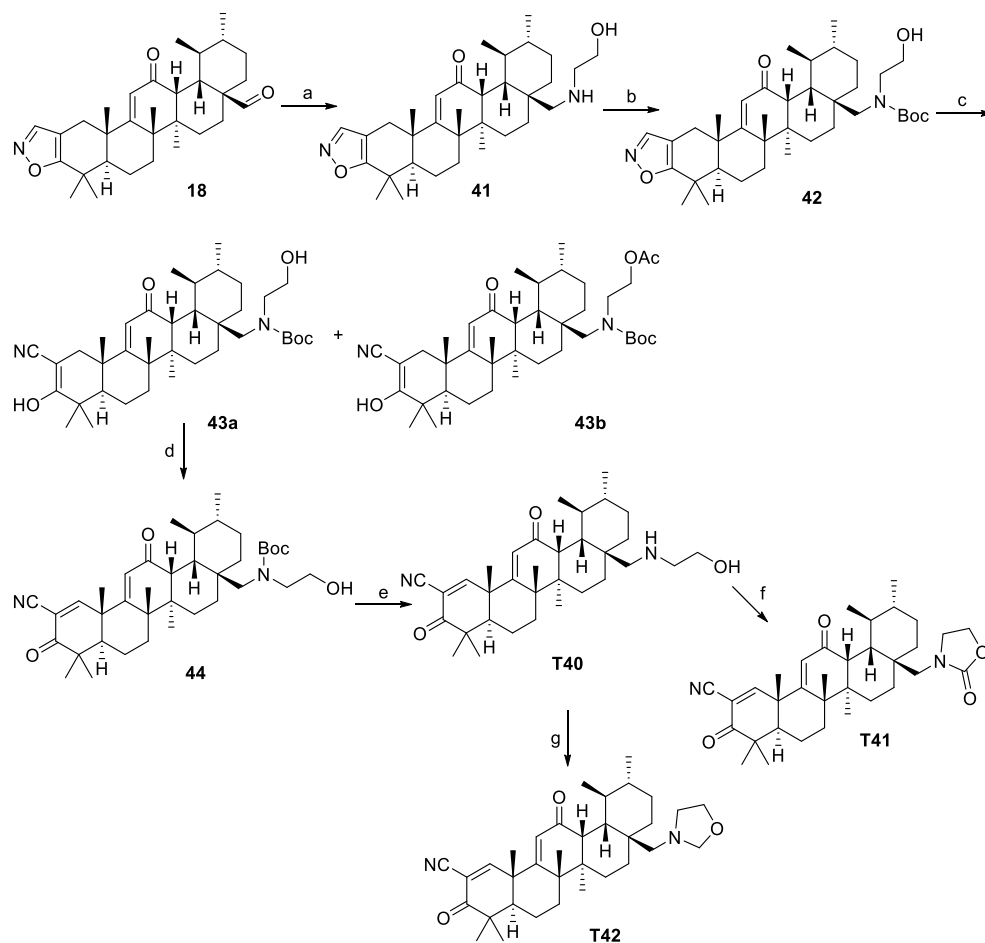
Reactivos y condiciones: a) RCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 38% para **T36**, 38% para **T37**.

Esquema 17



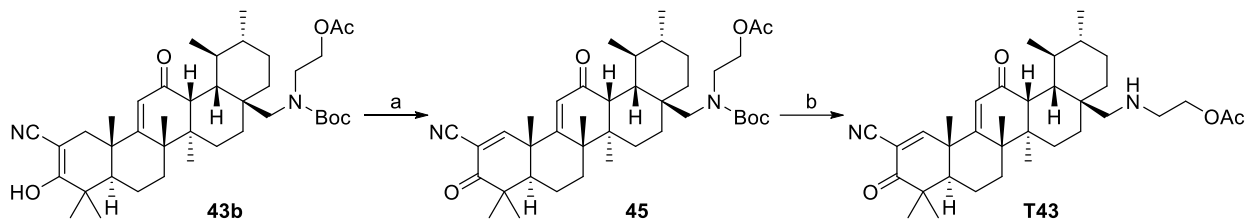
15
para **T39**.
Reactivos y condiciones: a) RCOOH, T₃P, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C hasta 100°C, 25% para **T38**; 20%

Esquema 18



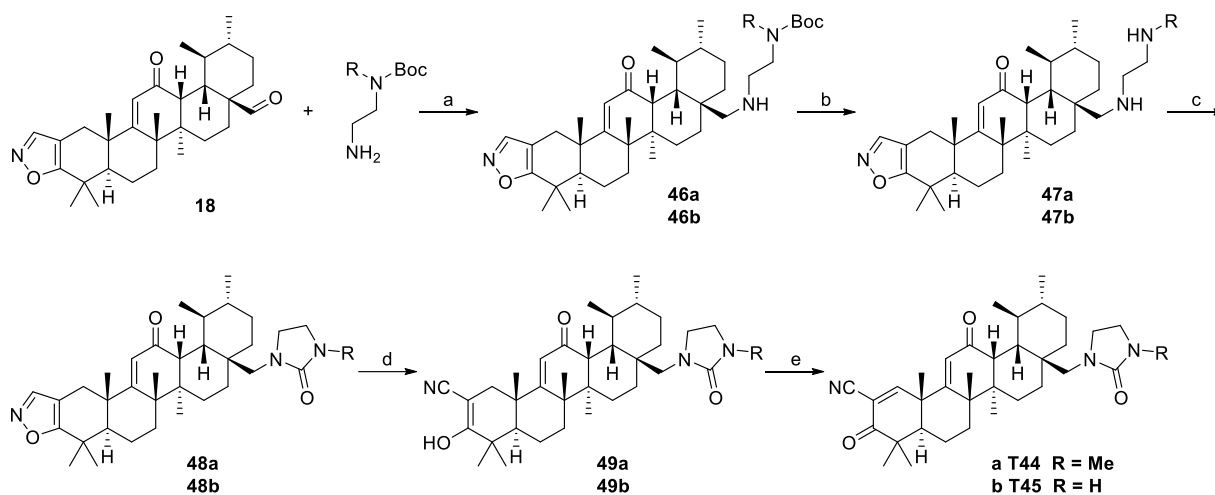
Reactivos y condiciones: a) etanolamina, AcOH, THF, rt; NaBH₃CN, MeOH, rt, 91%; b) Boc₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 81%; c) K₂CO₃, MeOH, rt, 61% para **43a**; 30% para **43b**; d) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 51%; e) TFA, CH₂Cl₂, rt, 77%; f) CDI, CH₂Cl₂, rt, 34%; g) (HCHO)_n, THF, 75°C, 8%.

Esquema 19



Reactivos y condiciones: a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 71%; b) TFA, CH₂Cl₂, rt, 90%.

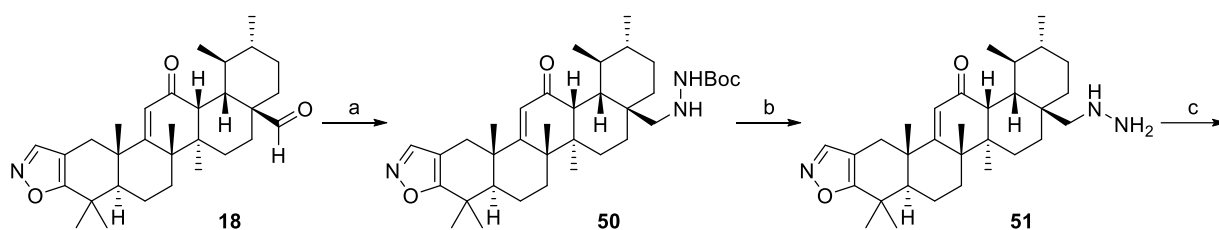
Esquema 20



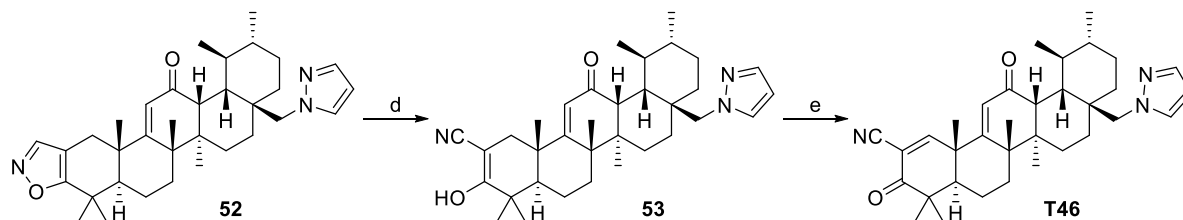
Reactivos y condiciones: a) AcOH, THF, rt; NaBH₃CN, MeOH, rt; b) TFA, CH₂Cl₂, rt; c) fosgeno, CH₂Cl₂, rt, 42% para **48a** de **18**; 14% para **48b** de **18**; d) NaOMe, MeOH, 55°C, 93% para **49a**; 83% para **49b**; e) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 25% para **T44**; 10% para **T45**.

Esquema 21

5



10

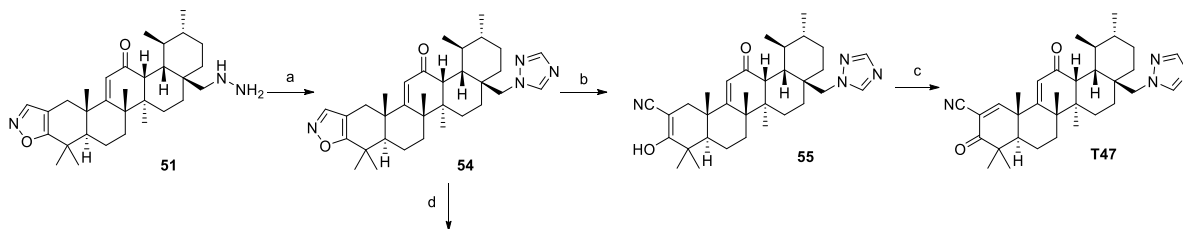


15

Reactivos y condiciones: a) carbazato de *ter*-butilo, THF, 70°C; AcOH, NaBH₃CN, MeOH, rt hasta 60°C, rendimiento cuantitativo; b) HCl en 1,4-dioxano, THF, rt; c) 1,1,3,3-tetrametoxipropano, HCl 12 M, EtOH, 70°C, 56% de **50**; d) NaOMe, MeOH, 55°C, 42%; e) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 39%.

Esquema 22

20

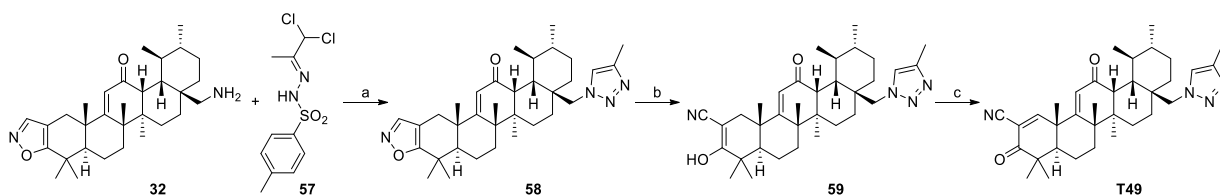


25

Reactivos y condiciones: a) 1,3,5-triazina, ácido fórmico, rt, 45%; b) K₂CO₃, MeOH, rt hasta 45°C, 53%; c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 62%; d) NaOMe, MeOH, 55°C, 10%; e) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 30%.

Esquema 23

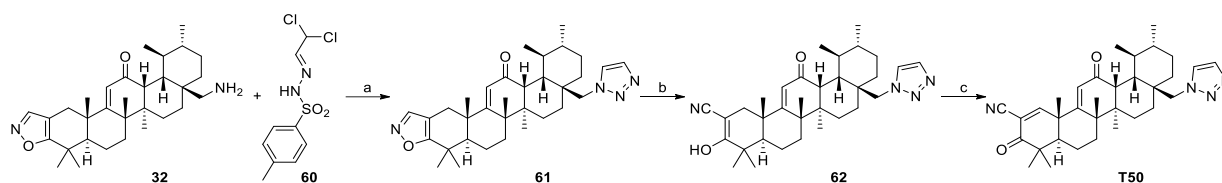
30



35

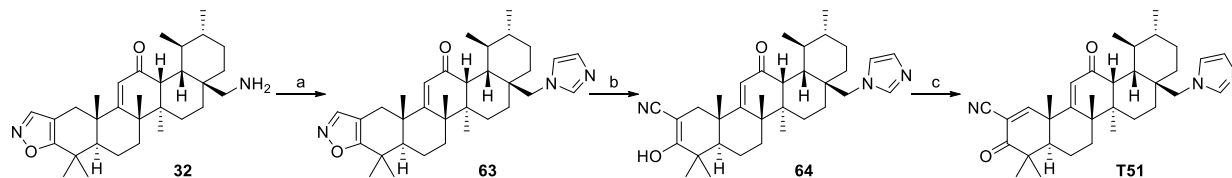
Reactivos y condiciones: a) DIPEA, EtOH, MeCN, 0°C hasta rt, 52%; b) K₂CO₃, MeOH, rt, 65%; c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 58%.

Esquema 24



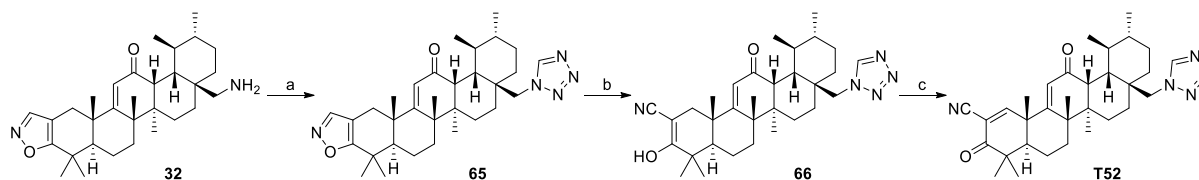
Reactivos y condiciones: a) DIPEA, EtOH, MeCN, 0°C hasta rt, 52%; b) K₂CO₃, MeOH, rt, 68%; c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 80%.

Esquema 25



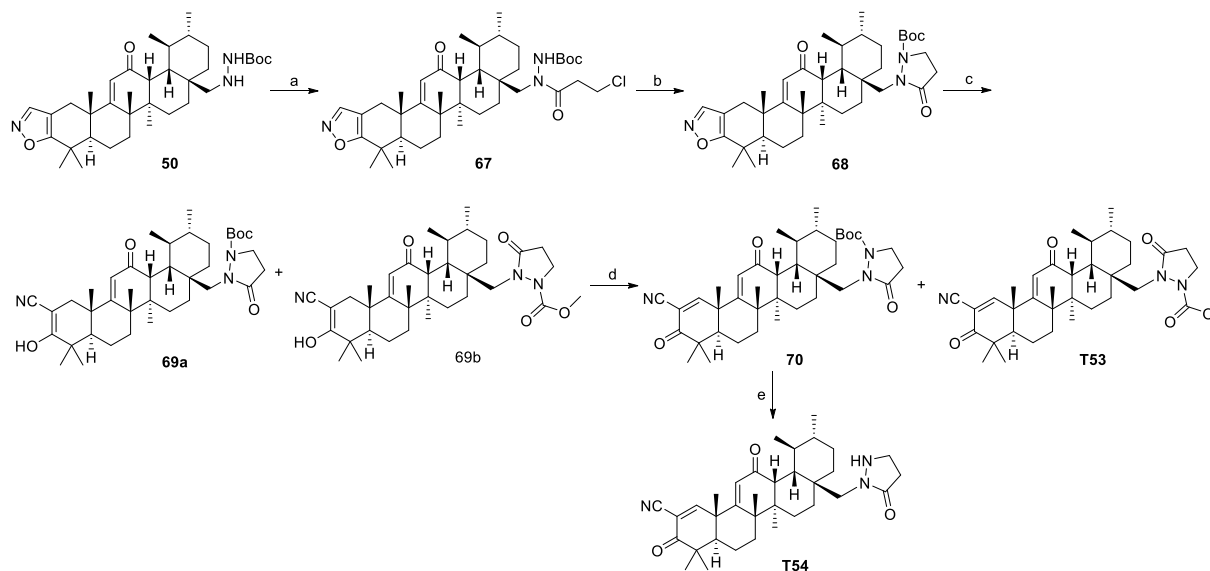
Reactivos y condiciones: a) (HCHO)_n, glicoxal trimérico dihidrato, (NH₄)₂CO₃, MeOH, rt, 85%; b) K₂CO₃, MeOH, rt, rendimiento cuantitativo; c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 21%.

Esquema 26

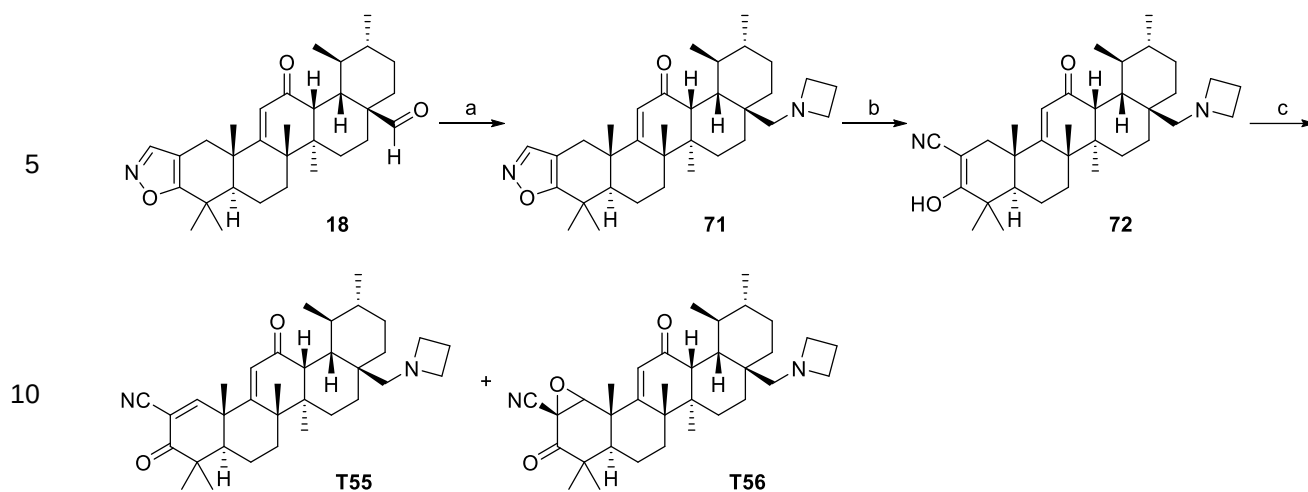


Reactivos y condiciones: a) ortoformato de trimetilo, NaN₃, AcOH, rt-80°C, 70%; b) NaOMe, MeOH, 55°C, 57%; c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 79%.

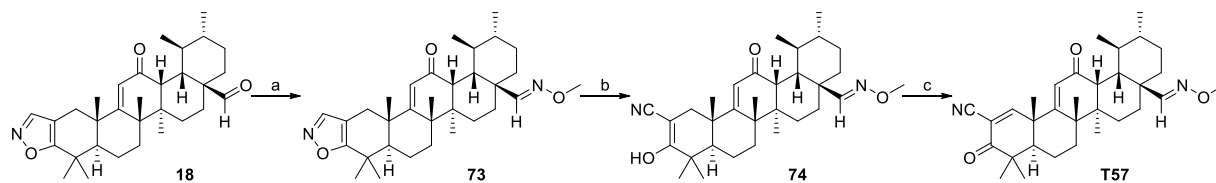
Esquema 27



Reactivos y condiciones: a) cloruro de 3-cloropropionilo, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt, 94%; b) K₂CO₃, DMF, rt, 68%; c) NaOMe, MeOH, 55°C; d) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 50% para **70**, 6% para **T53**; e) TFA, CH₂Cl₂, rt, 11%.

Esquema 28

Reactivos y condiciones: a) azetidina, AcOH, THF, rt; NaBH_3CN , MeOH, rt, 44%; b) NaOMe, MeOH, 55°C, 24%; c) DDQ, tolueno, 55°C, 12% para **T55**, 7% para **T56**.

Esquema 29

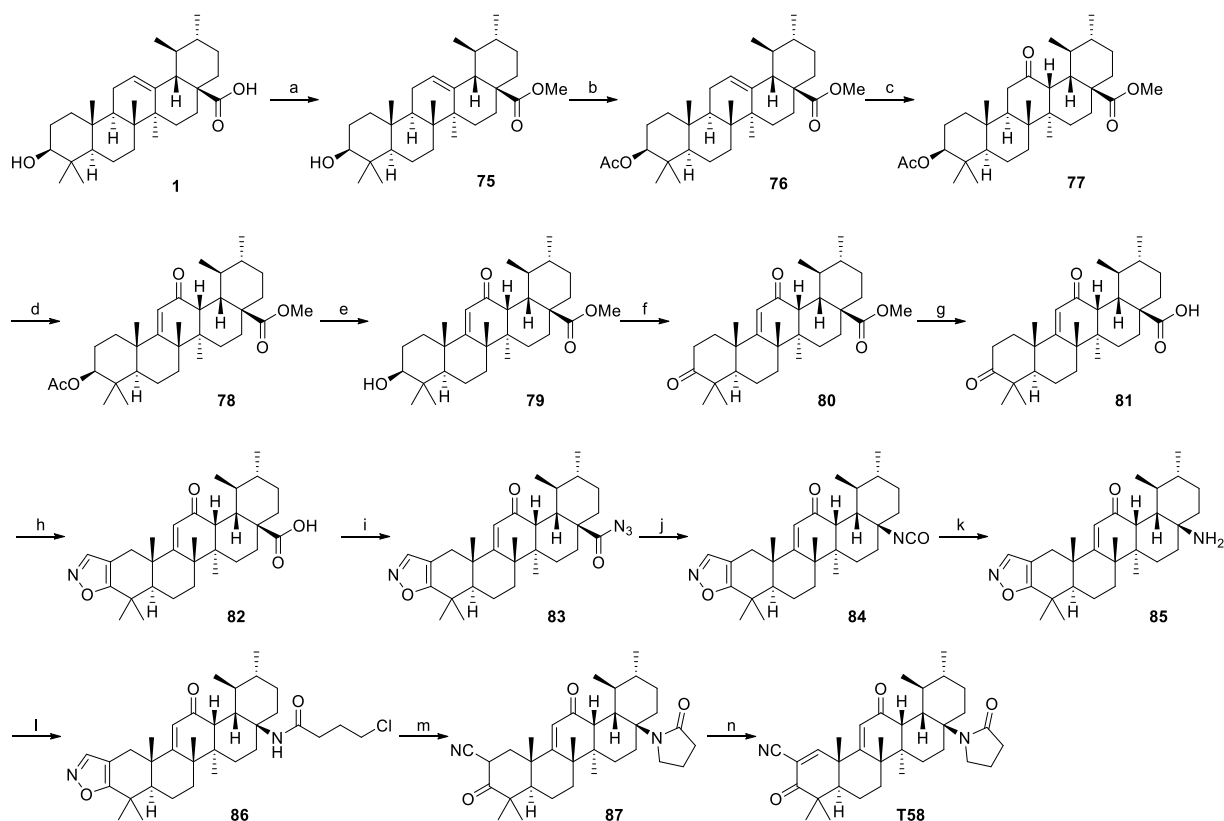
Reactivos y condiciones: a) $\text{NH}_2\text{OMe} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , MeOH, THF, rt, rendimiento cuantitativo; b) K_2CO_3 , MeOH, rt, rendimiento cuantitativo; c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 61%.

Esquema 30

25

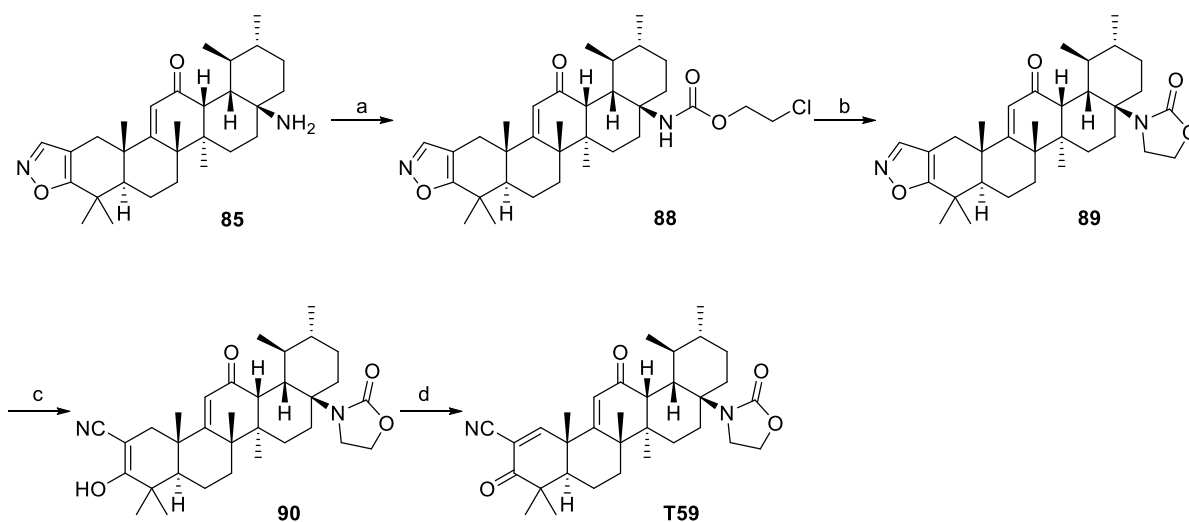
30

35

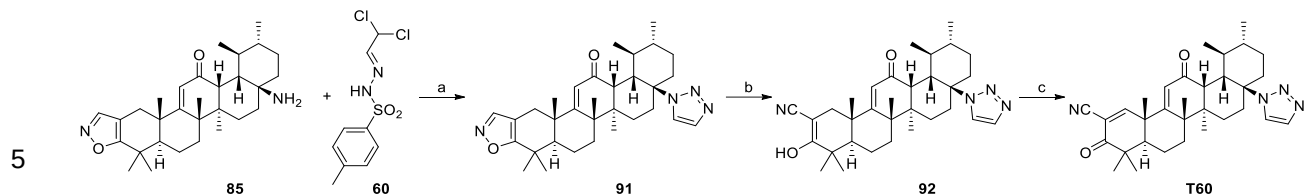


Reactivos y condiciones: a) MeI, K₂CO₃, DMF, rt; b) Ac₂O, 100°C; c) H₂O₂, HCO₂H, CH₂Cl₂, rt, 59% de **1**; d) tribromuro de piridinio, MeCN, 50°C, rendimiento cuantitativo; e) K₂CO₃, MeOH, rt; f) DMSO, EtOAc, T3P, Et₃N, rt, 76% de **78**; g) LiBr, NaOAc, DMac, 150°C, 74%; h) 1) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, rt; 2) HCl acuoso, NH₂OH·HCl, EtOH, 55°C, 90%; i) DPPA, Et₃N, tolueno, 0°C hasta rt; j) tolueno, 80°C; k) HCl acuoso 12 N, 0°C o rt, 71% de **82**; l) cloruro de 4-clorobutirilo, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 81%; m) NaH, DMF, 0°C hasta rt, 54%; n) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 10%.

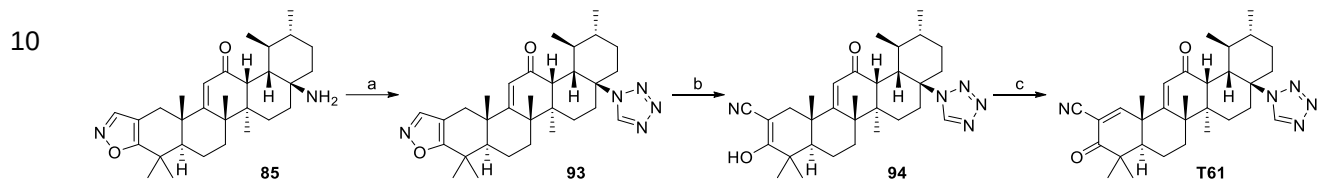
Esquema 31



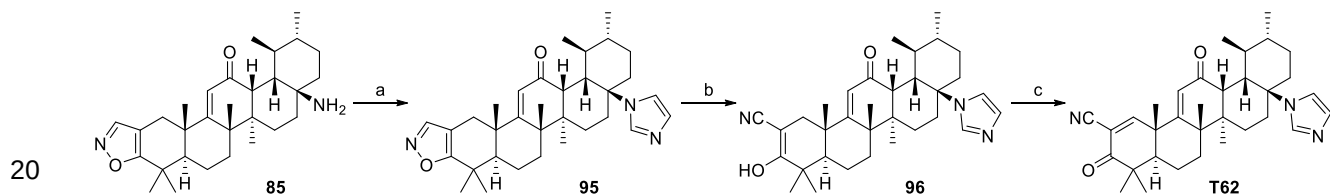
Reactivos y condiciones: a) cloroformato de 2-cloroetilo, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 46%; b) *t*-BuOK, THF, 0°C; c) K₂CO₃, MeOH, rt, 48% de **88**; d) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 72%.

Esquema 32

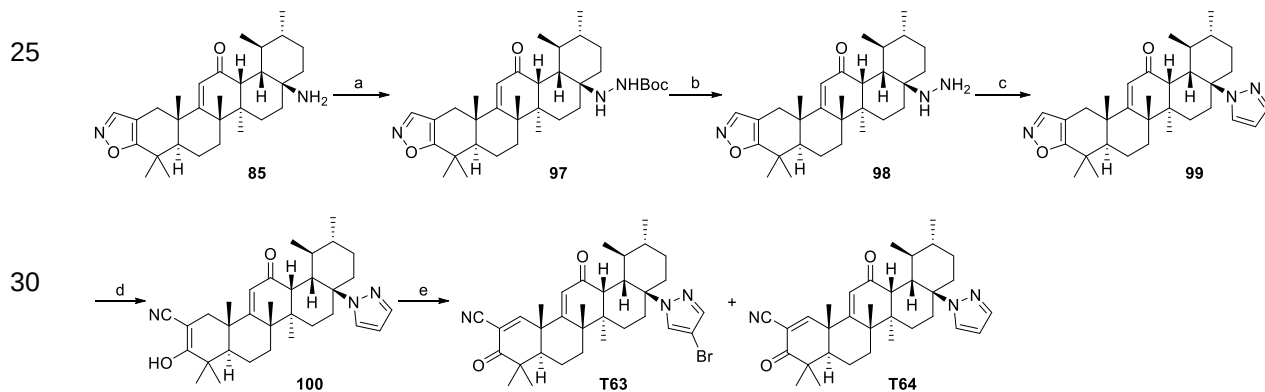
Reactivos y condiciones: a) DIPEA, EtOH, MeCN, 0°C hasta rt, 68%; b) K₂CO₃, MeOH, rt, 97%; c) DDQ, tolueno, CHCl₃, 50°C, 67%.

Esquema 33

15 Reactivos y condiciones: a) NaN₃, ortoformato de trimetilo, ácido acético, rt hasta 80°C, 38%; b) K₂CO₃, MeOH, rt hasta 55°C, 89%; c) DDQ, CHCl₃, 50°C, 62%.

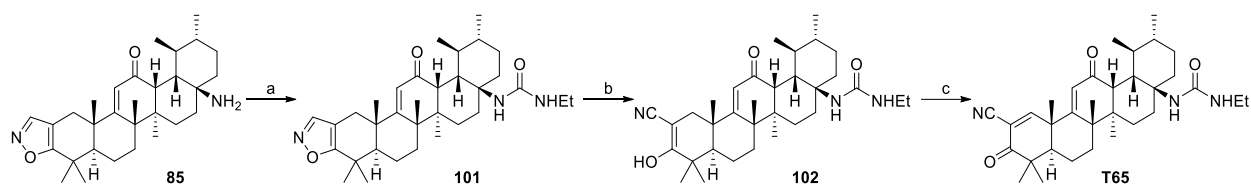
Esquema 34

Reactivos y condiciones: a) paraformaldehído, glicol trimérico dihidrato, (NH₄)₂CO₃, MeOH, rt, 42%; b) K₂CO₃, MeOH, rt, 34%; c) DDQ, CHCl₃, 50°C, 42%.

Esquema 35

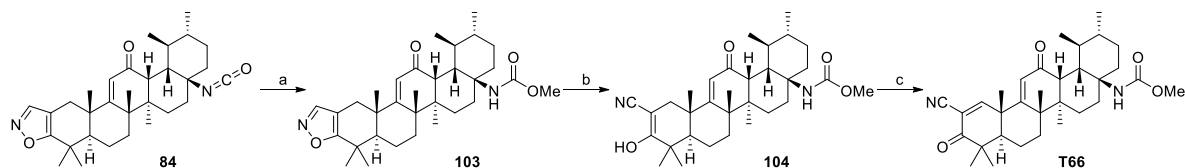
35 Reactivos y condiciones: a) ter-butil 3-(triclorometil)-1,2-oxaziridina-2-carboxilato, CH₂Cl₂, -78°C hasta rt, 20%; b) HCl en 1,4-dioxano, THF, rt hasta 55°C; c) 1,1,3,3-tetrametoxipropano, HCl 12 M, EtOH, 70°C, 47% de **97**; d) K₂CO₃, MeOH, rt, 37%; e) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 16% para **T63**; 20% para **T64**.

Esquema 36



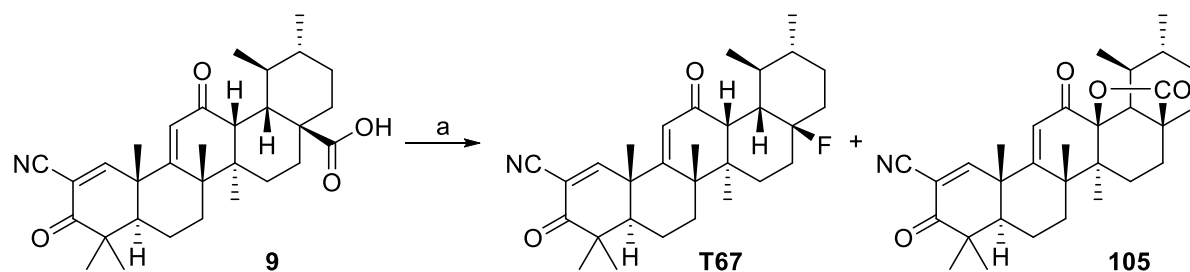
Reactivos y condiciones: a) isocianato de etilo, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 87%; b) K₂CO₃, MeOH, rt, 38%; c) DDQ, tolueno, CHCl₃, 50°C, 19%.

Esquema 37



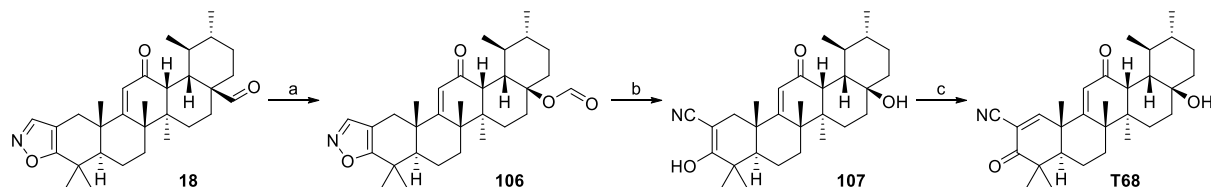
Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, 0°C hasta rt; b) K₂CO₃, MeOH, rt, 65% de **29**; b) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 88%.

Esquema 38



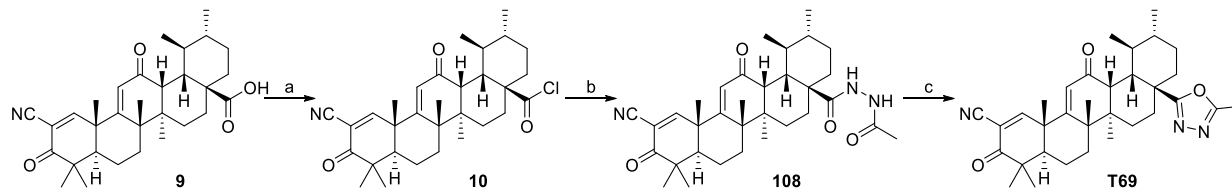
Reactivos y condiciones: a) XeF₂, CH₂Cl₂, rt, 11% para **T67**, 36% para **105**.

Esquema 39



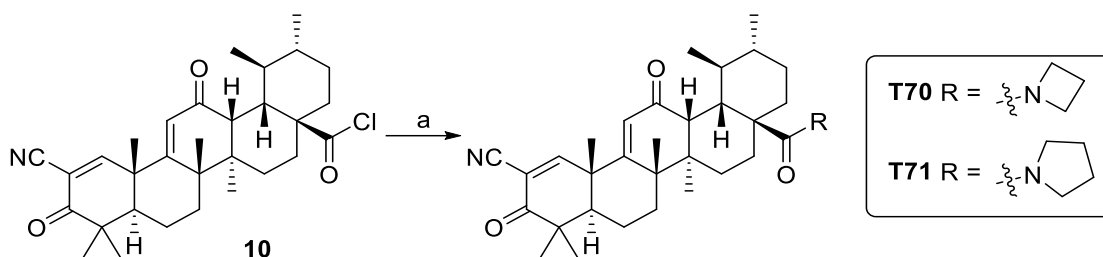
Reactivos y condiciones: a) ácido peracético, NaOAc, rt, 79%; b) NaOMe, MeOH, 55°C, 69%; c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 79%.

Esquema 40



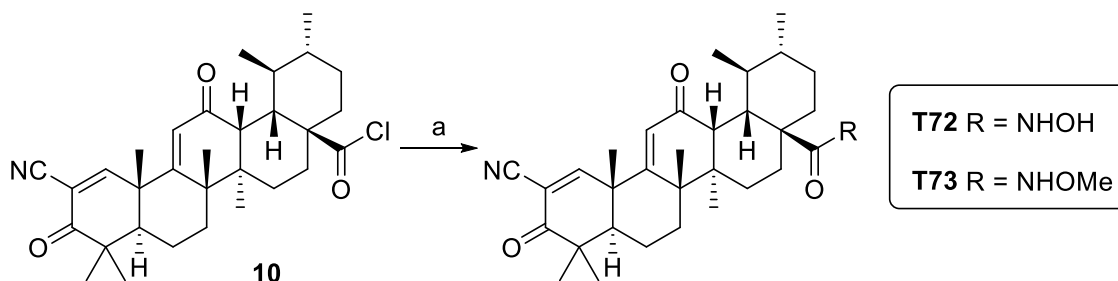
Reactivos y condiciones: a) cloruro de oxalilo, DMF, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt; b) AcNHNH₂, 2-metiltetrahydrofurano, CH₂Cl₂, rt, 31% de **9**; c) *p*-TsOH, tolueno, 82%.

Esquema 41



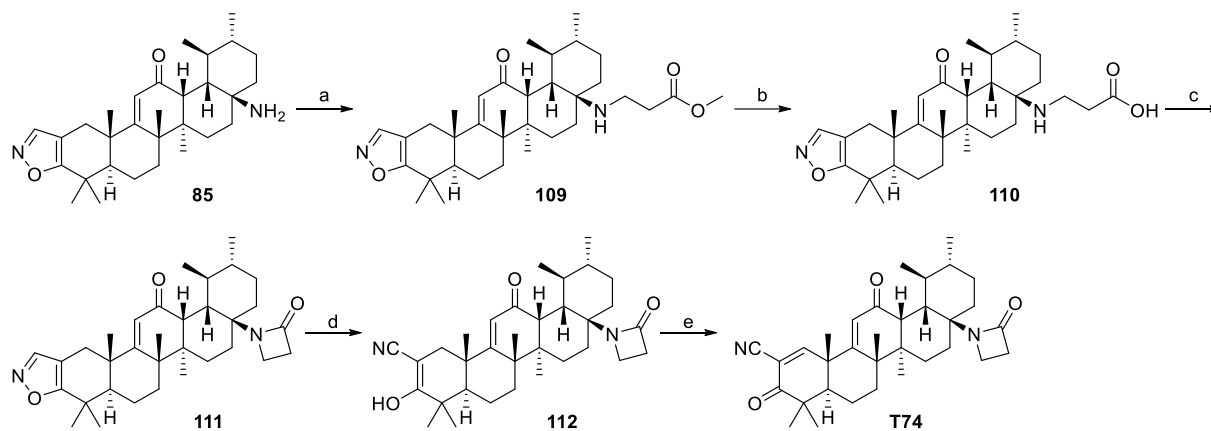
Reactivos y condiciones: a) RH, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt, 29% para **T70**; 82% para **T71**.

Esquema 42



Reactivos y condiciones: a) RH·HCl, Et₃N, THF, agua, rt, 53% para **T72**; 58% para **T73**.

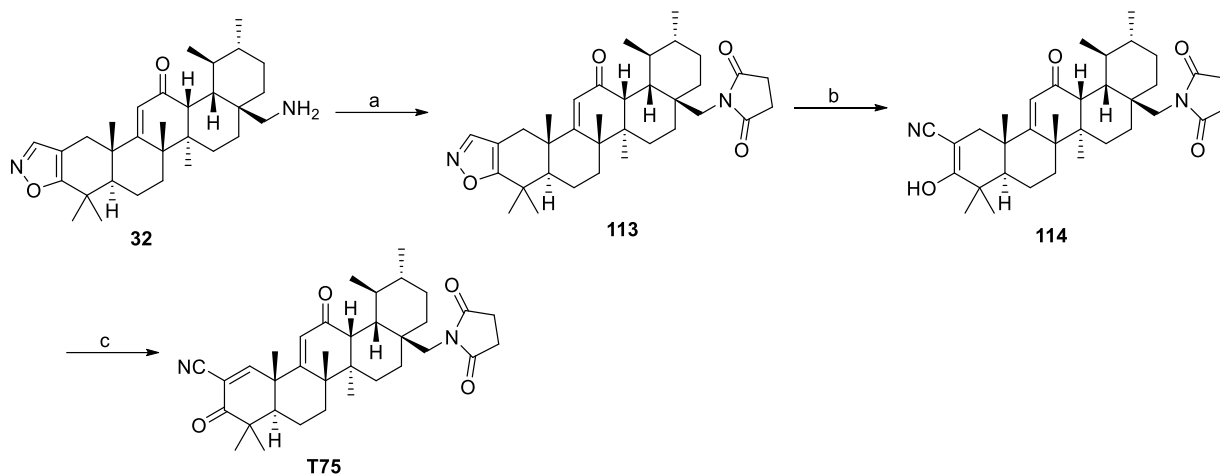
Esquema 43



Reactivos y condiciones: a) acrilato de metilo, Et₃N, MeOH, 50°C, 78%; b) HCl, 1,4-dioxano, agua; c) POCl₃, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 75% de **109**; d) K₂CO₃, MeOH, rt, 49%; e) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 32%.

Esquema 44

5

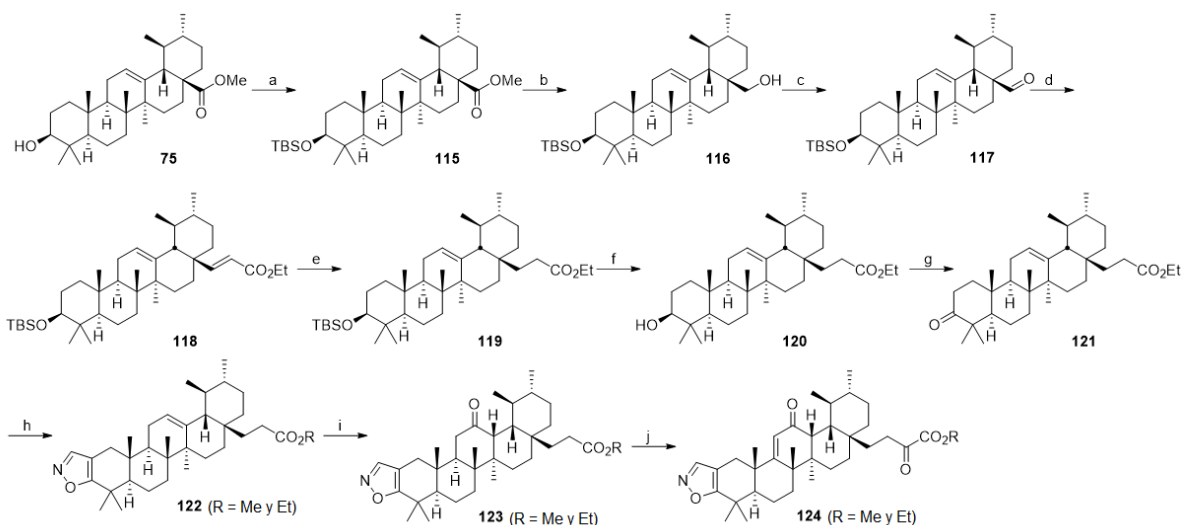


10

Reactivos y condiciones: a) anhídrido succínico, DMAP, 1,4-dioxano, 150°C, 42%; b) K₂CO₃, MeOH, rt, 50%, 18%; c) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 93%.

Esquema 45

15



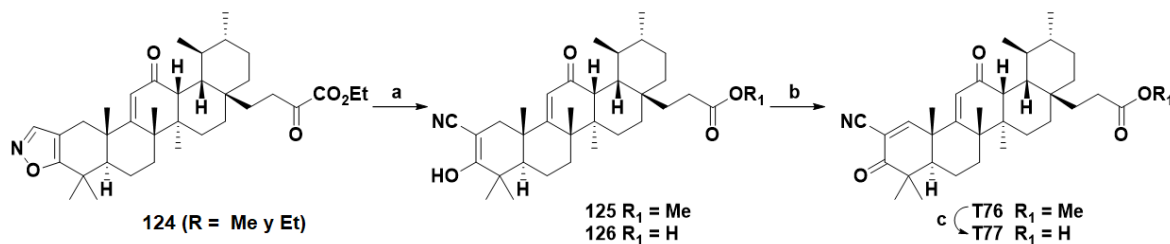
25

Reactivos y condiciones: a) TBSOTf, 2,6-lutidina, MeCN, rt, 79%; b) DIBAL-H, THF, hexanos, 0°C hasta rt, rendimiento cuantitativo; c) NMO, TPAP, 4 Å MS, rt, 66%; d) fosfonoacetato de trietilo, *t*-BuOK, THF, 0°C hasta rt, 89%; e) hidrógeno, 10% Pd/C, rt, rendimiento cuantitativo; f) TBAF, THF, rt; g) periodiano Dess-Martin, CH₂Cl₂, rt, 69% de **119**; h) 1) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0°C hasta rt; 2) HCl acuoso 6 M, NH₂OH-HCl, EtOH, 55°C, 85%; i) ozono, CH₂Cl₂, -78°C; Me₂S, rt, 63%; j) tribromuro de piridinio, MeCN, 50°C, 70%.

30

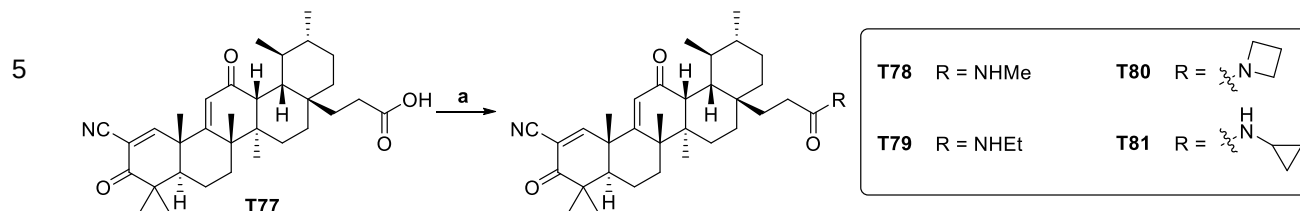
Esquema 46

35



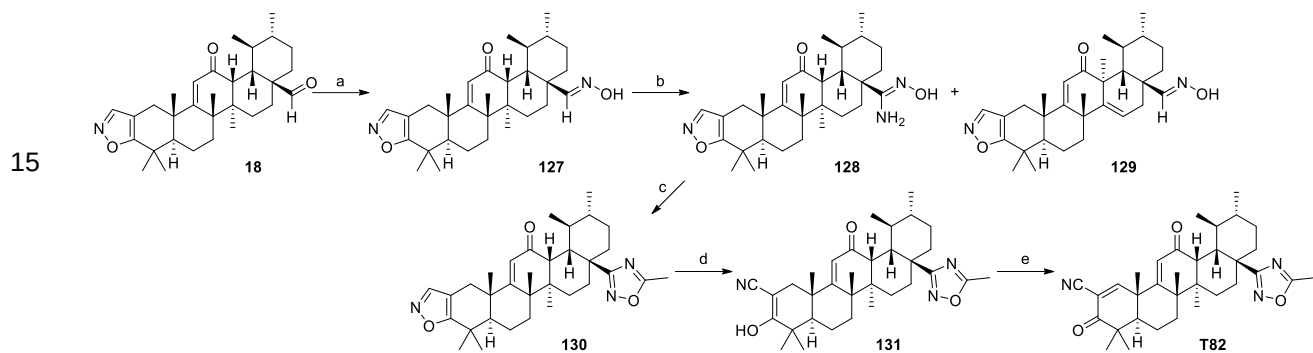
Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, 55°C; b) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C; 20% para **T76** de **124**; 53% para **T77** de **124**; c) HCl acuoso, MeCN, 65°C, 80%.

Esquema 47



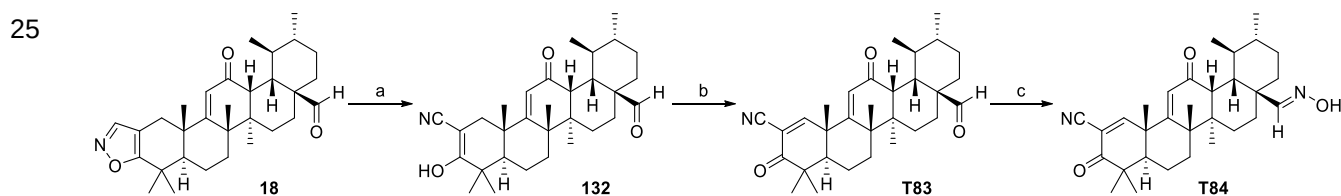
Reactivos y condiciones: a) RH, HATU, Et₃N, DMF, rt, 67% para **T78**; 22% para **T79**; 54% para **T80**; 55% para **T81**.

Esquema 48



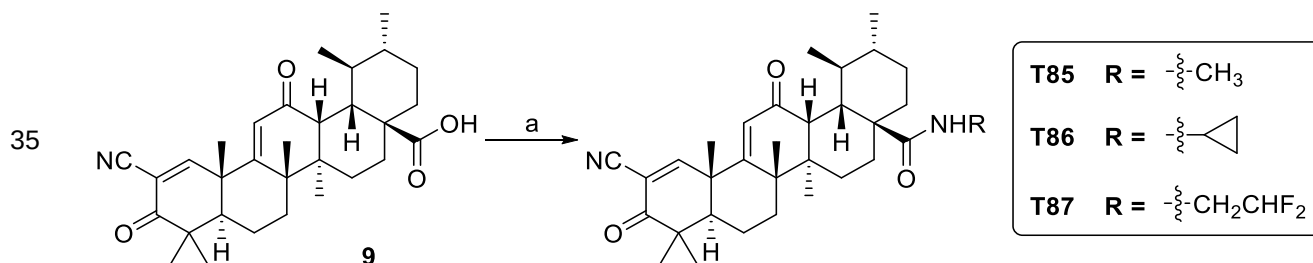
Reactivos y condiciones: a) NH₂OH-HCl, NaOAc, EtOH, H₂O, rt; b) NCS, HCl acuoso 12 N, MeCN, -10°C; NH₃ en agua, -10°C hasta rt, 8.5% para **128** de **18**; 57% para **129** de **18**; c) Ac₂O, AcOH, rt hasta 100°C, 40%; d) K₂CO₃, MeOH, rt, 52%; e) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 28%.

Esquema 49



Reactivos y condiciones: a) K₂CO₃, MeOH, rt, 70%; b) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 58%; c) NH₂OH-HCl, NaOAc, EtOH, H₂O, rt, 64%.

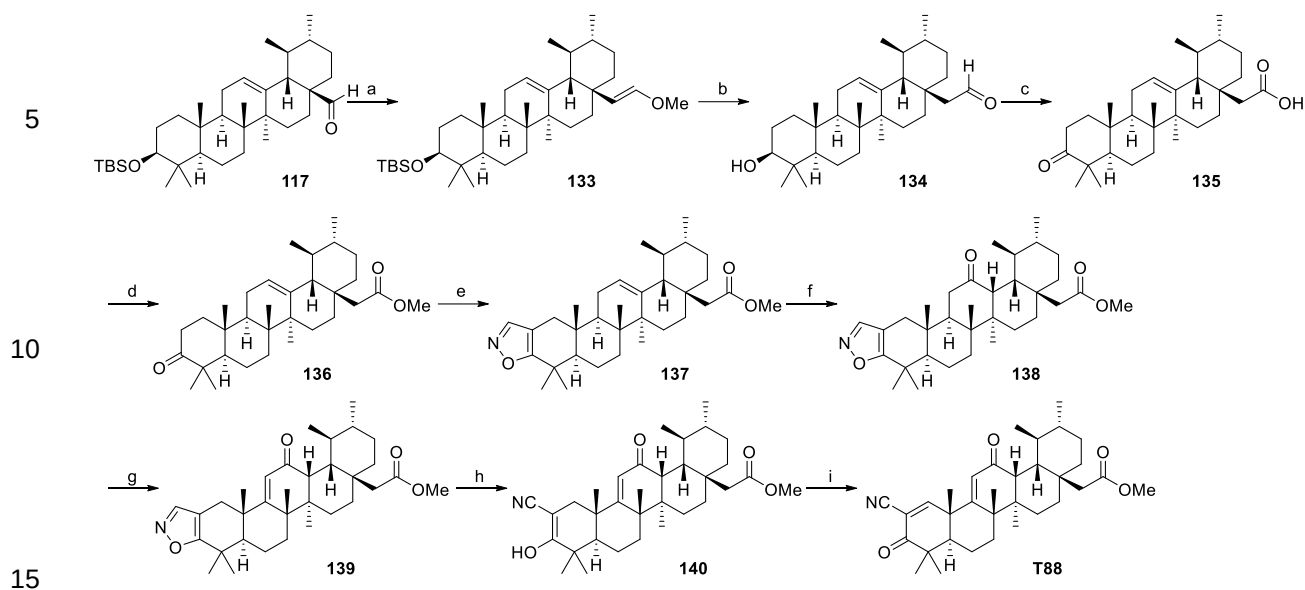
Esquema 50



Reactivos y condiciones: a) RNH₂, Et₃N, HATU, DMF, rt, 75% para **T85**; 76% para **T86**; 97% para

T87.

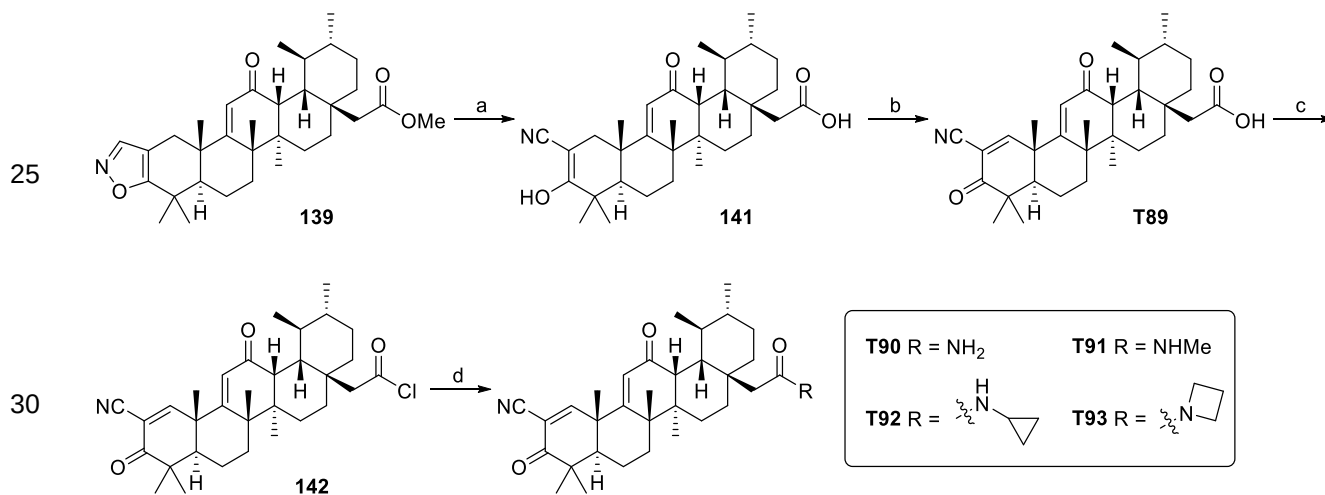
Esquema 51



Reactivos y condiciones: a) cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio, LHMDS, THF, rt, rendimiento cuantitativo; b) HCl/1,4-dioxano, rt, 90%; c) reactivo de Jones, acetona, 0°C hasta rt, 65%; d) MeI, K₂CO₃, DMF, rt, 90%; e) 1) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0°C hasta rt; 2) HCl acuoso, NH₂OH-HCl, EtOH, 55°C; f) ozono, CH₂Cl₂, -78°C; Me₂S, rt, 71%; g) tribromuro de piridinio, MeCN, 50°C, 67%; h) NaOMe, MeOH, 55°C, 80%; i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 73%.

20

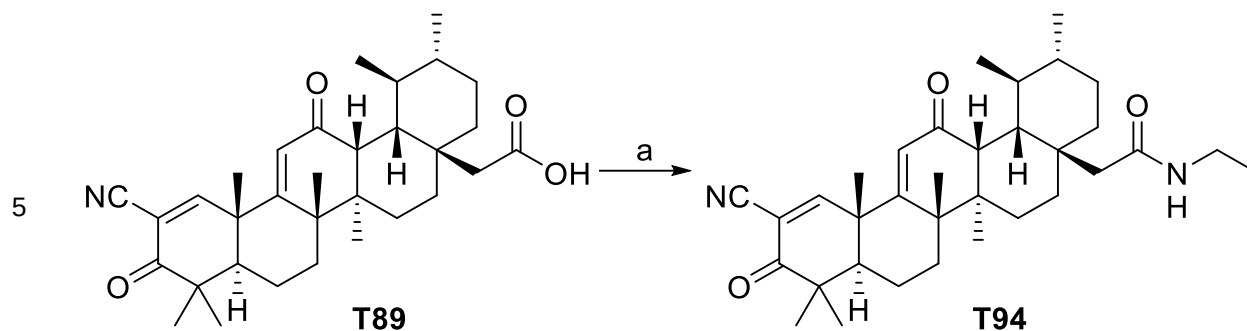
Esquema 52



Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, agua, 60°C, 61%; b) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 79%; c) cloruro de oxalilo, CH₂Cl₂, 0°C hasta rt, rendimiento cuantitativo; d) RH, CH₂Cl₂, 0°C, 54% para **T90**; 53% para **T91**; 44% para **T92**; 55% para **T93**.

35

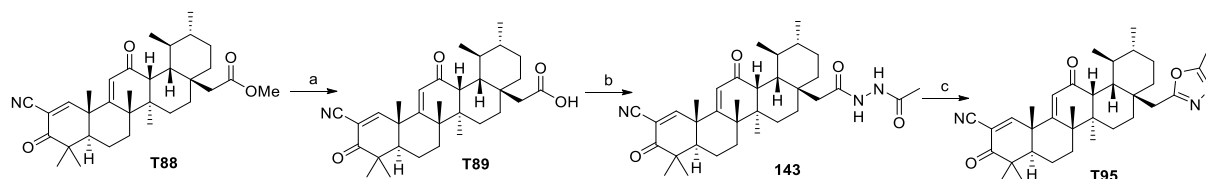
Esquema 53



Reactivos y condiciones: a) EtNH₂, HATU, DIPEA, DMF, rt, 47%.

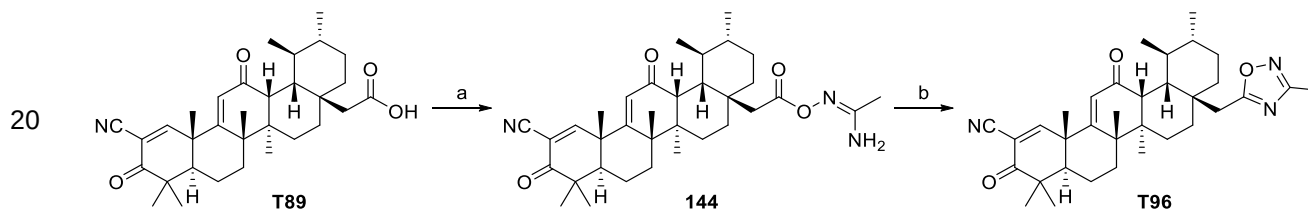
Esquema 54

10



15 Reactivos y condiciones: a) HCl acuoso 6 M, DME, microondas 130°C, 50%; b) acetidrazida, Et₃N, DMAP, EDC·HCl, CH₂Cl₂, rt, 50%; c) *p*-TsOH·H₂O, tolueno, reflujo, 30%.

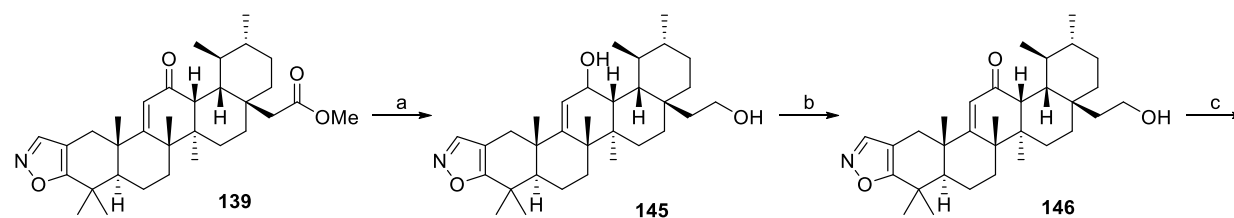
Esquema 55



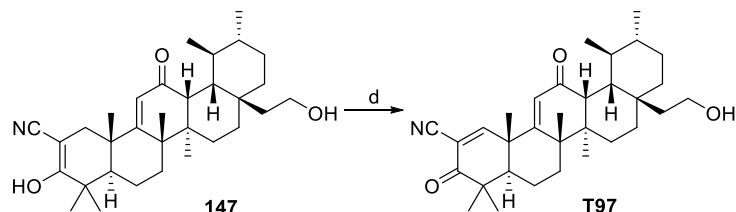
Reactivos y condiciones: a) N'-hidroxiacetimidamida, HATU, DIPEA, CH₂Cl₂, rt, 90%; b) tolueno, EtOAc, 200°C, 20%.

Esquema 56

25



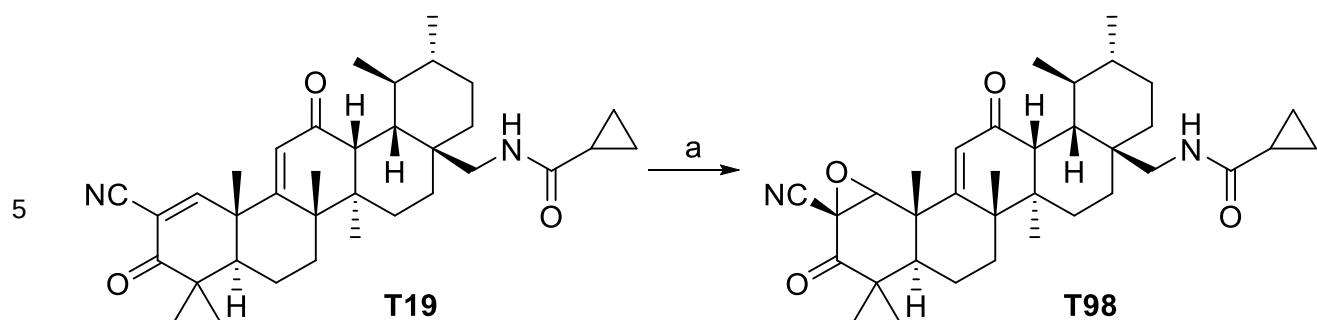
30



35

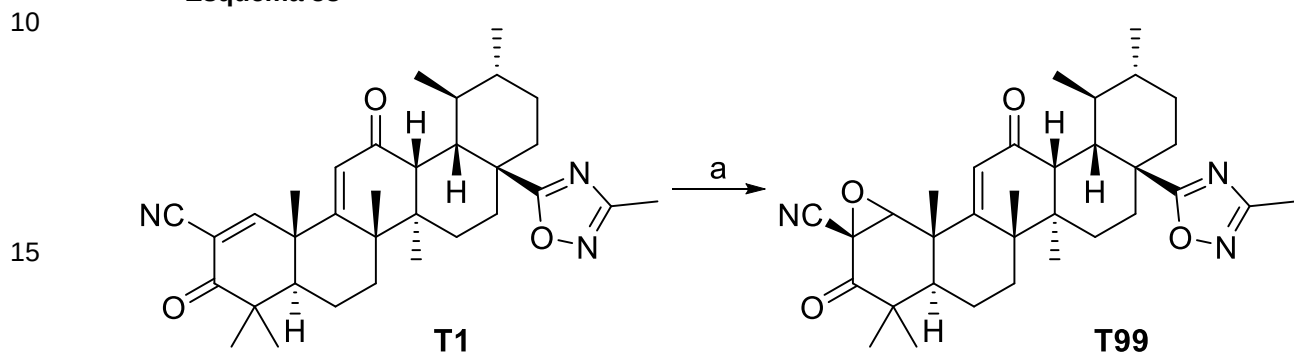
Reactivos y condiciones: a) DIBAL-H, THF, 0°C hasta rt; b) NBS, DME, agua, rt, 70% de **139**; c) NaOMe, MeOH, 55°C, 88%; d) DDQ, THF, rt, 27%.

Esquema 57



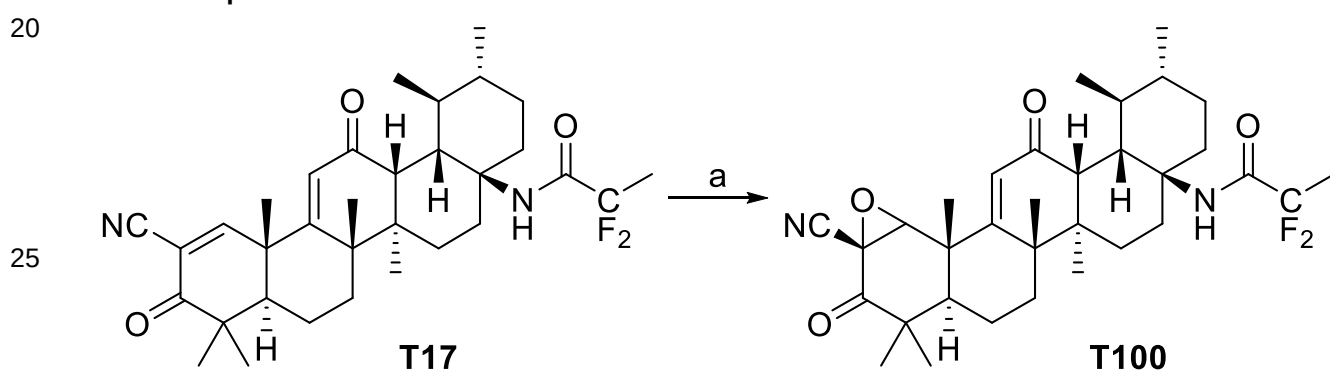
Reactivos y condiciones: a) 30% H₂O₂ acuoso, MeCN, rt, 59%.

Esquema 58



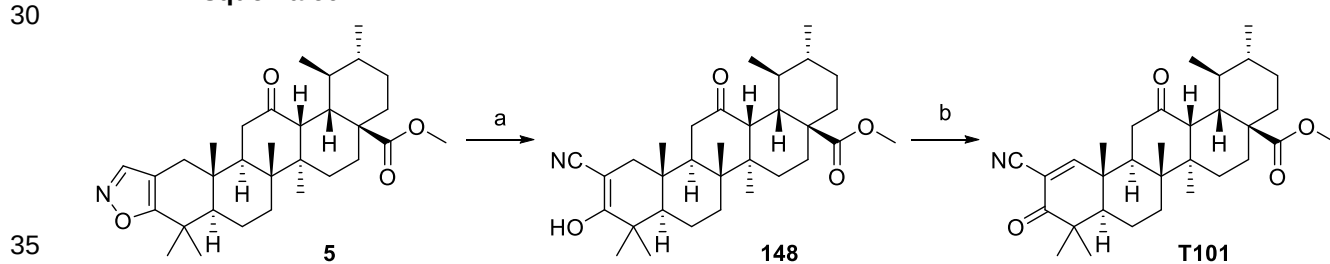
Reactivos y condiciones: a) 30% H₂O₂ acuoso, MeCN, rt, 79%.

Esquema 59



Reactivos y condiciones: a) 30% H₂O₂ acuoso, MeCN, rt, 52%.

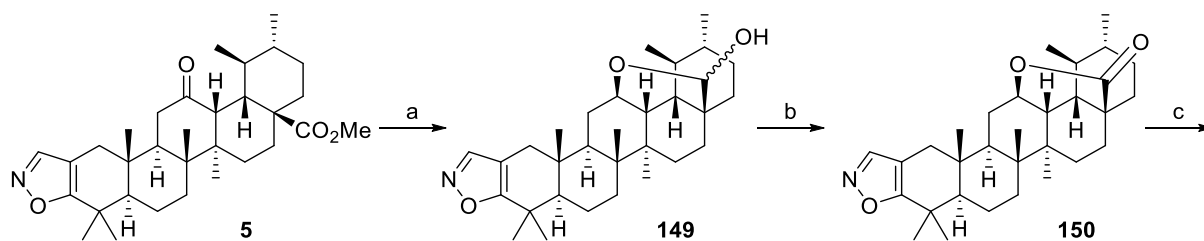
Esquema 60



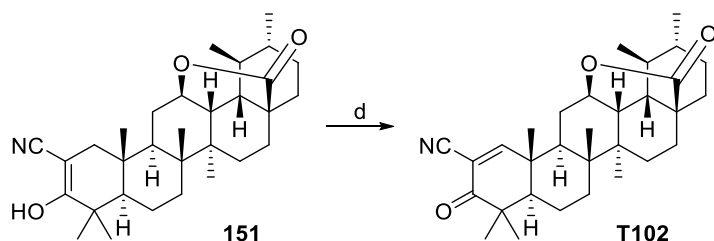
Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, 55°C; b) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 98% para 2 etapas.

Esquema 61

5



10

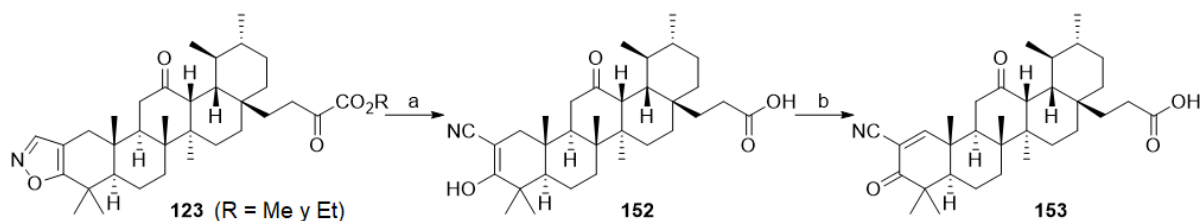


Reactivos y condiciones: a) DIBAL-H, tolueno, THF, 0°C hasta rt, 85%; b) reactivo de Jones, acetona, 0°C, 79%; c) K₂CO₃, MeOH, rt, 44%; d) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C, 88%.

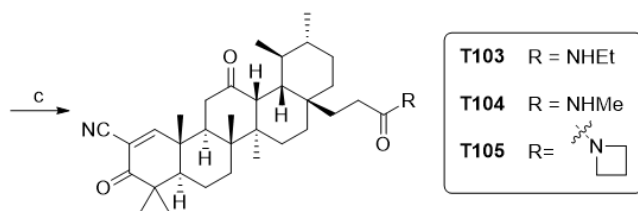
15

Esquema 62

20



25

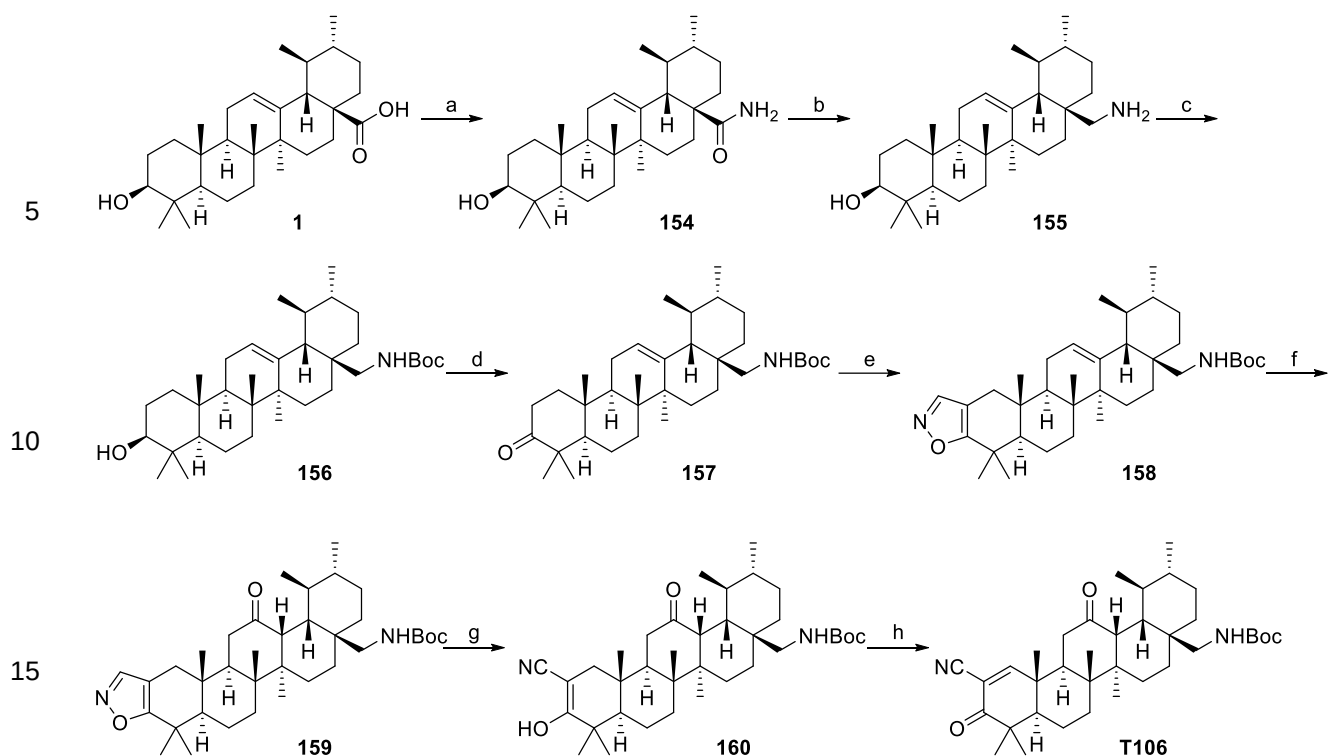


Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, 55°C, 99%; b) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 55°C; 75%; c) RH, HATU, Et₃N, DMF, rt, 56% para **T103**; 62% para **T104**; 66% para **T105**.

30

Esquema 63

35



Reactivos y condiciones: a) HATU, Et₃N, amoníaco en MeOH, DMF, rt, rendimiento cuantitativo; b) LiAlH₄, THF, reflujo, 83%; c) Boc₂O, NaHCO₃, THF, agua, rt, 89%; d) DMSO, T3P, EtOAc, 0°C; DIPEA, rt, 97%; e) 1) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0°C hasta rt; HCl acuoso 6 N, NH₂OH·HCl, EtOH, 55°C; 2) Boc₂O, NaHCO₃, THF, agua, rt, 80%; f) 1) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, rt; 2) MeSO₃H, 0°C, 66%; h) NaOMe, MeOH, 55°C; i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0°C; piridina, 60°C, 79% de **159**.

C. Datos de caracterización

Compuesto 2: Se disolvió ácido ursólico **1** (500 g, 1.09 mol) en CH₂Cl₂ (6 L). Se agregaron 4Å MS (1000 g) y N-óxido de 4-metilmorfolina (282 g, 2.41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min en N₂. Se agregó perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 38.6 g, 110 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se inactivó con 10% de Na₂SO₃ (2 L) acuoso. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 2 L). Los extractos orgánicos se combinaron; se lavaron con agua (2 L); se secaron con Na₂SO₄; se filtraron; y se concentraron para obtener el producto crudo **2** (520 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 455 (M+1).

Compuesto 3: A una mezcla del Compuesto **2** (520 g, ≤1.09 mol) en tolueno (2.1 L) y MeOH (0.7 L), se le agregó (trimetilsilil)diazometano (2.0 M de solución en hexanos, 0.82 L, 1.64 mol) lentamente a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; se enfrió hasta 0°C; se inactivó con ácido acético (1 L); y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, y se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **3** (370 g, 72% de rendimiento) como un sólido blanco.

Compuesto 4: A una mezcla del Compuesto **3** (120 g, 0.256 mol) y formato de etilo (586 mL, 7.25 mol) a 0°C, se le agregó metóxido de sodio (30% en peso de solución en MeOH, 768 mL, 3.84 mol). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron HCl acuoso (6 M, 640 mL, 3.84 mol), EtOH (2.4 L) y clorhidrato de hidroxilamina (26.7 g, 0.384 mol) secuencialmente. La mezcla resultante se calentó a 55°C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua (1 L) y se extrajo con EtOAc (3 × 2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secaron en Na₂SO₄ anhidro; se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 33% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **4** (95 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 494$ (M+1).

Compuesto 5: Se agregó 30% de peróxido de hidrógeno acuoso (205 mL, 2.01 mol) a ácido fórmico (1 L, 26.5 mol) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agregó a una solución del Compuesto **4** (90 g, 182 mmol) en ácido fórmico (200 mL) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; se enfrió hasta 10°C; y se inactivó con 10% de Na₂SO₃ acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 L). El extracto orgánico se lavó con salmuera; se secó en Na₂SO₄; se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, y se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **5** (70 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 510$ (M+1).

Compuesto 6: A una solución del Compuesto **5** (70 g, 137 mmol) en acetonitrilo (1.3 mL), se le agregó tribromuro de piridinio (57 g, 178 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h; se enfrió; y se inactivó con 10% de solución de Na₂SO₃ acuoso. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 1 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **6** (61 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 508$ (M+1).

Compuesto 7: A una mezcla en agitación del Compuesto **6** (3.01 mg, 5.93 mmol) en MeOH (30 mL) a temperatura ambiente, se le agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 2.03 mL, 8.89 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h; se enfrió hasta 0°C; y se vertió en 10% de solución de NaH₂PO₄ acuosa (150 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min; y luego se filtró. La torta húmeda se lavó con agua (50 mL) y luego se disolvió en EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL) secuencialmente. El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el Compuesto **7** (3.14 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido rosa pálido. $m/z = 508$ (M+1).

Compuesto 8: El Compuesto **7** (3.14 g, ≤5.93 mmol) se disolvió en DMF anhidro (15 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (848 mg, 2.97 mmol) en DMF anhidro (15 mL) en N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se trató con piridina (1.92 mL, 23.7 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 h; se enfrió hasta temperatura ambiente; y se vertió en HCl acuoso 1 N (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se filtró. El sólido se lavó con agua (2 × 20 mL) y se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución se lavó con agua HCl acuoso 1 N (50 mL) y agua (50 mL) secuencialmente. Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (50 mL) y se lavaron con agua (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, y se

eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **8** (2.58 g, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. $m/z = 506$ (M+1).

Compuesto 9: A una mezcla en agitación del Compuesto **8** (1.00 g, 1.98 mmol) y NaOAc (406 mg, 4.94 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 mL) a 0°C, se le agregó LiBr (1.72 g, 19.8 mmol). La mezcla se calentó a 150°C con N₂ burbujeado a través de la reacción durante 6 h, se enfrió hasta 0°C, y se trató con HCl acuoso 1 N (40 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se filtró. La torta húmeda se lavó con agua (3 × 20 mL) y se disolvió en EtOAc (80 mL). La solución se lavó con agua (3 × 20 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **9** (655 mg, 67% de rendimiento) como un sólido marrón. $m/z = 492$ (M+1).

Compuesto 10: A una solución del Compuesto **9** (339 mg, 0.689 mmol) en CH₂Cl₂ (6.9 mL) a 0°C, se le agregó cloruro de oxalilo (0.175 mL, 2.00 mmol) y 1 gota de DMF secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (5 mL) y se concentró. El proceso se repitió cuatro veces para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El residuo se secó al vacío para obtener el Compuesto crudo **10** como un sólido marrón oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 446$ (M-COCl).

Compuesto 11 (T107): A una solución del Compuesto **10** (todos del anterior, 0.689 mmol) en CH₂Cl₂ (6.9 mL) a 0°C, se le agregó trietilamina (0.287 mL, 2.06 mmol) y N'-hidroxiacetimidamida (76.6 mg, 1.03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se lavó con agua. El lavado acuoso se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-20% de acetona en CH₂Cl₂) para obtener el Compuesto **11** (160 mg, 42% de rendimiento) como un sólido tostado. $m/z = 548$ (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.81 (bs, 2H), 3.03 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17-1.96 (m, 15H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Compuesto T1: A una solución del Compuesto **11** (130 mg, 0.237 mmol) en THF (7.1 mL) a temperatura ambiente, se le agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso acuoso, 0.510 mL, 0.782 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. El acuoso se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T1** (51 mg, 41% de rendimiento) como un sólido tostado. $m/z = 530$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (td, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.90-1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 13a: A una solución del Compuesto **10** (125 mg, 0.245 mmol) en CH₂Cl₂ (2.4 mL) a 0°C, se le agregó trietilamina (0.102 mL, 0.732 mmol) y el Compuesto **12a** (38.2 mg, 0.382 mmol). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-20% de acetona en CH_2Cl_2) para obtener el Compuesto **13a** (85 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. $m/z = 574$ ($M+1$).

Compuesto T2: A una solución del Compuesto **13a** (55 mg, 0.096 mmol) en THF (1 mL) a temperatura ambiente, se le agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso acuoso, 0.10 mL, 0.15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se combinó con el producto crudo obtenido del Compuesto **13a** (30 mg, 0.052 mmol), y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T2** (46 mg, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 556$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.12 (dd, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.22 (td, $J = 13.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.90-0.90 (m, 17H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 13b: A una solución del Compuesto **10** (120 mg, 0.235 mmol) en CH_2Cl_2 (2.3 mL) a 0°C , se le agregó trietilamina (0.098 mL, 0.70 mmol) y el Compuesto **12b** (37 mg, 0.36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **13b** (98 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo. $m/z = 578$ ($M+1$).

Compuesto T3: A una solución del Compuesto **13b** (98 mg, 0.17 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente, se le agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso acuoso, 0.221 mL, 0.339 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de EtOAc en CH_2Cl_2) para obtener el Compuesto **T3** (29 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 560$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.28 (td, $J = 13.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.95-1.20 (m, 13H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 13c: A una solución del Compuesto **10** (100 mg, 0.196 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C , se le agregó trietilamina (0.082 mL, 0.59 mmol) y el Compuesto **12c** (26 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-

80% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **13c** (100 mg, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 562$ ($M+1$).

Compuesto T4: A una solución del Compuesto **13c** (100 mg, 0.178 mmol) en THF (5.3 mL) a temperatura ambiente, se le agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso acuoso, 0.231 mL, 0.354 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc, y 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, que se eluyó con 0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T4** (35 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 544$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.72 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.26 (td, $J = 13.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.95-1.20 (m, 16H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 13d: A una solución del Compuesto **10** [producido a partir del Compuesto **9** (365 mg), ≤ 0.742 mmol] en CH_2Cl_2 (7.4 mL) a 0°C , se le agregó trietilamina (0.309 mL, 2.22 mmol) y el Compuesto **12d** (116 mg, 1.11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de EtOAc en CH_2Cl_2) para obtener el Compuesto **13d** (265 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 578$ ($M+1$).

Compuesto T5: A una solución del Compuesto **13d** (265 mg, 0.459 mmol) en THF (13 mL) a temperatura ambiente, se le agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso acuoso, 0.893 mL, 1.37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con EtOAc, y 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, que se eluyó con 0-70% de EtOAc en CH_2Cl_2) para obtener un producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-90% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T5** (46 mg, 18% de rendimiento) como un sólido amarillo. $m/z = 560$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.96 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.97 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.28 (td, $J = 13.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 13e: A una solución del Compuesto **10** (120 mg, 0.235 mmol) en CH_2Cl_2 (2.3 mL) a 0°C , se le agregó trietilamina (0.098 mL, 0.70 mmol) y el Compuesto **12e** (41.6 mg, 0.352 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **13e** (85 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo. $m/z = 592$ ($M+1$).

Compuesto T6: A una solución del Compuesto **13e** (85 mg, 0.14 mmol) en THF (4.3 mL) a

temperatura ambiente, se le agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso acuoso, 0.186 mL, 0.285 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener un producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T6** (~1:1 de mezcla de dos diastereómeros; 28 mg, 34% de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z = 574 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 3.31 (s, 1.5H), 3.28 (s, 1.5H), 3.15-3.24 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.27 (td, J = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.98-1.20 (m, 16H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 15a: A una solución del Compuesto **10** (125 mg, 0.245 mmol) en CH₂Cl₂ (2.45 mL) a 0°C, se le agregó trietilamina (0.102 mL, 0.732 mmol) y el Compuesto **14a** (59 mg, 0.38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se dividió entre CH₂Cl₂ y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener el Compuesto **15a** (80 mg, 55% de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z = 592 (M+1).

Compuesto T7: A una solución del Compuesto **15a** (80 mg, 0.14 mmol) en THF (4 mL) a temperatura ambiente, se le agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso acuoso, 0.175 mL, 0.268 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T7** (40 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 574 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), δ 3.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.26 (td, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.90-1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 15b: A una solución del Compuesto **10** (120 mg, 0.235 mmol) en CH₂Cl₂ (2.3 mL) a 0°C, se le agregó trietilamina (0.098 mL, 0.70 mmol) y el Compuesto **14b** (54 mg, 0.35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se dividió entre CH₂Cl₂ y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto **15b** (80 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z = 591 (M+1).

Compuesto T8: A una solución del Compuesto **15b** (80 mg, 0.14 mmol) en THF (4 mL) a temperatura ambiente, se le agregó solución de hidróxido de tetrabutilamonio (40% en peso acuoso, 0.176 mL, 0.270 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener el Compuesto **T8** (18 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 573$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.45 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 13H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 17: A una solución del Compuesto **10** [producida partir del Compuesto **9** (111 mg), ≤ 0.226 mmol] en CH₂Cl₂ (2.3 mL) a 0°C, se le agregó trietilamina (0.075 mL, 0.564 mmol) y el Compuesto **16** (40 mg, 0.27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con EtOAc (30 mL), y se lavó con agua (2 $\times$ 15 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **17** (101 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo. $m/z = 620$ (M+1).

Compuesto T9: A una solución del Compuesto **17** (101 mg, 0.163 mmol) en THF (1.6 mL) a temperatura ambiente, se le agregó hidróxido de tetrabutilamonio (1.0 M de solución en MeOH, 0.326 mL, 0.326 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó con EtOAc (30 mL), y se lavó con agua (2 $\times$ 15 mL) y salmuera (10 mL). Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con EtOAc (20 mL), que se lavó con agua (2 $\times$ 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% EtOAc en hexanos) para obtener un Compuesto **T9** (69 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 602$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.19 (dd, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.26 (td, $J = 13.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.95-1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto T10: A una solución del Compuesto **T9** (68 mg, 0.11 mmol) en CH₂Cl₂ (1.1 mL) a 0°C, se le agregó ácido trifluoroacético (0.44 mL, 5.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (2 $\times$ 10 mL) y luego se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T10** (48 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 546$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.19 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto T11: El Compuesto **T10** (47 mg, 0.086 mmol) se disolvió en acetonitrilo (0.4 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregaron base de Hunig (0.068 mL, 0.39 mmol), una solución de trihidrofluoruro de etilidipropilamina (24 mg, 0.13 mmol) en acetonitrilo (0.2 mL), fluoruro de perfluoro-1-butansulfonilo (52 mg, 0.17 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener un producto del compuesto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-35% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T11** (19 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 548$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43 (d, $J = 46.4$ Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.49 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.30 (td, $J = 13.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.98-1.20 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 18: A una solución del Compuesto **6** (60 g, 118 mmol) en THF (600 mL) a 0°C , se le agregó lentamente DIBAL-H (1.0 M de solución en tolueno, 946 mL, 946 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de enfriar hasta 0°C , la reacción se inactivó con acetona (100 mL) y luego se trató cuidadosamente con sal de Rochell acuosa (200 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 min y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3×1 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 L), se secaron en Na_2SO_4 , y se concentraron para obtener el producto crudo (65 g) como un sólido blanco. El producto crudo se disolvió en CH_2Cl_2 (1.2 L). Se agregaron 4Å MS (130 g) y N-óxido de 4-metilmorfolina (30.5 g, 260 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min en N_2 . Se agregó perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, 4.1 g, 11.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se inactivó con 10% de Na_2SO_3 acuoso (150 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2×500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **18** (27 g, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 478$ ($M+1$).

Compuesto 19: A una solución del Compuesto **18** (200 mg, 0.419 mmol) en EtOH (4 mL) a 0°C , se le agregó borohidruro de sodio (17 mg, 0.45 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, se diluyó con EtOAc (20 mL), se trató con HCl acuoso 1 N (10 mL) y se agitó durante 5 min. El extracto orgánico se separó, se lavó con agua (10 mL), se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **19** (174 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 480$ ($M+1$).

Compuesto 20: A una mezcla en agitación del Compuesto **19** (95 mg, 0.20 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente, se le agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 0.091 mL, 0.40 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se trató con 10% de solución de NaH_2PO_4 acuosa (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **20** (83 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 480$ ($M+1$).

Compuestos T12 y T13: El Compuesto **20** (83 mg, 0.17 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (25 mg, 0.087 mmol) se pesaron en un matraz y se enfriaron hasta 0°C . Se agregó DMF anhidro (0.85 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y luego se trató con piridina (0.056 mL, 0.69 mmol). La reacción se

agito a 60°C durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se lavó con HCl acuoso 1 N (10 mL), agua (2 × 10 mL) y salmuera (10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T12** (19 mg, 23% de rendimiento) y el Compuesto **T13** parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T13** (22 mg, 27% de rendimiento). Compuesto **T12**: sólido amarillo pálido; $m/z = 476$ ($M+1$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.06-1.00 (m, 15H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). Compuesto **T13**: sólido amarillo pálido; $m/z = 478$ ($M+1$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.62 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.90 (td, $J = 13.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.85-1.05 (m, 15H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Compuesto 21: se trató clorhidrato de 3-aminopropanoato de *ter*-butilo (152 mg, 0.837 mmol) en THF (2 mL) con Et₃N (0.12 mL, 0.84 mmol) y una solución de Compuesto **18** (200 mg, 0.419 mmol) en THF (2 mL) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h, y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (27 mg, 0.13 mmol). La reacción se agitó durante otras 5 h. Se agregaron NaBH₄ (32 mg, 0.84 mmol) y MeOH (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaHCO₃ (20 mL) saturado acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener el Compuesto **21** (160 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 607$ ($M+1$).

Compuesto 22: El Compuesto **21** (160 mg, 0.264 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2.5 mL) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Al finalizar, la reacción se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (3 × 20 mL) y se concentró. El residuo se secó al vacío para obtener el Compuesto **22** crudo (145 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. $m/z = 551$ ($M+1$ de amina libre).

Compuesto 23: El Compuesto **22** (145 mg, 0.263 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (8 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregaron Et₃N (110 µL, 0.790 mmol) y oxicloruro de fósforo(V) (32 µL, 0.34 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, se inactivó con NaHCO₃ (20 mL) acuoso saturado, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **23** (53 g, 38% de rendimiento del Compuesto **21**) como un sólido blanco. $m/z = 533$ ($M+1$).

Compuesto 24: El Compuesto **23** (53 mg, 0.099 mmol) se mezcló con MeOH (2 mL) a temperatura

ambiente. Se agregó metóxido de sodio (25% en peso de solución en MeOH, 46 μ L, 0.20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 55°C durante 2 h. Después de enfriar hasta 0°C, se agregó 10% de NaH₂PO₄ (20 mL) acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el Compuesto **24** (50 mg, 94% de rendimiento cuantitativo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 533 (M+1).

Compuesto T14: El Compuesto **24** (50 mg, 0.094 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y se enfrió hasta 0°C en N₂. Se agregó una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (13 mg, 0.047 mmol) en DMF (0.5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (30 μ L, 0.38 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl acuoso 1 N (10 mL) acuoso, agua (2 $\times$ 10 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T14** (28 mg, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 531 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.47 – 3.39 (m, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 3.25 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.90-1.00 (m, 13H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 25: A una suspensión de clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo (129 mg, 0.837 mmol) en THF (2 mL), se le agregó Et₃N (0.12 mL, 0.84 mmol). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se le agregó una solución del Compuesto **18** (200 mg, 0.42 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (355 mg, 1.67 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante otras 5 h. Se agregaron MeOH (4 mL) y borohidruro de sodio (38 mg, 0.96 mmol) secuencialmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el Compuesto **25** crudo (259 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 579 (M+1).

Compuesto 26: El Compuesto **25** (259 mg, $\leq$ 0.42 mmol) en tolueno (6 mL) se calentó a 140°C durante 6 h y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **26** (140 mg, 57% de rendimiento del Compuesto **18**) como un sólido blanco. m/z = 547 (M+1).

Compuesto 27: Una solución del Compuesto **26** (477 mg, 0.872 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 400 μ L, 1.74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se trató con 10% de NaH₂PO₄ acuoso (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para

obtener el Compuesto **27** (380 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 547$ ($M+1$).

Compuesto T15: El Compuesto **27** (50 mg, 0.091 mmol) en DMF (3 mL) se enfrió hasta 0°C. Se agregó una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (13 mg, 0.046 mmol) en DMF (0.5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (30 μ L, 0.37 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 4 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), y se lavó con HCl acuoso 1 N (10 mL), agua (2 $\times$ 10 mL) y salmuera (20 mL) secuencialmente. El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T15** (27 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 545$ ($M+1$). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.58 (dt, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.44 (dt, $J = 9.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.37 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.38 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.10-1.00 (m, 17H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 28: A una suspensión del Compuesto **9** (290 mg, 0.590 mmol) en tolueno (6 mL) a 0°C, se le agregó trietilamina (1.64 mL, 11.8 mmol). Luego se le agregó lentamente difenilfosforil azida (1.27 mL, 5.90 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 18 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (que se eluyó con 0-30% de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener el Compuesto **28** (266 mg, 87% de rendimiento) como un semisólido incoloro. $m/z = 517$ ($M+1$).

Compuesto 29: Se agitó una mezcla del Compuesto **28** (266 mg, 0.515 mmol) en tolueno (4 mL) a 80°C durante 2.5 h, y luego se concentró para obtener el Compuesto **29** (252 mg) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 489$ ($M+1$).

Compuesto T16: A una solución del Compuesto **29** (252 mg, 0.52 mmol) en MeCN (20 mL) a 0°C, se le agregó HCl acuoso (12 M, 1.29 mL, 15.5 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h; se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó NaOH (619 mg, 15.5 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc) para obtener el Compuesto **T16** (146 mg, 61% de rendimiento) como un blanco sólido. $m/z = 463$ ($M+1$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.21-0.96 (m, 18H), 0.86 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Compuesto T17: A una solución del Compuesto **T16** (68 mg, 0.15 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a temperatura ambiente, se le agregó ácido 2,2-difluoropropiónico (24 mg, 0.22 mmol). Luego se agregó anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en peso de solución en EtOAc, 310 μ L, 0.51 mmol) y trietilamina (100 μ L, 0.73 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se inactivó con NaHCO₃ (10 mL) acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 10 min

y luego se extrajo con (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de acetona en hexano) para obtener un Compuesto **T17** (38 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 555$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 2.91 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (t, $J = 19.3$ Hz, 3H), 1.83-0.80 (m, 13H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto T18: A una solución del Compuesto **T16** (58 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0°C, se le agregó trietilamina (87 µL, 0.63 mmol) y cloruro de acetilo (22 µL, 0.31 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y luego se inactivó con NaHCO₃ (10 mL) acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0 a 40% de acetona en hexano) para obtener el Compuesto **T18** (15.5 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 505$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.06 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.90-1.06 (m, 13H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 30: Una mezcla del Compuesto **18** (15.0 g, 31.4 mmol), (S)-2-metilpropan-2-sulfonamida (11.4 g, 94.2 mmol), MgSO₄ (3.77 g, 30.6 mmol) y etóxido de titanio(IV) (21.5 g, 94.2 mmol) en THF (300 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriarla, la mezcla se inactivó con salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 16% de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el producto **30** (16.7 g, 92% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 581$ (M+1).

Compuesto 31: A una solución en agitación del Compuesto **30** (2.0 g, 3.4 mmol) en THF (20 mL), se le agregó NaBH₄ (525 mg, 13.8 mmol) en MeOH (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y luego se inactivó con acetona. Se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 50% de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el Compuesto **31** (1.64 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 583$ (M+1).

Compuesto 32: Se agitó una solución del Compuesto **31** (6.7 g, 11.5 mmol) en HCl (6 M en 1,4-dioxano, 60 mL) a 0°C durante 2 h. Se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C18, que se eluyó con 5-80% de MeCN en agua que contiene HCl al 0.1%) para obtener la sal de HCl del Compuesto **32** (4.4 g, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 479$ (M+1).

Compuesto 33: A una solución del Compuesto **32** (402 mg, 0.840 mmol) en THF (9 mL) y agua (3 mL), se le agregaron NaHCO₃ (212 mg, 2.52 mmol) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (220 mg, 1.01 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ (2×20 mL) saturado acuoso y agua (20 mL). El

extracto orgánico se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, y se eluyó con 40% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **33** (207 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 579$ ($M+1$).

Compuesto 34: El Compuesto **33** (423 mg, 0.73 mmol) en MeOH (6 mL) se trató con una solución de metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 334 μL , 1.46 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C durante 1.5 h y luego se enfrió hasta 0°C . La mezcla se trató con 10% de NaH_2PO_4 acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, y se eluyó con 0-80% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **34** (347 mg, 82% de rendimiento). $m/z = 523$ ($M-\text{C}_4\text{H}_7$).

T20: El Compuesto **34** (347 mg, 0.599 mmol) se disolvió en DMF (6 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (86 mg, 0.30 mmol) en DMF (1 mL) en un vial. La solución se agregó a la reacción por goteo. Se usó DMF (1 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (145 μL , 1.80 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 8 h. Después de enfriarla hasta 0°C , la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2×10 mL) y salmuera (20 mL). 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, que se eluyó con 0-50% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T20** (336 mg, 97% de rendimiento). $m/z = 521$ ($M-\text{C}_4\text{H}_7$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02-2.02 (m, 10H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T21: El Compuesto **T20** (336 mg, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1.2 mL, 16 mmol) a 0°C . La reacción se agitó a 0°C durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y NaHCO_3 (30 mL) acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2×20 mL) y agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **T21** crudo (234 mg, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. La muestra analítica se obtuvo al purificar el producto crudo (20 mg) mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con 0-15% (1% de Et_3N en MeOH) en CH_2Cl_2] para obtener el Compuesto **T21** (15 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 477$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.06 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.09-1.88 (m, 14H), 0.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

T22: A una solución del compuesto **T21** crudo (44 mg, 0.092 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C , se le agregó Et_3N (26 μL , 0.19 mmol) y anhídrido acético (13 μL , 0.14 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua (2×10 mL). Los lavados acuosos se combinaron y extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se

secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T22** (28 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blancuzco. *m/z* = 519 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (td, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01-2.07 (m, 14H), 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

T23: A una solución del Compuesto **T21** crudo (30 mg, <0.064 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C, se le agregaron Et₃N (26 µL, 0.18 mmol) y cloruro de propionilo (6 µL, 0.069 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2 × 10 mL). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T23** (16 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blancuzco. *m/z* = 533 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.9, 6.1 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.25 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.91 (td, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00 – 1.84 (m, 13H), 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

T19: A una solución del Compuesto **T21** crudo (88% puro, 31 mg, 0.057 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C, se le agregaron Et₃N (24 µL, 0.17 mmol) y cloruro de ciclopropanecarbonilo (6 µL, 0.068 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener un producto parcialmente purificado que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T19** (14 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blancuzco. *m/z* = 545 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 2.04 (td, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.90 (td, *J* = 13.6, 4.5 Hz, 1H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02-1.61 (m, 10H), 0.99 – 0.93 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.72-0.78 (m, 2H), 0.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

T24: A una solución del Compuesto **T21** crudo (40 mg, <0.084 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C, se le agregaron Et₃N (35 µL, 0.25 mmol) y cloruro de d₃-acetilo (7 µL, 0.092 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua (2 × 10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T24** (23 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 522$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.57 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.93 (td, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00-1.84 (m, 13H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T25: A una solución del Compuesto **T21** crudo (88% puro, 40 mg, 0.074 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C , se le agregaron Et_3N (31 μL , 0.22 mmol) y cloruro de ciclobutancarbonilo (10 μL , 0.089 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más y luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, y se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T25** (23 mg, 56% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 559$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.06 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 13.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.96-3.10 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00-2.34 (m, 22H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

T26: A una solución del Compuesto **T21** crudo (40 mg, <0.084 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C , se le agregó Et_3N (35 μL , 0.25 mmol) y cloruro de metilaminoformilo (10 mg, 0.11 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con agua (2×10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de acetona en hexanos) para obtener producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T26** (11 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 534$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.91 (td, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.01-1.84 (m, 13H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T27: A una solución del Compuesto **T21** crudo (88% puro, 40 mg, 0.074 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C , se le agregaron Et_3N (31 μL , 0.22 mmol) y cloruro de azetidín-1-carbonilo (11 mg, 0.089 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de esto, se agregó una cantidad adicional de cloruro de cloruro de azetidín-1-carbonilo (15 mg, 0.13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO_3 (20 mL) acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T27** (20 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 560$ ($M+1$); ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.40 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 13.9, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01-1.92 (m, 14H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

5 **T28:** A una solución del Compuesto **T21** crudo (37 mg, <0.078 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C, se le agregó ácido 2,2-difluoroacético (11 mg, 0.12 mmol), Et₃N (27 µL, 0.19 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en solución de EtOAc, 55 µL, 0.093 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2 × 10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos
10 combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T28** (14 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 555 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.40 (bs, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.94 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H),
15 2.07 – 1.89 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.02-1.85 (m, 13H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

T29: A una solución del compuesto crudo **T21** (37 mg, <0.078 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C se agregaron ácido 2,2-difluoropropanoico (13 mg, 0.12 mmol), Et₃N (27 µL, 0.19 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T3P, ≥50% en peso en solución de EtOAc, 55 µL, ≥0.093 mmol) secuencialmente. La
20 reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2 × 10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de acetona en hexanos) para obtener producto parcialmente purificado que se purificó
25 nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T29** (21 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 569 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.45 (bs, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.48 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 13.8, 6.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.83 (t, J = 19.6 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01-2.08 (m, 15H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H),
30 0.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Compuesto 35: En un vial de microondas de 20 mL, el compuesto **18** (200 mg, 0.42 mmol) y metil carbamato (126 mg, 1.67 mmol) se combinaron y se disolvieron en acetonitrilo (9 mL). Se agregaron ácido trifluoroacético (0.26 mL, 3.35 mmol) y *ter*-butildimetilsilano (0.56 mL, 3.35 mmol) secuencialmente a 0°C. El vial se selló y se calentó a 100°C durante 2 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; se
35 diluyó con EtOAc (20 mL); y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2 × 20 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-

80% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **35** (160 mg, 71% de rendimiento). $m/z = 537$ ($M+1$).

Compuesto 32: En un vial de microondas, al compuesto **35** (100 mg, 0.186 mmol) en ácido acético (1 mL) se agregó HCl acuoso (12 M, 0.5 mL, 6 mmol) a temperatura ambiente. El vial se selló y se calentó a 120°C en sintetizador de microondas Biotage durante 30 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2 × 10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [(gel de sílice, que se eluyó con 0-20% de MeOH en (1% de Et₃N en CH₂Cl₂)] para obtener el compuesto **32** (91% puro, 90 mg, 92% de rendimiento). $m/z = 479$ ($M+1$).

Compuesto 36: El compuesto **35** (97 mg, 0.18 mmol) en MeOH (4 mL) se trató con solución de metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 83 µL, 0.36 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C durante 1.5 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se trató con 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **36** (81 mg, 84% de rendimiento). $m/z = 537$ ($M+1$).

T30: El compuesto **36** (81 mg, 0.15 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (22 mg, 0.075 mmol) en DMF (0.5 mL) en un vial. La solución se agregó por goteo. Se usó DMF (0.5 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (36 µL, 0.45 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 8 h. Después se enfrió hasta 0°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **T30** (58 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 535$ ($M+1$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02-1.85 (m, 13H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

T31: A una solución del compuesto **T21** crudo (40 mg, <0.084 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 0°C se agregó Et₃N (35 µL, 0.25 mmol) y cloruro de metansulfonilo (12 mg, 0.10 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y agua (2 × 10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T31** (24 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 555$ ($M+1$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.24 (dd,

J = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.04-1.98 (m, 15H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

T32: A una solución del compuesto **T21** crudo (40 mg, <0.084 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 0°C se agregó Et₃N (35 µL, 0.25 mmol) y cloruro de etansulfonilo (13 mg, 0.10 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y agua (2 × 10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T32** (22 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 569 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 3.01-3.11 (m, 3H), 2.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 1.98 – 1.69 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-1.60 (m, 9H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

T33: A una solución del compuesto **T21** crudo (40 mg, <0.084 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a 0°C se agregó Et₃N (35 µL, 0.25 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (14 mg, 0.10 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó cantidad adicional de cloruro de ciclopropanosulfonilo (14 mg, 0.10 mmol). Después de agitarse durante la noche, la reacción no estaba completa. Se agregó cantidad adicional de Et₃N (35 µL, 0.25 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (14 mg, 0.10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h más. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL) y agua (2 × 10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T33** (9 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 581 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 12.9, 8.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.45 (tt, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.92-1.96 (m, 19H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 37: A una solución del compuesto **18** (250 mg, 0.52 mmol) en THF (5 mL) se agregó metilamina (2 M en THF, 3.9 mL, 7.8 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó ácido acético (0.45 mL, 7.85 mmol). La reacción se agitó durante 5 min más y luego se agregó una solución de cianoborohidruro de sodio (493 mg, 7.85 mmol) en MeOH (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. Se agregaron EtOAc (20 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto crudo **37** (338 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación. m/z = 493 (M+1).

Compuesto 38: A una mezcla del compuesto **37** crudo (338 mg, ≤0.52 mmol) y NaHCO₃ (69 mg,

0.82 mmol) en THF (3 mL) y H₂O (1 mL) se agregó dicarbonato de di-*ter*-butilo (225 mg, 1.03 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL) y salmuera (20 mL); se secó con Na₂SO₄; se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-80% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **38** (196 mg, 64% de rendimiento de **18**). m/z = 537 (M-C₄H₇).

Compuesto 39: El compuesto **38** (874 mg, 1.47 mmol) en MeOH (9 mL) se trató con solución de metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 674 µL, 2.95 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C durante 1.5 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se trató con 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **39** (584 mg, 67% de rendimiento). m/z = 537 (M-C₄H₇).

Compuesto 40: El compuesto **39** (584 mg, 0.98 mmol) se disolvió en DMF (8 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (141 mg, 0.49 mmol) en DMF (1 mL) en un vial. La solución se agregó por goteo. Se usó DMF (1 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (238 µL, 2.96 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 8 h. Después se enfrió hasta 0°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **40** (327 mg, 56% de rendimiento). m/z = 535 (M-C₄H₇).

T34: El compuesto **40** (327 mg, 0.55 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1.2 mL, 16 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 3 h y luego se diluyó con EtOAc (30 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 20 mL) y H₂O (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **T34** crudo (234 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. La muestra analítica se obtuvo al purificar el producto crudo (30 mg) mediante cromatografía en columna [gel de sílice, con elución con 0-15% (1% de Et₃N en MeOH) en CH₂Cl₂] tres veces para obtener el compuesto **T34** (20 mg, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. m/z = 491 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.82 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 3.2, 11.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03-1.96 (m, 15H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 4H).

T35: A una solución del compuesto **T34** crudo (40 mg, 0.082 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0°C se agregó Et₃N (26 µL, 0.18 mmol) y anhídrido acético (13 µL, 0.14 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y H₂O (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener un producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T35** (18 mg, 41% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 533$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (td, $J = 13.9, 4.9$ Hz, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04-1.65 (m, 9H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T36: A una solución del compuesto **T34** crudo (40 mg, ≤ 0.082 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C se agregó Et_3N (34 μL , 0.24 mmol) y cloruro de metilaminoformilo (10 mg, 0.11 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2×10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T36** (17 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 548$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.37 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.90-3.01 (m, 4H), 2.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.14-2.31 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01-1.91 (m, 14H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T37: A una solución del compuesto **T34** crudo (62 mg, ≤ 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C se agregó Et_3N (53 μL , 0.38 mmol) y cloruro de d3-acetil (11 μL , 0.16 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2×10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T37** (26 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 536$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.78 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 2H), 1.89 (td, $J = 13.9, 4.9$ Hz, 1H), 1.72-1.83 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03-1.67 (m, 9H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T38: A una solución del compuesto crudo **T34** (40 mg, ≤ 0.082 mmol) y ácido 2,2-difluoropropanoico (13 mg, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C se agregó Et_3N (28 μL , 0.20 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en solución de EtOAc, 58 μL , 0.098 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de ácido 2,2-difluoropropanoico (13 mg, 0.12 mmol), Et_3N (28 μL , 0.2 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en solución de EtOAc, 58 μL , 0.098 mmol) a 0°C . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h

más. Luego, la reacción se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 100°C durante 30 min para completar la reacción. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-80% EtOAc en hexanos) para obtener el producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T38** (12 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blancuzco. *m/z* = 583 (*M*+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.11-2.27 (m, 2H), 1.84 (t, *J* = 19.6 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.04-1.98 (m, 14H), 0.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

T39: A una solución del compuesto crudo **T34** (40 mg, ≤0.082 mmol) y ácido 2,2-difluoro acético (12 mg, 0.12 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C se agregó Et₃N (28 µL, 0.20 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en solución de EtOAc, 58 µL, 0.098 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de ácido 2,2-difluoro acético (12 mg, 0.12 mmol), Et₃N (28 µL, 0.20 mmol) y anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en solución de EtOAc, 58 µL, 0.098 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más, y luego se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 100°C durante 30 min para completar la reacción. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T39** (7 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blancuzco. *m/z* = 569 (*M*+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.93 (td, *J* = 14.1, 4.8 Hz, 1H), 1.73-1.86 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03-1.65 (m, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Compuesto 41: A una solución del compuesto **18** (400 mg, 0.84 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se agregó etanolamina (253 µL, 4.19 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregó ácido acético (240 µL, 4.19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. Una solución de cianoborohidruro de sodio (263 mg, 4.19 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más y luego se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo

se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-20% de MeOH en EtOAc) para obtener el compuesto **41** (400 mg, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 523$ (M+1).

5 **Compuesto 42:** A una solución del compuesto **41** (392 mg, 0.75 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente se agregó di-*ter*-butil dicarbonato (180 mg, 0.82 mmol) y Et₃N (209 µL, 1.50 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **42** (378 mg, 81% de rendimiento) como un sólido
10 incoloro. $m/z = 623$ (M+1).

Compuesto 43a y 43b: A una solución del compuesto **42** (378 mg, 0.61 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio (168 mg, 1.21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de EtOAc (10 mL) y HCl acuoso (1 N, 10 mL), que se agitó durante 20 min a temperatura ambiente.
15 La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **43a** (230 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco y el compuesto **43b** (120 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. **43a:** $m/z = 623$ (M+1); **43b:** $m/z = 665$ (M+1).

20 **Compuesto 44:** A una solución del compuesto **43a** (230 mg, 0.37 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (51 mg, 0.18 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Luego, se agregó piridina (209 µL, 2.58 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 4 h más y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en HCl acuoso (1 N, 10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se
25 lavaron con salmuera (2 × 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **44** (124 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 521$ (M-C₅H₇O₂).

T40: A una solución del compuesto **44** (124 mg, 0.20 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a temperatura
30 ambiente se agregó ácido trifluoracético (0.77 mL, 9.99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se inactivó mediante la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-90% de MeOH en CH₂Cl₂ con 0.5% de Et₃N
35 agregado) para obtener el compuesto **T40** (80 mg, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo. $m/z = 521$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.64 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.91-3.24 (m, 15H),

0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

T41: A una solución del compuesto **T40** (65 mg, 0.12 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL) a temperatura ambiente se agregó 1,1'-carbonildiimidazola (20 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T41** (23 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 547 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.57 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.97 (td, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-1.85 (m, 13H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

T42: A una solución del compuesto **T40** (25 mg, 0.048 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente se agregó paraformaldehído (2.2 mg, 0.072 mmol) en atmósfera de argón. El matraz de reacción se selló, la mezcla se calentó hasta 75°C y se agitó a 75°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo primero se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexano) para obtener el producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **T42** (1.98 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 533 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.74 (ddd, J = 4.0, 10.0, 11.6 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.49 (ddd, J = 12.5, 9.7, 4.9 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.00-2.14 (m, 19H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Compuesto 45: A una solución del compuesto **43b** (124 mg, 0.19 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (25.6 mg, 0.090) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se agregó piridina (106 µL, 1.31 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 4.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (5 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 5 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **45** (87.5 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 607 (M-C₄H₇)

T43: A una solución del compuesto **45** (87.5 mg, 0.13 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoracético (0.51 mL, 6.60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se inactivó mediante la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-90% de MeOH en CH₂Cl₂ con 0.5% de Et₃N agregado) para obtener el compuesto **T43** (67 mg, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z = 563 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 6.2, 5.0 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (td, J = 13.5, 4.3

Hz, 1H), 1.65 (td, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05-1.85 (m, 13H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 46a: A una solución del compuesto **18** (250 mg, 0.52 mmol) en THF (7.5 mL) a temperatura ambiente se agregó N-Boc-N-metiletilendiamina (468 μ L, 2.62 mmol) en atmósfera de argón.

5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se agregó ácido acético (150 μ L, 2.62 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min más, luego se agregó cianoborohidruro de sodio (164 mg, 2.62 mmol) como una solución en MeOH (10 mL) por goteo a temperatura ambiente. La reacción mixture se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más, luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se
10 extrajo con CH_2Cl_2 (2×10 mL) y EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-30% de acetona en hexano) para obtener el compuesto **46a** (364 mg) como un sólido blanco. $m/z = 636$ (M+1).

Compuesto 47a: A una solución del compuesto **46a** (364 mg, ≤ 0.52 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a
15 temperatura ambiente se agregó ácido trifluoroacético (2.0 mL, 26.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (15 mL) cuidadosamente. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **47a** (282 mg) como un sólido blanco. $m/z = 536$ (M+1).

20 **Compuesto 48a:** A una solución del compuesto **47a** (282 mg, 0.52 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) a temperatura ambiente se agregó solución de fosgeno (20% en tolueno, 418 μ L, 0.79 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (92 μ L, 0.53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h más y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna
25 (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **48a** (123 mg, 42% de rendimiento del compuesto **18**) como un sólido blanco. $m/z = 562$ (M+1).

Compuesto 49a: A una solución del compuesto **48a** (123 mg, 0.22 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 0.125 mL, 0.55 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 3.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con ácido
30 acético (5 gotas). La mezcla resultante se concentró y el residuo se dividió entre agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **49a** (114 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 562$ (M+1).

35 **T44:** A una solución del compuesto **49a** (114 mg, 0.20 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (27.8 mg, 0.097 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h y luego se agregó piridina (66 μ L, 0.81 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 55°C y se agitó a 55°C durante 3 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió

entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T44** (28 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 560$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.44 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.21-3.35 (m, 3H), 3.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.91 (td, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.72-1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 4H), 1.26 (s, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01-1.67 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 46b: A una solución del compuesto **18** (300 mg, 0.63 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se agregó N-Boc-etilendiamina (497 µL, 3.14 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se agregó ácido acético (180 µL, 3.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min más, luego se agregó cianoborohidruro de sodio (197 mg, 3.13 mmol) como una solución en MeOH (10 mL) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más y luego se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-30% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **46b** (440 mg) como un sólido blanco. $m/z = 622$ (M+1).

Compuesto 47b: A una solución del compuesto **46b** (440 mg, ≤0.63 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoroacético (2.43 mL, 31.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se inactivó mediante la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **47b** (320 mg) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 522$ (M+1).

Compuesto 48b: A una solución del compuesto **47b** (320 mg, 0.61 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (8 mL) a temperatura ambiente se agregó solución de fosgeno (20% en tolueno, 487 µL, 0.92 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (107 µL, 0.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h más y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **48b** (48 mg, 14% de rendimiento del compuesto **18**) como un sólido blanco. $m/z = 548$ (M+1).

Compuesto 49b: A una suspensión del compuesto **48b** (48 mg, 0.088 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 0.05 mL, 0.22 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 2.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se concentró y el residuo se dividió entre agua (10 mL) y CH₂Cl₂

(10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **49b** (40 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 548$ ($M+1$).

T45: A una solución del compuesto **49b** (40 mg, 0.073 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (10 mg, 0.035 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego se agregó piridina (24 μL , 0.29 mmol). La mezcla resultante luego se calentó hasta 55°C y se agitó a 55°C durante 3.5 h más. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T45** (4 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 546$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.38-3.49 (m, 3H), 3.24 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 11.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (td, $J = 13.8, 4.8$ Hz, 1H), 1.71-1.86 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-1.71 (m, 9H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 50: A una solución del compuesto **18** (600 mg, 1.26 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se agregó *ter*-butil carbazato (498 mg, 3.76 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 70°C y se agitó a 70°C durante 18 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó ácido acético (290 μL , 5.07 mmol), seguido de la adición lenta de cianoborohidruro de sodio (319 mg, 5.07 mmol) como una solución en MeOH (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, luego a 60°C durante 26 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2×20 mL). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **50** (780 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. $m/z = 538$ ($M-\text{C}_4\text{H}_7$).

Compuesto 51: A una solución del compuesto **50** (530 mg, ≤ 0.85 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2.58 mL, 10.3 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la sal de HCl del compuesto **51** (680 mg) como un semisólido blancuzco. $m/z = 494$ ($M+1$).

Compuesto 52: A una solución de la sal de HCl del compuesto **51** (350 mg, ≤ 0.44 mmol) a temperatura ambiente en EtOH (5 mL) se agregó 1.1.3.3-tetrametoxipropano (72 μL , 0.43 mmol) y HCl acuoso (12 M, 99 μL , 1.18 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se calentó hasta 70°C y se agitó a 70°C durante 17 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **52** (131 mg, 56% de rendimiento de **50**) como un sólido amarillo. $m/z = 530$ (M+1).

5 **Compuesto 53:** A una suspensión del compuesto **52** (131 mg, 0.25 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 141 μL , 0.62 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 4 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 $\times$ 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión
10 reducida para obtener el compuesto **53** (55 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 530$ (M+1).

T46: A una solución del compuesto **53** (55 mg, 0.10 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (14 mg, 0.050 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego se agregó piridina (34 μL , 0.42 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C
15 durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; y se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T46** (21.6 mg, 39% de rendimiento) como un sólido
20 blancuzco. $m/z = 528$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.93 (td, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 1.77-1.87 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.00-1.69 (m, 9H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

25 **Compuesto 54:** A una solución del compuesto **51** (174 mg, 0.35 mmol) en ácido fórmico (5 mL) a temperatura ambiente se agregó 1,3,5-triazina (160 mg, 1.97 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), luego se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 $\times$ 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron
30 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **54** (83 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 531$ (M+1).

Compuesto 55: A una solución del compuesto **54** (83 mg, 0.16 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó carbonato de potasio (65 mg, 0.47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego
35 a 45°C durante 4 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se dividió entre EtOAc (10 mL) y HCl acuoso (0.5 N, 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con

0-70% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **55** (44 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 531$ ($M+1$).

T47: A una solución del compuesto **55** (44 mg, 0.083 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (11 mg, 0.040 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó cantidad adicional de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2 mg, 0.007 mmol) y la mezcla se agitó durante 1.5 h más. Luego, se agregó piridina (27 μ L, 0.33 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 3.5 h; se enfrió hasta temperatura ambiente; y se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T47** (27 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 529$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (td, $J = 14.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99-1.71 (m, 9H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 56: A una suspensión del compuesto **54** (52 mg, 0.098 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente se agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 56 μ L, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 4 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 $\times$ 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto **56** (8 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 547$ ($M+1$).

T48: A una solución del compuesto **56** (8.5 mg, 0.016 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2.1 mg, 0.0075 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego piridina (5 μ L, 0.062 mmol) se agregó a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 5 h; se enfrió hasta temperatura ambiente; y se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T48** (2.5 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 545$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.41 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.85 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.73-2.03 (m, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.94-1.64 (m, 9H), 0.82 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 58: A una solución del compuesto **32** (91% puro, 39 mg, 0.074 mmol, 91% de pureza) en etanol (3 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (77 μ L, 0.44 mmol). La reacción se agitó durante 10 min. Se agregó una solución del compuesto **57** (33 mg, 0.11 mmol) en acetonitrilo (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró en rotovap. El residuo se diluyó con

EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 20 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto **58** (21 mg, 52% de rendimiento). m/z = 545 (M+1).

5 **Compuesto 59:** A una solución del compuesto **58** (34 mg, 0.062 mmol) en MeOH (1 mL) se agregó K₂CO₃ (26 mg, 0.19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **59** (22 mg, 65% de rendimiento). m/z = 545 (M+1).

10 **T49:** El compuesto **59** (33 mg, 0.061 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (8.7 mg, 0.030 mmol) en DMF (0.5 mL) en un vial. La solución se agregó a la mezcla de reacción. Se usó DMF (0.5 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (15 µL, 0.18 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 8 h. Después se enfrió hasta 0°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T49** (19 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 543 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 7.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.65 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.94 (td, J = 13.9, 4.5 Hz, 1H), 1.78-1.87 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.00-1.69 (m, 9H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

20 **Compuesto 61:** A una solución del compuesto **32** (86% puro, 60 mg, 0.11 mmol) en etanol (3 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.11 mL, 0.65 mmol). La reacción se agitó durante 10 min. Se agregó una solución del compuesto **60** (45 mg, 0.16 mmol) en acetonitrilo (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró en rotovap. El residuo se diluyó con EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 20 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto **61** (30 mg, 52% de rendimiento). m/z = 531 (M+1).

30 **Compuesto 62:** A una solución del compuesto **61** (60 mg, 0.11 mmol) en MeOH (1 mL) se agregó K₂CO₃ (47 mg, 0.34 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **62** (41 mg, 68% de rendimiento). m/z = 531 (M+1).

T50: El compuesto **62** (41 mg, 0.077 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (11 mg, 0.039 mmol) en DMF (0.5 mL) en un vial. La solución se agregó a la mezcla de reacción. Se usó DMF (0.5 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (19 µL, 0.23 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 7 h. Después se enfrió hasta 0°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-80% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T50** (32.8 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 529 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.76 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.14-2.28 (m, 2H), 1.95 (td, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.01-1.69 (m, 9H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 63: A una mezcla de paraformaldehído (41 mg, 1.38 mmol), carbonato de amonio (64 mg, 0.66 mmol) y trímero de glioxal dihidrato (116 mg, 0.55 mmol) en MeOH (6 mL) se agregó el compuesto **32** (88% puro, 100 mg, 0.18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró en un rotovap. El residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, con elución con 0-10% (1% de Et₃N en MeOH) en CH₂Cl₂] dos veces para obtener el compuesto **63** (83 mg, 85% de rendimiento). m/z = 530 (M+1).

Compuesto 64: A una solución del compuesto **63** (83 mg, 0.16 mmol) en MeOH (4 mL) se agregó K₂CO₃ (65 mg, 0.47 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre EtOAc (10 mL) y 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **64** (83 mg, rendimiento cuantitativo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 530 (M+1).

T51: El compuesto **64** (83 mg, 0.16 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (22 mg, 0.078 mmol) en DMF (0.5 mL) en un vial. La solución se agregó a la mezcla de reacción. Se usó DMF (0.5 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (38 µL, 0.47 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 8 h. Después se enfrió hasta 0°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice, con elución con 0-10% (1% de Et₃N en MeOH) en CH₂Cl₂] para obtener un producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T51** (17 mg, 21% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z =

528 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.06 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.04 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 1.91 (td, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.80-1.88 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.99-1.74 (m, 9H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

5 **Compuesto 65:** A una solución del compuesto **32** (88% puro, 54 mg, 0.099 mmol) en ácido acético glacial (2 mL) a temperatura ambiente se agregó trimetil ortoformiato (0.12 mL, 1.1 mmol) y la reacción se agitó durante 20 min. Se agregó azida de sodio (97 mg, 1.5 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 2 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó EtOAc (20 mL) y la mezcla de reacción se lavó con agua (20 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (2×20 mL) y salmuera (20 mL). 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, con elución con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **65** (37 mg, 70% de rendimiento). m/z = 532 (M+1).

10 **Compuesto 66:** El compuesto **65** (37 mg, 0.070 mmol) en MeOH (1 mL) se trató con solución de metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 32 μL , 0.14 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C durante 1.5 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se trató con 10% de NaH_2PO_4 acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **66** (21 mg, 57% de rendimiento). m/z = 532 (M+1).

20 **T52:** El compuesto **66** (21 mg, 0.039 mmol) se disolvió en DMF (2 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (5.6 mg, 0.020 mmol) en DMF (0.5 mL) en un vial. La solución se agregó a la mezcla de reacción. Se usó DMF (0.5 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (10 μL , 0.12 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Después se enfrió hasta 0°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL) y salmuera (20 mL). 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, con elución con 0-80% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T52** (16.6 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 530 (M+1); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.78 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.26 (ddd, J = 11.3, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 2.15 (td, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 1.98 (td, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 1.82-1.88 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.04-1.69 (m, 9H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

35 **Compuesto 67:** A una solución del compuesto **50** (247 mg, 0.42 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C se agregó cloruro de 3-cloropropionilo (79.4 μL , 0.83 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min luego a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **67** (268 mg, 94% de rendimiento).

como un sólido blanco. $m/z = 684$ ($M+1$).

Compuesto 68: A una solución del compuesto **67** (268 mg, 0.39 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio (271 mg, 1.96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego se dividió entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (2×20 mL) y salmuera (20 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **68** (172 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 648$ ($M+1$).

Compuesto 69a y 69b: A una suspensión del compuesto **68** (172 mg, 0.26 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 152 μL , 0.66 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 4 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre salmuera (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla del compuesto **69a y 69b** (total 183 mg en aproximadamente relación de 6:1) como un sólido rosa, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 648$ ($M+1$) para **69a** y $m/z = 606$ ($M+1$) para **69b**.

Compuesto 70 y T53: A una solución del compuesto **69a y 69b** (183 mg, ≤ 0.26 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (36.4 mg, 0.127 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego piridina (86 μL , 1.06 mmol) se agregó a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 4 h; se enfrió hasta temperatura ambiente; y se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo primero se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **70** (86 mg, 50% de rendimiento del compuesto **68**) como un sólido blancuzco y el compuesto **T53** parcialmente purificado (16 mg). El compuesto **T53** se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-35% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T53** (9.3 mg, 6% de rendimiento del compuesto **68**) como un sólido blanco. Compuesto **70**: $m/z = 646$ ($M+1$). Compuesto **T53**: $m/z = 604$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.98-4.16 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.48-2.66 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.98-1.85 (m, 13H), 0.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T54: A una solución del compuesto **70** (86 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C se agregó ácido trifluoroacético (0.31 mL, 4.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-70% de acetona en hexanos) para obtener el producto parcialmente purificado. El producto obtenido se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-80% de acetona en hexanos). El producto obtenido se purificó una tercera vez mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T54** (9.7

mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 546$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.58 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 3.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.40-2.66 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99-1.59 (m, 8H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

5 **Compuesto 71:** A una solución del compuesto **18** (300 mg, 0.63 mmol) en THF (8 mL) a temperatura ambiente se agregó azetidina (212 μL , 3.14 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se agregó ácido acético (180 μL , 3.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más y luego se agregó cianoborohidruro de sodio (197 mg, 3.14 mmol) como una solución en MeOH (8 mL) por goteo. La mezcla
10 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más, luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (3×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-20% de MeOH en EtOAc) para obtener el compuesto **71** (145 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blanco.
15 $m/z = 519$ ($M+1$).

Compuesto 72: A una suspensión del compuesto **71** (145 mg, 0.28 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 0.16 mL, 0.70 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 2.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con ácido acético (5 gotas). La mezcla resultante se concentró y el residuo se dividió entre agua (10 mL) y CH_2Cl_2
20 (10 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de acetona en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto **72** (35 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 519$ ($M+1$).

T55 y T56: A una solución del compuesto **72** (35 mg, 0.067 mmol) en tolueno (4 mL) a temperatura
25 ambiente se agregó DDQ (15.1 mg, 0.067 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (10 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2×10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo
30 primero se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de acetona en hexanos que contenía 0.5% de Et_3N), luego se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-70% de acetona en CH_2Cl_2 que contenía 0.5% de Et_3N) y finalmente se purificó mediante cromatografía en columna (columna de amina Redi Sep, con elución con 0-100% de acetona en hexanos, luego 0-10% de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto **T55** (4.3 mg, 12% de
35 rendimiento) como un sólido blanco y **T56** (2.5 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blanco. **T55:** $m/z = 517$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.14-3.34 (m, 4H), 2.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04-1.90 (m, 15H), 0.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **T56:** $m/z = 533$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.20 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.12-3.40 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.46 (d, $J =$

13.3 Hz, 1H), 2.22-2.38 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12-1.92 (m, 14H), 0.87 (d, J = 6.1, 3H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

Compuesto 73: A una solución de clorhidrato de metoxiamina (44 mg, 0.53 mmol) en MeOH (2 mL) a temperatura ambiente se agregó Et₃N (73 µL, 0.52 mmol). El compuesto **18** (50 mg, 0.10 mmol) se disolvió en THF (1 mL) en un vial. La solución se agregó a la mezcla de reacción. Se usó THF (1 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y H₂O (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **73** (62 mg, rendimiento cuantitativo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 507 (M+1).

Compuesto 74: A una solución del compuesto **73** (100 mg, 0.197 mmol) en MeOH (3 mL) se agregó K₂CO₃ (82 mg, 0.59 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto crudo **74** (109 mg, rendimiento cuantitativo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 507 (M+1).

T57: El compuesto **74** (109 mg, 0.215 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (31 mg, 0.11 mmol) en DMF (1 mL) en un vial. La solución se agregó a la mezcla de reacción. Se usó DMF (1 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (52 µL, 0.65 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriarse hasta 0°C, la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL) y salmuera (20 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T57** (66 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 505 (M+1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.04 (s, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 11.5, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08-1.61 (m, 8H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 75: A un matraz de fondo redondo secado con llama equipado con una barra de agitación en nitrógeno se agregó ácido ursólico **1** (250.0 g, 0.548 mol), K₂CO₃ (151.0 g, 1.096 mol) y DMF (1.2 L). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se agregó yodometano (51.3 mL, 0.822 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h; se vertió en agua (2 L); y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración; y se lavó con agua (200 mL) y dietiléter (100 mL). La torta húmeda se secó al vacío para obtener el compuesto crudo **75** (270.0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 76: Una solución del compuesto crudo **75** (270.0 g, ≤0.548 mol) en Ac₂O (1.5 L, 15.9

mol) se agitó a 100°C durante 5 h. Se agregaron AcOH (600 mL) y agua (900 mL) a la mezcla de reacción caliente y luego la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración; y se lavó con agua (500 mL) y dietiléter (100 mL). La torta húmeda se secó al vacío para obtener el compuesto crudo **76** (260.0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 77: Se agregó a peróxido de hidrógeno acuoso (620 mL, 30% en peso, 6.03 mol) al ácido fórmico (3 L) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agregó a una solución del compuesto **76** (260.0 g) en CH₂Cl₂ (3 L) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y luego se enfrió hasta 10°C. La reacción se inactivó con 10% de Na₂SO₃ acuoso (3 L). La fase acuosa se separó; y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 × 1 L); se secaron en Na₂SO₄ anhidro; se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **75** (170.0 g, rendimiento: 59% del compuesto **1**) como un sólido blanco. m/z = 529 (M+1).

Compuesto 78: A una solución del compuesto **77** (30.0 g, 56.7 mmol) en acetonitrilo (600 mL) se agregó tribromuro de piridinio (24.4 g, 76.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h; se enfrió hasta temperatura ambiente; y se inactivó con 10% de solución de Na₂SO₃ acuoso (200 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **78** (30 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 527 (M+1).

Compuesto 79: A una solución del compuesto crudo **78** (30 g, ≤56.7 mmol) en MeOH (400 L) se agregó K₂CO₃ (40.6 g, 294.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó y el residuo se dividió entre EtOAc (200 mL) y agua (300 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL); se secaron en Na₂SO₄; se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto crudo **79** (26.0 g) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 485 (M+1).

Compuesto 80: A un matraz de fondo redondo secado con llama equipado con una barra de agitación en nitrógeno se agregó el compuesto **79** (26.0 g, 53.6 mmol), DMSO (150 mL) y EtOAc (150 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregaron anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en peso en EtOAc, 68.2 g, 0.107 mol) y trietilamina (14.6 mL, 0.107 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 × 500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron en Na₂SO₄; se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-30% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **80** (21 g, 76% de rendimiento del compuesto **78**) como un sólido blanco. m/z = 483 (M+1).

Compuesto 81: El compuesto **80** (50 g, 103.6 mmol) y NaOAc (21.2 g, 258 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos. La mezcla se mezcló con dimetilacetamida (300 mL). Se agregó LiBr (81.0 g, 932 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite (precalentado hasta 150°C) con nitrógeno burbujeado a través de la mezcla de reacción para eliminar MeBr formado durante 16 h. La mezcla se enfrió en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agregó HCl acuoso (1 M, 1.5 L). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido blanco precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido se lavó con agua (150 mL). La torta húmeda se disolvió en CH₂Cl₂ (500 mL). La mezcla se lavó con agua (2 × 500 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto **81** (36 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 469 (M+1).

Compuesto 82: El compuesto **81** (20 g, 43 mmol) se mezcló con formiato de etilo (100 mL, 1.24 mol). La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó metóxido de sodio (solución 5 M en MeOH, 128 mL, 0.64 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó lentamente HCl (solución acuosa 6 M, ~79 mL, 0.47 mol) para ajustar el pH a 1-2. Se agregaron EtOH (400 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (4.4 g, 63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 3 h. Se eliminó EtOH. El residuo se dividió entre CH₂Cl₂ (1 L) y agua (1 L). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **82** (19 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 494 (M+1).

Compuesto 83: A la solución del compuesto **82** (11 g, 22.3 mmol) y Et₃N (6.8 g, 66.9 mmol) en tolueno (100 mL) a 0°C en nitrógeno se agregó difenil fosforil azida (9.2 g, 33.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (300 mL) y salmuera (300 mL). El extracto orgánico se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto crudo **83**.

El compuesto **83** se disolvió en tolueno (100 mL) y se calentó a 80°C durante 3 h en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto crudo **84** como un sólido blanco.

El compuesto **84** se disolvió en acetonitrilo (100 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó HCl concentrado (acuoso 12 N, 41 mL, 0.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración; se lavó con acetonitrilo (20 mL); y se secó al vacío para obtener la sal de HCl del compuesto **85** (8 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 465 (M+1).

Compuesto 86: A una solución de la sal de HCl del compuesto **85** (210 mg, 0.42 mmol) en CH₂Cl₂ (9 mL) se agregó Et₃N (0.63 mL, 4.52 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó cloruro de 4-clorobutiril (0.15 mL, 1.36 mmol). La reacción se ejecutó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y HCl acuoso (1 M, 20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **86** (210 mg, 82% de rendimiento). m/z = 569 (M+1).

Compuesto 87: A una solución del compuesto **86** (65 mg, 0.11 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (60% de dispersión en aceite mineral (14 mg, 0.34 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C. La reacción se inactivó con HCl acuoso (1 M, 10 mL). Luego, se agregaron EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se combinó con otro lote sintetizado del compuesto **86** (156 mg, 0.27 mmol) mediante el uso del mismo procedimiento y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **87** (112 mg, 54% de rendimiento). $m/z = 533$ (M+1).

T58: El compuesto **87** (112 mg, 0.21 mmol) se disolvió en DMF (7 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30 mg, 0.105 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (51 µL, 0.63 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriarse hasta 0°C, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se agregó 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el producto parcialmente purificado que se volvió a purificar nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **T58** (13 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 531$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.65 (bs, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05-2.02 (m, 16H), 0.90 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 88: A una solución de sal de HCl del Compuesto **85** (210 mg, 0.42 mmol) en CH₂Cl₂ (9 mL) a temperatura ambiente se le agregó Et₃N (0.25 mL, 1.81 mmol). La reacción se enfrió a 0°C y se agregó 2-cloroetil cloroformiato (0.14 mL, 1.36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **88** (120 mg, 46% de rendimiento). $m/z = 571$ (M+1).

Compuesto 89: A una solución del Compuesto **88** (120 mg, 0.21 mmol) en THF (2 mL) a 0°C se le agregó *ter*-butóxido de potasio (28 mg, 0.25 mmol) en THF (2 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 10 mL), salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el Compuesto **89** (112 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 535$ (M+1).

Compuesto 90: A una solución del compuesto **89** (112 mg, 0.21 mmol) en MeOH (3 mL) se le agregó K₂CO₃ (116 mg, 0.84 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente

durante la noche y luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-80% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **90** (54 mg, 48% de rendimiento del Compuesto **88**). m/z = 535 (M+1).

T59: El Compuesto **90** (54 mg, 0.10 mmol) se disolvió en DMF (4 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (14 mg, 0.050 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (24 µL, 0.30 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h. Después de enfriarse hasta 0°C, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se agregó 10% de NaH₂PO₄ acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T59** (39 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blancuzco. m/z = 533 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.04 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.06 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 3.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.37 (bs, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02-2.01 (m, 15H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 91: A una solución de sal de HCl del Compuesto **85** (220 mg, 0.44 mmol) en EtOH (3 mL) a 0°C se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (242 µL, 1.39 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, y a continuación se agregó el Compuesto **60** (260 mg, 0.92 mmol) como solución en MeCN (3 mL) y EtOH (1 mL) por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y luego a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **91** (163 mg, 68% de rendimiento) como un sólido incoloro. m/z = 517 (M+1).

Compuesto 92: A una solución del Compuesto **91** (163 mg, 0.32 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (131 mg, 0.95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (10 mL) y HCl acuoso (0.2 N, 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el Compuesto **92** (158 mg, 97% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 517 (M+1).

T60: A una solución del Compuesto **92** (158 mg, 0.31 mmol) en tolueno (3 mL) y cloroformo (2 mL) a temperatura ambiente se le agregó DDQ (69.4 mg, 0.31 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 45 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60%

de acetona en CH_2Cl_2) para obtener el Compuesto **T60** (105 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 515$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.40 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.16 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.36 (td, $J = 13.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.53-1.79 (m, 7H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02-1.45 (m, 4H), 0.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 93: A una solución del Compuesto **85** (170 mg, 0.37 mmol) en AcOH (4 mL) a temperatura ambiente se le agregó trimetil ortoformato (370 μL , 3.4 mmol) y azida de sodio (298 μL , 4.58 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **93** (73 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 518$ ($M+1$).

Compuesto 94: A una solución del Compuesto **93** (73 mg, 0.14 mmol) en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (58 mg, 0.42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego a 55°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el Compuesto **94** (65 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 448$ ($M-\text{CHN}_4$).

T61: A una solución del Compuesto **94** (65 mg, 0.12 mmol) en cloroformo (3 mL) a temperatura ambiente se le agregó DDQ (28 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2×10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T61** (40 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 446$ ($M-\text{CHN}_4$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.37 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.30 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J = 13.1, 3.1$ Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 7H), 1.46 (s, 3H), 1.24-1.52 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

Compuesto 95: A una solución de paraformaldehído (183 mg, 6.09 mmol), carbonato amónico (292 mg, 3.04 mmol) y trímero de glioxal dihidrato (548 mg, 2.61 mmol) en MeOH (7 mL) a temperatura ambiente se le agregó el Compuesto **85** (202 mg, 0.44 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (20 mL) y H_2O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se

lavaron con salmuera (20 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **95** (94 mg, 42% de rendimiento) como semisólido amarillo. $m/z = 516$ ($M+1$).

5 **Compuesto 96:** A una solución del Compuesto **95** (94 mg, 0.18 mmol) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (76 mg, 0.55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a
10 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-70% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **96** (32 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 516$ ($M+1$).

T62: A una solución del Compuesto **96** (32 mg, 0.062 mmol) en cloroformo (3 mL) a temperatura ambiente se le agregó DDQ (18 mg, 0.062 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 45 h, luego se enfrió
15 hasta temperatura ambiente. Se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (2×10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó primero mediante cromatografía en columna (columna de aminas Redi Sep, que se eluyó con 0-100% de acetona en CH_2Cl_2) para obtener el producto parcialmente purificado, que se purificó
20 nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-80% de acetona en CH_2Cl_2 que contiene 0.5% de Et_3N) para obtener el Compuesto **T62** (14 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 514$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.05 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.05 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.57-1.91 (m, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.14-1.49 (m, 4H), 0.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83
25 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H).

Compuesto 97: A una solución de sal de HCl del Compuesto **85** (400 mg, 0.80 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a -78°C se agregó *ter*-butil 3-(triclorometil)-1,2-oxaziridina-2-carboxilato (230 mg, 0.88 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 5 h, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó hasta temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante
30 cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **97** (92 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 580$ ($M+1$).

Compuesto 98: A una solución del Compuesto **97** (92 mg, 0.16 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente se agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0.60 mL, 2.4 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego a 55°C durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró
35 a presión reducida para obtener una sal de HCl del Compuesto **98** (100 mg) como un sólido verde oscuro, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Compuesto 99: A una solución de sal de HCl del Compuesto **98** (100 mg, ≤ 0.16 mmol) a temperatura ambiente en EtOH (1 mL) se le agregó 1.1.3.3-tetrametoxipropano (29 μL , 0.18 mmol) y HCl

acuoso (12 M, 40 μ L, 0.48 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), luego se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **99** (41 mg, 49% de rendimiento de **97**) como un semisólido de color marrón-amarillo. m/z = 516 (M+1).

Compuesto 100: A una solución del Compuesto **99** (41 mg, 0.079 mmol) en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (33 mg, 0.24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-70% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **100** (15 mg, 37% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 516 (M+1).

T63 y T64: A una solución del Compuesto **100** (14 mg, 0.027 mmol) en DMF (0.3 mL) a 0°C se le agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3.7 mg, 0.013 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se agregó piridina (9 μ L, 0.11 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 4 h y luego a 40°C durante 16 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T63** (2.6 mg, 16% de rendimiento) como un sólido blanco y el Compuesto **T64** (2.8 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. **T63:** m/z = 592/594 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.01 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.21-2.42 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14-1.94 (m, 13H), 0.95 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H). **T64:** m/z = 514 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.02 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 2.4, 1.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.26 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.31-2.38 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10-1.98 (m, 13H), 0.96 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

Compuesto 101: A una solución de sal de HCl del Compuesto **85** (150 mg, 0.30 mmol) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó TEA (92 μ L, 0.66 mmol) e isocianato de etilo (35 μ L, 0.45 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **101** (140 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 536 (M+1).

Compuesto 102: A una solución del Compuesto **101** (140 mg, 0.26 mmol) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (108 mg, 0.78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (10 mL) y HCl acuoso (0.2 N, 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 10 mL). Los extractos

orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-65% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **102** (53 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 536$ ($M+1$).

5 **T65:** A una solución del Compuesto **102** (53 mg, 0.099 mmol) en tolueno (2 mL) y cloroformo (2 mL) a temperatura ambiente se le agregó DDQ (57 mg, 0.099 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 45 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 (2 x 10 mL) acuoso saturado, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión
10 reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en CH_2Cl_2) y luego se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **T65** (9.9 mg, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 534$ ($M+1$); 8.08 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 3.28 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.33 (s,
15 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.06-1.94 (m, 13H), 0.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

Compuesto 103: A una solución del Compuesto **84** (167 mg, 0.34 mmol) en MeOH (2 mL) a 0°C se le agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 389 μL , 1.70 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo
20 se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **103** (318 g) como un semisólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 523$ ($M+1$).

25 **Compuesto 104:** A una solución del Compuesto **103** (318 mg, ≤ 0.34 mmol) en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (141 mg, 1.02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó una cantidad adicional de carbonato de potasio (70 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h más y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc
30 (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **104** (115 mg, 65% de rendimiento del Compuesto **29**) como un sólido blanco. $m/z = 523$ ($M+1$).

T66: A una solución del Compuesto **104** (115 mg, 0.22 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se le agregó
35 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30 mg, 0.11 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se agregó piridina (71 μL , 0.88 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 3.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera (2 × 10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T66** (100 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 446 (M-CH₃OC(=O)NH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.68-1.86 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.10-1.61 (m, 6H), 0.90 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

T67: A una solución del Compuesto **9** (196.3 mg, 0.40 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó XeF₂ (81 mg, 0.48 mmol) en un vial de PTFE. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se transfirió a un embudo de decantación con ayuda de CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-25% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T67** (20.6 mg, 11% de rendimiento) como un sólido amarillo y el Compuesto **105** (70 mg, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo. **T67:** m/z = 466 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.23 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02-2.12 (m, 15H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H). Compuesto **105:** m/z = 490 (M+1).

Compuesto 106: El Compuesto **18** (222 mg, 0.465 mmol) se disolvió en ácido acético (2.3 mL). Se agregaron secuencialmente NaOAc (76 mg, 0.93 mmol) y ácido peracético (39 % en peso en ácido acético, 158 µL, 0.929 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se diluyó hasta 0°C. Se agregó 10% de Na₂SO₃ saturado acuoso (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El sólido blanco precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua (30 mL). La torta húmeda se disolvió en EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con agua (20 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **106** parcialmente purificado (180 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanco, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. m/z = 448 (M-OCHO).

Compuesto 107: A una mezcla del Compuesto **106** parcialmente purificado (178 mg, <0.361 mmol) en MeOH (3.6 mL) se le agregó solución de metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 165 µL, 0.721 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó a 55°C durante 2 h. Cuando la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con 10% de NaH₂PO₄ acuoso (15 mL) y agua (15 mL); y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido blanco precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua (30 mL). La torta húmeda se disolvió en EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con agua (20 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **107** (116 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 448 (M-OH).

T68: El Compuesto **107** (116 mg, 0.25 mmol) se disolvió en DMF (0.7 mL). La mezcla se enfrió

hasta 0°C. Se agregó una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (36 mg, 0.13 mmol) en DMF (0.6 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se agregó piridina (81 µL, 1.00 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 5-6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó secuencialmente con 10% de Na₂SO₃ acuoso (15 mL), HCl acuoso 1 N (15 mL) y agua (15 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T68** (91 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 446 (M-OH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.92-2.12 (m, 2H), 1.71-1.89 (m, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98-1.67 (m, 8H), 0.89 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 10: A la solución del Compuesto **9** (100 mg, 0.203 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0°C en nitrógeno se le agregó cloruro de oxalilo (53 µL, 0.61 mmol) y DMF (1 gota) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (2 × 10 mL) y se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto **10** crudo como un sólido marrón, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Compuesto 108: El Compuesto **10** (todo el de la última etapa, ≤0.203 mmol) se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (2 mL) y se enfrió a 0 °C en nitrógeno. Se agregó una suspensión de acteilhidrazida (25 mg, 0.30 mmol) en CH₂Cl₂ (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. Se agregó una cantidad adicional de acteilhidrazida (50 mg, 0.60 mmol) como sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con agua (3 × 15 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL), que se lavó con agua (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **108** (35 mg, 31% de rendimiento del Compuesto **9**) como un sólido blanco. m/z = 548 (M+1).

T69: La disolución del Compuesto **108** (35 mg, 0.064 mmol) en tolueno (3 mL) se calentó a reflujo con un aparato extractor de agua Dean-Stark durante 1.5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución de 0-100% EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T69** (27 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 530 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.00 (dd, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.19-2.35 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.91 (td, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18-1.82 (m, 11H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

T70: A la solución del Compuesto **10** (63 mg, 0.125 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a 0°C en nitrógeno se agregó azetidina (17 µL, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con agua (3×10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄; se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se

eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T70** (19 mg, 29% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $m/z = 531$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.31-4.72 (m, 2H), 3.80-4.20 (m, 2H), 2.84 (dd, $J = 10.9, 3.5$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09-2.00 (m, 15H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T71: A la solución del Compuesto **10** (63 mg, 0.125 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C en nitrógeno se agregó pirrolidina (21 μL , 0.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con agua (3×10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO_4 ; se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T71** (56 mg, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $m/z = 545$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.55 (bs, 3H), 3.21 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-2.11 (m, 19H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

T72: A una mezcla del Compuesto **10** (32 mg, 0.063 mmol) en THF (1 mL) y agua (0.1 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno se le agregó Et_3N (26 μL , 0.19 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (8.7 mg, 0.13 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con agua (3×10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO_4 ; se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-85% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T72** (17 mg, 53% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $m/z = 507$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.09 (bs, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.69-1.92 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15-1.63 (m, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T73: A una mezcla del Compuesto **10** (32 mg, 0.063 mmol) en THF (1 mL) y agua (0.1 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno se le agregó Et_3N (26 μL , 0.19 mmol) y clorhidrato de metoxiamina (10 mg, 0.13 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con agua (3×10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO_4 ; se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T73** (19 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $m/z = 521$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01-1.99 (m, 15 H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

Compuesto 109: A una solución del Compuesto **85** (100 mg, 0.21 mmol) en MeOH (4 mL) se le agregó Et_3N (36 μL , 0.26 mmol) y acrilato de metilo (78 μL , 0.86 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50°C durante toda la noche. Luego, se agregó cantidad adicional de Et_3N (36 μL , 0.26 mmol) y acrilato de metilo (78 μL , 0.86 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante otros 3 días. La mezcla se concentró en rotavapor. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL) y se agregó 10% de NaH_2PO_4 acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con H_2O (2×20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc

(20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **109** (93 mg, 78% de rendimiento). $m/z = 551$ ($M+1$).

5 **Compuesto 110:** Al Compuesto **109** (93 mg, 0.17 mmol) se le agregó HCl (4 M en 1,4-dioxano (2 mL, 8 mmol) y 3 gotas de agua a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó MeCN (1 mL) y HCl (6 M acuoso, 1 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de HCl (6 M acuoso, 2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El Compuesto **109** se consumió por completo. La
10 reacción se enfrió hasta 0°C . Se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (30 mL) y 10% de NaH_2PO_4 acuoso (20 mL) para ajustar el pH a 6-7. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener el Compuesto crudo **110** (91 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 537$ ($M+1$).

15 **Compuesto 111:** A una solución del Compuesto **110** (91 mg, 0.17 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C se le agregó Et_3N (71 μL , 0.51 mmol) y oxiclورو de fósforo (24 μL , 0.25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con H_2O (2×10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con
20 Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **111** (75 mg, 85% de rendimiento). $m/z = 519$ ($M+1$).

Compuesto 112: A una solución del compuesto **111** (75 mg, 0.14 mmol) en MeOH (3 mL) se le agregó K_2CO_3 (60 mg, 0.43 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente
25 durante la noche y luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y 10% de NaH_2PO_4 acuoso (10 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con H_2O (2×20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener el Compuesto crudo **112** (37 mg, 49%), que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. $m/z = 519$ ($M+1$).

30 **T74:** El compuesto **112** (35 mg, 0.067 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (10 mg, 0.034 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (16 μL , 0.2 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 9 h. Después de enfriarse hasta 0°C , la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y H_2O (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con H_2O (2×10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos
35 combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T74** (11 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 517$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.04 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.76-2.80

(m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 2H), 1.69-1.85 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.08-1.63 (m, 6H), 0.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 113: La sal de HCl del Compuesto **32** (150 mg, 0.313 mmol) y el anhídrido succínico (47 mg, 0.47 mmol) se combinaron y disolvieron en 1,4-dioxano (3.5 mL). Se agregó DMAP (17 mg, 0.14 mmol). La reacción se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 150°C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con H₂O (3 × 20 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **113** (74 mg, 42% de rendimiento). $m/z = 561$ (M+1).

Compuesto 114: A una solución del Compuesto **113** (74 mg, 0.13 mmol) en MeOH (3 mL) se le agregó K₂CO₃ (73 mg, 0.53 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con EtOAc (20 mL) y se agregó 10% de NaH₂PO₄ acuoso (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con H₂O (2 × 20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **114** (13 mg, 18% de rendimiento). $m/z = 561$ (M+1).

T75: El Compuesto **114** (13 mg, 0.023 mmol) se disolvió en DMF (3 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3.3 mg, 0.012 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (5.6 µL, 0.070 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 9 h. Después de enfriarse hasta 0°C, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y H₂O (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con H₂O (2 × 10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T75** (12 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blancuzco. $m/z = 559$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.63 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.80-2.66 (m, 4H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00-1.65 (m, 9H), 0.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Compuesto 115: A una mezcla del Compuesto **75** (110 g, 0.234 mol) en MeCN (1.1 L) se le agregó trifluorometanosulfonato de *ter*-butildimetilsililo (93 g, 0.35 mol) y 2,6-lutidina (63 g, 0.59 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener el Compuesto **115** (108 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.24 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 11.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.00 (td, $J = 13.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.77 (td, $J = 13.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 4H), 1.38-1.25 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.94-0.92 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.74 (s, 3H),

0.74 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.03 (s, 6H).

Compuesto 116: A una solución del Compuesto **115** (30.0 g, 51.3 mmol) en THF (300 mL) se le agregó DIBAL-H (1 M en hexanos, 257 mL, 257 mmol) por goteo a 0°C en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó cuidadosamente agua (200 mL). Luego se agregó EtOAc (400 mL) y 10% de sal de Roselle acuosa (400 mL). La mezcla se agitó hasta que las capas se separaron. El extracto orgánico se lavó con agua (2 × 500 mL) y salmuera (500 mL), se secó con Na₂SO₄ anhidro; se filtró y se concentró para obtener el Compuesto **116** crudo (31,0 g, rendimiento cuantitativo), que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.14 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.78 (td, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 1.67-1.41 (m, 9H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.29-1.14 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.97-0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (m, 9H), 0.81 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.03 (s, 6H).

Compuesto 117: A una mezcla del Compuesto **116** (93 g, 167 mmol) en CH₂Cl₂ (900 mL) se le agregó NMO (42.97 g, 366.8 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (186 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente 15 min. Se agregó TPAP (5.86 g, 16.7 mmol) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con 10% de Na₂SO₃ (300 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (2 × 500 mL), y salmuera (500 mL); se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 5% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **117** (61 g, 66% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 11.1, 4.6 Hz, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.81 (td, J = 13.8, 5.0 Hz, 1H), 1.69-1.51 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 5H), 1.33-1.25 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.71-0.66 (m, 1H), 0.03 (s, 6H).

Compuesto 118: Se agregó fosfonoacetato de trietilo (121.2 g, 540.6 mmol) a una mezcla de ter-butóxido de potasio (60.6 g, 540.1 mmol) en THF (500 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se agregó una solución del Compuesto **117** (20 g, 36 mmol) en THF (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se inactivó con agua (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 500 mL) y salmuera (500 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se combinó con el producto crudo obtenido del Compuesto **117** (20 g, 36 mmol) mediante el mismo procedimiento, y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, con elución de 5% EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **118** (40 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 2.16 (td, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 3H), 1.54-1.30 (m, 9H), 1.29-1.18 (m, 5H), 1.07 (s, 3H), 1.02-0.87 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.72-0.65 (m,

1H), 0.03 (s, 6H).

Compuesto 119: Una mezcla del Compuesto **118** (10 g, 16 mmol), 10% de paladio en carbono (1 g) en MeOH (200 mL) se agitó en hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró para obtener el Compuesto **119** crudo (10 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 2.29-2.05 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 4H), 1.73 (tt, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.67-1.29 (m, 13H), 1.29-1.14 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H), 0.91 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.03 (s, 6H).

Compuesto 120: Al Compuesto **119** (39 g, 62 mmol) se le agregó a una solución de TBAF (1 M en THF, 622 mL, 622 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (500 mL) y salmuera (500 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄; se filtró y se concentró para obtener el Compuesto **120** crudo (33 g) como un sólido blanco, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 2.01-1.82 (m, 4H), 1.80-1.48 (m, 8H), 1.47-1.29 (m, 6H), 1.28-1.14 (m, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.76-0.70 (m, 1H).

Compuesto 121: A una solución de Compuesto **120** (33 g, <62 mmol) en CH₂Cl₂ (800 mL) se le agregó Dess-Martin periodinano (54.6 g, 128.7 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó Na₂S₂O₃ acuoso saturado (600 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2.0 L), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 10% de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el Compuesto **121** (22 g, 69% de rendimiento del Compuesto **119**) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 2.48 (ddd, J = 15.8, 11.0, 7.3 Hz, 1H), 2.31 (ddd, J = 16.0, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 5H), 1.69 (td, J = 13.7, 13.2, 4.5 Hz, 1H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.44-1.22 (m, 10H), 1.22-1.08 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96-0.88 (m, 3H), 0.86 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.84-0.77 (m, 2H), 0.73 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

Compuesto 122: A una mezcla del Compuesto **121** (22.0 g, 43.1 mol) y formato de etilo (103 mL, 1.27 mol) a 0°C se le agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 5 M, 130 mL, 0.65 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó lentamente HCl (solución acuosa 6 M, alrededor de 108 mL, 0.65 mol) para ajustar el pH a 1-2. Se agregaron EtOH (400 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (4.5 g, 65.0 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 3 h. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre CH₂Cl₂ (2 L) y agua (200 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-10% de EtOAc en

hexanos) para obtener el Compuesto **122** (19.5 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. El Compuesto **122** es una mezcla de ésteres metílicos y etílicos. $m/z = 522, 536$ (M+1).

Compuesto 123: Se enfrió una solución del Compuesto **122** (2.0 g, 3.7 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) hasta -78°C . Se burbujeó ozono mediante la mezcla de reacción hasta que el Compuesto **122** se consumió (alrededor de 15 min). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó sulfuro de dimetilo (1.86 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 20% de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el Compuesto **123** (1.3 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. El Compuesto **123** es una mezcla de ésteres metílicos y etílicos. $m/z = 538, 552$ (M+1).

Compuesto 124: A una solución del Compuesto **123** (9.0 g, 16.3 mmol) en CH_3CN (90 mL), se le agregó tribromuro de piridinio (6.8 g, 21.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h; se enfrió hasta temperatura ambiente; y se inactivó con 10% de solución de Na_2SO_3 acuoso (100 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3×100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **124** (6 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. El Compuesto **124** es una mezcla de ésteres metílicos y etílicos. $m/z = 536, 550$ (M+1).

Compuestos 125 y 126: A una suspensión del Compuesto **124** (300 mg, 0.55 mmol) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 624 μL , 2.73 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 6 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre HCl acuoso (1 N, 10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2×10 mL), salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla del compuesto **125** y **126b** (total 295 mg en aproximadamente relación de 6:1) como un sólido amarillo pálido, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Compuesto **125**: $m/z = 536$ (M+1); Compuesto **126**: $m/z = 522$ (M+1).

T76 y T77: A una solución del Compuesto **125** y **126** (295 mg, ≤ 0.55 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se le agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (76 mg, 0.27 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego se agregó piridina (178 μL , 2.3 mmol) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 4.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T76** (60 mg, 20% de rendimiento del Compuesto **124**) como un sólido blanco y el Compuesto **T77** (155 mg, 53% de rendimiento, del Compuesto **124**) como un sólido blanco. **T76**: $m/z = 534$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.96 (td, $J = 13.7, 4.3$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.94-1.88 (m, 16H),

0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **T77**: $m/z = 520$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.84 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.15 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.99 (td, $J = 13.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98-1.92 (m, 16H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

- 5 **T77**: A una solución del Compuesto **T76** (60 mg, 0.11 mmol) en MeCN (2 mL) a temperatura ambiente se le agregó HCl acuoso (2 N, 0.11 mL, 0.22 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de acetona en hexano) para obtener el Compuesto **T77** parcialmente purificado (40 mg, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. $m/z = 520$ ($M+1$).

- Compuesto **T78**: A una solución del Compuesto **T77** (40 mg, 0.077 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente, se le agregaron metilamina (2 M en THF, 48 μL , 0.096 mmol), Et_3N (32 μL , 0.23 mmol) y HATU (59 mg, 0.15 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
- 15 16 h, luego se dividió entre salmuera (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de EtOAc en hexanos, luego 0-60% de acetona en CH_2Cl_2) para
- 20 obtener el Compuesto **T78** (27.5 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 533$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.81 (bs, 1H), 2.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.72-2.24 (m, 10H), 1.51 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.97-1.67 (m, 10H), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

- T79**: A una solución del Compuesto **T77** parcialmente purificado (40 mg, <0.077 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente, se le agregaron etilamina (2 M en THF, 48 μL , 0.096 mmol), Et_3N (32 μL , 0.23 mmol) y HATU (59 mg, 0.15 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
- 25 16 h, luego se dividió entre salmuera (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T79** (9.3 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 547$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.51 (bs, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99-2.19 (m, 23H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 0.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H).
- 30

- T80**: A una solución del Compuesto **T77** (37.5 mg, 0.072 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente se le agregaron azetidina (4.9 μL , 0.072 mmol), Et_3N (30 μL , 0.22 mmol) y HATU (55 mg, 0.14 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre salmuera (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a
- 35

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T80** (21.6 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 559$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.14 (dd, $J = 2.8, 10.8$ Hz, 1H), 1.73-2.06 (m, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98-1.61 (m, 10H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T81: A una solución del Compuesto **T77** (39 mg, 0.075 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente, se le agregaron ciclopropilamina (6.5 μL , 0.094 mmol), Et_3N (31 μL , 0.23 mmol) y HATU (57 mg, 0.15 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre salmuera (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó primero mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-50% de acetona en CH_2Cl_2) para obtener producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T81** (23 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 559$ (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95-2.20 (m, 20H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.72 (m, 2H), 0.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.44 (m, 2H).

Compuesto 127: Se agitó una solución del Compuesto **18** (500 mg, 1.05 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (95 mg, 1.36 mmol) y NaOAc (155 mg, 1.36 mmol) en EtOH (20 mL) y agua (1.25 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y azeotropó con tolueno (2×20 mL). El residuo se dividió entre EtOAc (15 mL) y agua (10 mL). La fase orgánica se lavó con agua (10 mL). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (10 mL). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto **127** (530 mg) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 493$ (M+1).

Compuestos 128 y 129: A una solución del Compuesto **127** (530 mg, ≤ 1.05 mmol) en MeCN (5 mL) a -10°C , se le agregó HCl (12 N, 17.5 μL , 0.21 mmol) acuoso. Luego se agregó NCS (140 mg, 1.05 mmol) como solución en MeCN (5 mL) por goteo a -10°C . La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 45 min, luego se agregó amoníaco (29% en peso en agua, 0.7 mL, 10.5 mmol) a -10°C . La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 4 h, se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se dividió entre EtOAc (10 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2×5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **128** (45 mg, 8.5% de rendimiento del Compuesto **18**) como un sólido blanco y el Compuesto **129** (293 mg, 57% de rendimiento, del Compuesto **18**) como un sólido blanco. Compuesto **128**: $m/z = 508$ (M+1); Compuesto **129**: $m/z = 491$ (M+1).

Compuesto 130: A una solución del Compuesto **128** (42 mg, 0.083 mmol) en AcOH (1 mL) a

temperatura ambiente se le agregó anhídrido acético (12 μ L, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min, luego se calentó hasta 100°C y se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (2 $\times$ 10 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de acetona en hexano) para obtener el Compuesto **130** (18 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 532 (M+1).

Compuesto 131: A una solución del Compuesto **130** (18 mg, 0.033 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (14 mg, 0.10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc (5 mL) y agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 $\times$ 5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **131** (9.2 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 532 (M+1).

T82: A una solución del Compuesto **131** (9.2 mg, 0.017 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se le agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2.4 mg, 0.0083 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego se agregó piridina (5.6 μ L, 0.069 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 3.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (5 mL) y salmuera (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T82** (2.5 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 530 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.11 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.13-2.08 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 132: A una suspensión del Compuesto **18** (150 mg, 0.31 mmol) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó K_2CO_3 (130 mg, 0.94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre HCl acuoso (1 N, 10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, con elución con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **132** (105 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 478 (M+1).

T83: A una solución del Compuesto **132** (105 mg, 0.22 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C, se le agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30 mg, 0.11 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego se agregó piridina (71 μ L, 0.98 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 55°C durante 4.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 $\times$ 10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T83** (61 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 476$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.68 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.00-1.94 (m, 15H), 0.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T84: El Compuesto **T83** (47 mg, 0.099 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (8.9 mg, 0.13 mmol) y NaOAc (15 mg, 0.18 mmol) se mezclaron en EtOH (2 mL) y agua (0.1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se azeotropó con tolueno (20 mL) y luego se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T84** (30.8 mg, 64%) como un sólido blanco. $m/z = 491$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.70 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00-1.63 (m, 9H), 0.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T85: A una solución del Compuesto **9** (25 mg, 0.051 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente, se le agregaron metilamina (2 M en THF, 32 μL , 0.064 mmol), Et_3N (21 μL , 0.15 mmol) y HATU (39 mg, 0.10 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre salmuera (5 mL) y EtOAc (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T85** (19.4 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 505$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.24 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00-1.98 (m, 15H), 0.85 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

T86: A una solución del Compuesto **9** (25 mg, 0.051 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente, se le agregaron ciclopropilamina (4.4 μL , 0.064 mmol), Et_3N (21 μL , 0.15 mmol) y HATU (39 mg, 0.10 mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre salmuera (5 mL) y EtOAc (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×5 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T86** (20.5 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 531$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.50 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.09-1.91 (m, 14H), 0.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.71 (m, 2H), 0.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.49 (m, 1H), 0.38 (m, 1H).

T87: A una solución del Compuesto **9** (25 mg, 0.051 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente, se le agregaron 2,2-difluoroetilamina (4.5 μL , 0.064 mmol), Et_3N (21 μL , 0.15 mmol) y HATU (39 mg, 0.10

mmol) secuencialmente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre salmuera (5 mL) y EtOAc (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 × 5 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T87** (27.3 mg, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* = 555 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.66 (s, 1H), 6.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.83 (tt, *J* = 4.1, 56.4 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11-1.96 (m, 15H), 1.09 (s, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Compuesto 133: A una mezcla de cloruro de (metoxilmetil)trifenilfosfonio (30.9 g, 90.1 mmol) en THF (200 mL), se le agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 90.1 mL, 90.1 mmol) a 0°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó una solución del Compuesto **117** (10 g, 18.0 mmol) en THF (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se inactivó con agua (200 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2 × 200 mL) y salmuera (200 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 5% de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el Compuesto **133** (11 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.65-1.22 (m, 16H), 1.06 (s, 3H), 0.98-0.86 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.73-0.68 (m, 1H), 0.03 (s, 6H).

Compuesto 134: Se agitó una solución del Compuesto **133** (12 g, 20.1 mmol) en HCl (4 M en 1,4-dioxano, 100 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se lavó con MTBE (100 mL) para obtener el Compuesto **134** (8.2 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* = 455 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.19 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 14.7, 3.6 Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.75-1.32 (m, 13H), 1.31-1.17 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.10-1.06 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.77-0.70 (m, 1H).

Compuesto 135: A una solución del Compuesto **134** (7.2 g, 15.8 mmol) en acetona (70 mL) a 0°C, se le agregó reactivo de Jones (2 M en acetona, 17.4 mL, 34.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se enfrió hasta 0°C. Se agregó 10% de solución de Na₂SO₃ acuoso (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **135** (4.8 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.18-5.13 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 3H), 2.42 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.05-1.65 (m, 6H), 1.65-1.15 (m, 11H), 1.08 (s, 3H), 1.04-0.93 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.93-

0.83 (m, 1H), 0.78 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

Compuesto 136: A un matraz de fondo redondo secado con llama equipado con una barra de agitación en nitrógeno, se le agregó el Compuesto **135** (5.4 g, 11.5 mmol), K₂CO₃ (3.2 g, 23.0 mol) y DMF (15 mL). Se agregó yodometano (2.5 g, 17.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener el Compuesto **136** (5.0 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.19 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.38 (ddd, J = 15.9, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.08-1.87 (m, 6H), 1.70-1.19 (m, 14H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05-1.01 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 1H), 0.92 (br s, 3H), 0.81 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

Compuesto 137: El Compuesto **136** (4.5 g, 9.3 mmol) se mezcló con formato de etilo (20.7 g, 279.6 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó solución de metóxido de sodio (5 M de solución en MeOH, 28 mL, 140 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se enfrió hasta 0°C. Se agregó lentamente HCl (solución acuosa 6 M, 23 mL, 138 mmol) para ajustar el pH hasta 1-2. Se agregaron EtOH (20 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (973 mg, 14.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 3 h. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre CH₂Cl₂ (100 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **137** (4.0 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 5.23 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.58 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.14-1.89 (m, 6H), 1.74 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 1.70-1.34 (m, 10H), 1.32 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.93 (s, 6H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

Compuesto 138: Se enfrió una solución del Compuesto **137** (4.1 g, 8.07 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) hasta -78°C. Se burbujeó ozono mediante la mezcla de reacción hasta que el Compuesto **137** se consumió por completo (alrededor de 15 min). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con dimetilsulfuro (3.1 g, 50 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 17% de EtOAc en éter de petróleo) para obtener el Compuesto **138** (3.0 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 3H), 2.34-2.21 (m, 2H), 2.20-1.94 (m, 5H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.75-1.38 (m, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.19-1.02 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

Compuesto 139: A una solución del Compuesto **138** (3.0 g, 5.73 mmol) en CH₃CN (30 mL), se le agregó tribromuro de piridinio (2.4 g, 7.45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó 10% de solución de Na₂SO₃ acuoso (30 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **139** (2 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 522$ ($M+1$).

Compuesto 140: A una mezcla del Compuesto **139** (5.0 g, 9.6 mmol) en MeOH (50 mL), se le agregó metóxido de sodio (30% en peso en MeOH, 2.6 g, 14.4 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno.

La mezcla se agitó a 55°C durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se diluyó con MTBE (200 mL) y se trató con HCl 1 N acuoso (100 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con salmuera (200 mL), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **140** (4.0 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 522$ ($M+1$).

T88: El compuesto **140** (4.0 g, 7.7 mmol) se disolvió en DMF (40 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1.2 g, 4.2 mmol) en DMF (40 mL) y se lo agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h. Se agregó piridina (1.8 g, 22.8 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con 5% de Na_2SO_3 acuoso (200 mL), HCl acuoso 1 N (200 mL) y salmuera (200 mL) secuencialmente. 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, que se eluyó con 0-35% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T88** (2.9 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 520$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.97 (td, $J = 13.5, 4.1$ Hz, 1H), 1.91-1.71 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00-1.60 (m, 8H), 0.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

Compuesto 141: A una mezcla del Compuesto **139** (500 mg, 0.958 mmol) en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno, se le agregaron metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 1.10 mL, 4.79 mmol) y agua (1 mL) secuencialmente. La mezcla se agitó a 60°C durante 16 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó HCl 1 N acuoso (50 mL). La mezcla se agitó durante 5 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua (2×15 mL). La torta húmeda se disolvió con EtOAc (40 mL) y se lavó con agua (20 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **141** (297 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. $m/z = 508$ ($M+1$).

T89: A una solución del Compuesto **141** (492 mg, 0.969 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C en nitrógeno, se le agregó la solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (139 mg, 0.485 mmol) en DMF (2 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se agregó piridina (314 μL , 3.88 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 5-6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó HCl acuoso 1 N (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua (3×15 mL). La torta húmeda se disolvió en EtOAc (40 mL) y se lavó con agua (3×15 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el

Compuesto **T89** (387 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. $m/z = 506$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.87 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00-1.90 (m, 14H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

5 **Compuesto 142:** A una solución del Compuesto **T89** (61 mg, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) a 0°C en nitrógeno, se le agregó cloruro de oxalilo (32 μL , 0.36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h y luego se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (2×3 mL) y se concentró. El residuo se secó al vacío para obtener el cloruro de ácido crudo (63 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo.

10 **T90:** A la solución del Compuesto **142** (21 mg, 0.040 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C en nitrógeno, se le agregó amoníaco (7 M en MeOH, 14 μL , 0.10 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se agregó HCl acuoso 1 N (3 mL). La mezcla se dividió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que
15 se eluyó con 0-80% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T90** (11 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 505$ ($M+1$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.05-1.86 (m, 13H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

20 **T91:** A la solución del Compuesto **142** (21 mg, 0.040 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C en nitrógeno, se le agregó metilamina (2 M en THF, 50 μL , 0.10 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se agregó HCl acuoso 1 N (3 mL). La mezcla se dividió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que
25 se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T91** (11 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 519$ ($M+1$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.63 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.98 (td, $J = 13.3$, 4.3 Hz, 1H), 1.91 (td, $J = 13.4$, 4.0 Hz, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05-1.86 (m, 13H), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$
30 Hz, 3H).

T92: A la solución del Compuesto **142** (22 mg, 0.042 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C en nitrógeno, se le agregó ciclopropilamina (8.6 μL , 0.12 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener producto parcialmente purificado que se purificó nuevamente
35 mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T92** (10 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 545$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 2.81 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.67 (dq, $J = 7.1$, 3.5 Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (s,

3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00-1.82 (m, 15H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.52-0.43 (m, 2H).

T93: A la solución del Compuesto **142** (21 mg, 0.040 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a 0°C en nitrógeno se agregó azetidina (6.8 μL , 0.10 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se agregó HCl acuoso 1 N (3 mL). La mezcla se dividió entre CH_2Cl_2 (15 mL) y agua (10 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 $\times$ 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T93** (12 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 545$ ($M+1$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.96 (td, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.67 (dt, $J = 13.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.05-1.88 (m, 13H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

T94: Una mezcla del Compuesto **T89** (120 mg, 0.237 mmol), etilamina (2 M en THF, 0.18 mL, 0.36 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (92 mg, 0.71 mmol) y HATU (180 mg, 0.473 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl acuoso 1 N (25 mL) y salmuera (25 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-10% de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el Compuesto **T94** (60 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 533$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.59 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.12-1.81 (m, 9H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27-1.13 (m, 7H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

T89: El Compuesto **T88** (200 mg, 0.385 mmol) en DME (12 mL) se trató con HCl (6 M acuoso, 4 mL, 24 mmol). La mezcla se calentó en un sintetizador de microondas a 130°C durante 1.5 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se realizaron 8 reacciones adicionales con las mismas condiciones, en general, se usó el Compuesto **T88** (1.8 g, 3.5 mmol). Las mezclas de reacción de las nueve reacciones se combinaron, se diluyeron con EtOAc (200 mL) y se lavaron con salmuera (100 mL). 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, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos que contenían 0.5% de AcOH) para obtener el Compuesto **T89** (1.0 g, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 506$ ($M+1$).

Compuesto 143: Una mezcla del Compuesto **T89** (250 mg, 0.494 mmol), acethidrazida (55 mg, 0.74 mmol), Et_3N (100 mg, 0.988 mmol) y DMAP (111 mg, 0.909 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 30 min. Se agregó clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (189 mg, 0.988 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y luego se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó con HCl acuoso 1 N (50 mL) y salmuera (50 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-10% de MeOH en CH_2Cl_2) para

obtener el Compuesto **143** (140 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 562.1$ ($M+1$).

T95: Se calentaron a reflujo el Compuesto **143** (140 mg, 0.249 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (26 mg, 0.14 mmol) en tolueno (8 mL) con un aparato extractor de agua Dean-Stark durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL). El extracto orgánico se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 20-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **T95** (40 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 544$ ($M+1$); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 5H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34-1.21 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18-1.02 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Compuesto 144: El Compuesto **T89** (50 mg, 0.099 mmol), HATU (75 mg, 0.20 mmol) y *N*'-hidroxiacetimidamida (15 mg, 0.20 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente 10 min. Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (52 μ L, 0.30 mmol). La reacción se agitó durante 1 h más y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-80% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **144** (50 mg, 90% de rendimiento). $m/z = 562$ ($M+1$).

T96: En un vial de microondas, se disolvió el Compuesto **144** (24 mg, 0.043 mmol) en tolueno (1 mL) y EtOAc (0.1 mL). El vial se selló y se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 200°C durante 20 min. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el Compuesto **T96** (4 mg, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. $m/z = 544$ ($M+1$); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.07 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05-1.86 (m, 13H), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

Compuesto 145: A una solución del Compuesto **139** (1.6 g, 3.07 mmol) en THF (30 mL) a 0°C en nitrógeno se agregó por goteo DIBAL-H (1 M en hexano, 24.6 mL, 24.6 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y, luego, a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0°C, se agregó H₂O (100 mL), seguido de EtOAc (50 mL) y 10% sal de Roselle acuosa (50 mL). La mezcla se agitó hasta que las capas se separaron. El extracto orgánico se lavó con agua (2×50 mL) y salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el Compuesto crudo **145** (1.6 g), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 496$ ($M+1$).

Compuesto 146: A una mezcla del Compuesto **145** (1.6 g, <3.07 mmol) en DME (30 mL) y agua (3 mL) se agregó NBS (820 mg, 4.61 mmol). La mezcla se agitó en la oscuridad durante 30 min. Se agregó 2% de Na₂SO₃ acuoso (80 mL) para inactivar la reacción. La mezcla se agitó durante 15 min y se extrajo

con EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener el Compuesto **146** (1.0 g, 70% de rendimiento del Compuesto **139**) como un sólido blanco. $m/z = 494$ (M+1).

5 **Compuesto 147:** A una mezcla del Compuesto **146** (1.0 g, 2.0 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó metóxido de sodio (30% en peso en MeOH, 548 mg, 3.04 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó a 55°C durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se diluyó con MTBE (50 mL) y se trató con HCl 1 N acuoso (5 mL). El extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-70% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **147** (880 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 494$ (M+1).

15 **T97:** A una mezcla del compuesto **147** (150 mg, 0.303 mmol) en THF (3 mL) se agregó DDQ (90 mg, 0.40 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se diluyó EtOAc (50 mL) y se trató con HCl acuoso 1 N (20 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con salmuera (50 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **T97** (40 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 492$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.00-2.99 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.01-1.80 (m, 6H), 1.66-1.47 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (m, J = 6.8 Hz, 3H).

20 **T98:** A la solución de compuesto **T19** (38 mg, 0.070 mmol) en MeCN (0.7 mL) se agregó peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 21 µL, 0.20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una cantidad adicional de peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 100 µL, 0.98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h adicionales y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con 10% de Na₂SO₃ acuoso (10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T98** (23 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 561$ (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.20 (s, 1H), 5.69 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.47 (dd, J = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.91 (td, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03-1.77 (m, 13H), 0.96 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (m, 2H), 0.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

35 **T99:** A la solución de compuesto **T1** (11 mg, 0.021 mmol) en MeCN (0.5 mL) se agregó peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 100 µL, 0.98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y luego se diluyó con EtOAc (30 mL). La mezcla se lavó con 10% de Na₂SO₃ acuoso (15 mL) y agua (10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **T99** (9 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 546$ (M+1); ¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.18 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.18 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (td, J = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17-1.89 (m, 12H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

T100: A una solución del compuesto **T17** (15 mg, 0.027 mmol) en MeCN (0.3 mL) a 0°C se agregó peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 11 μL , 0.11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó una cantidad adicional de peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 5 μL , 0.05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó secuencialmente con 10% de Na_2SO_3 acuoso (10 mL) y agua (10 mL). El extracto orgánico se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-50% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T100** (8 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 571 ($M+1$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.22 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.76 (t, J = 19.3 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10-1.80 (m, 11H), 0.91 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 148: El compuesto **5** (1 g, 1.96 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con solución de metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 0.9 mL, 3.9 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C durante 1.5 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se trató con 10% de NaH_2PO_4 acuoso (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto crudo **148** (1 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 510 ($M+1$).

T101: El compuesto **148** (1 g, 1.96 mmol) se disolvió en DMF (20 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se agregó por goteo 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (280 mg, 0.98 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (476 μL , 5.88 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 6 h. Después de enfriarse hasta 0°C, la reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y se agregó 10% de NaH_2PO_4 acuoso (30 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con H_2O (2 $\times$ 30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **T101** (973 mg, 98% de rendimiento del compuesto **5**). m/z = 508 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 15.1, 3.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 13.7, 3.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.9-1.75 (m, 13H), 0.77 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Compuesto 149: A la solución del compuesto **5** (116 mg, 0.228 mmol) en THF (1.2 mL) a 0°C en nitrógeno se agregó DIBAL-H (solución 1.0 M en tolueno, 1.14 mL, 1.14 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y, luego, a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se trató cuidadosamente con agua (10 mL) y HCl acuoso 1 N (15 mL) secuencialmente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de

sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **149** (94 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 482$ ($M+1$).

Compuesto 150: A la solución del compuesto **149** (67 mg, 0.14 mmol) en acetona (6.7 mL) a 0°C en nitrógeno se agregó reactivo de Jones (2.0 M en acetona, 0.15 mL, 0.30 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. Se agregó *i*-PrOH para inactivar la reacción. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). El extracto orgánico se separó, se lavó con agua (10 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **150** (53 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 480$ ($M+1$).

Compuesto 151: Una mezcla del compuesto **150** (72 mg, 0.15 mmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0.60 mmol) en MeOH (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La mezcla se trató con 10% de NaH_2PO_4 acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-35% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **151** (32 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 480$ ($M+1$).

T102: A la solución del compuesto **151** (32 mg, 0.067 mmol) en DMF (0.5 mL) a 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (9.5 mg, 0.033 mmol) en DMF (0.1 mL) y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se agregó piridina (22 μ L, 0.27 mmol). Se agitó la mezcla a 55°C durante 5-6 h. La reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó secuencialmente con 10% de Na_2SO_3 acuoso (15 mL), HCl acuoso 1 N (15 mL) y agua (15 mL). El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **T102** (28 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. $m/z = 478$ ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.81 (s, 1H), 4.71 (dt, $J = 9.8, 6.2$ Hz, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87-1.88 (m, 16H).

Compuesto 152: A una suspensión del compuesto **123** (300 mg, 0.54 mmol) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente se agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 622 μ L, 2.72 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 6 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre HCl acuoso (1 N, 10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2×10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto **152** (281 mg, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 524$ ($M+1$).

Compuesto 153: A una solución del compuesto **152** (281 mg, 0.54 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (74 mg, 0.26 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, luego se agregó piridina (174 μ L, 2.2 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a

55°C durante 4.5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×10 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% en acetona en hexanos) para obtener el compuesto **153** (210 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 522 (M+1).

T103: A una solución del compuesto **153** (38 mg, 0.073 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente se agregaron etilamina (46 µL, 0.092 mmol), Et₃N (31 µL, 0.22 mmol) y HATU (56 mg, 0.15 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre salmuera (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×5 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos, luego, 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T103** (22 mg, 56% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 549 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 6.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.36-2.54 (m, 2H), 2.19-2.36 (m, 3H), 1.97-2.13 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86-1.91 (m, 17H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

T104: A una solución del compuesto **153** (38 mg, 0.073 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente se agregaron metilamina (2 M en THF, 46 µL, 0.092 mmol), Et₃N (30 µL, 0.22 mmol) y HATU (55 mg, 0.15 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre salmuera (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×5 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-100% de EtOAc en hexanos, luego 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T104** (24 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 535 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 6.05 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.20-2.54 (m, 5H), 2.08 (m, 1H), 1.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87-1.91 (m, 17H), 0.81 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

T105: A una solución del compuesto **153** (42 mg, 0.080 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente se agregaron azetidina (5.4 µL, 0.080 mmol), Et₃N (34 µL, 0.24 mmol) y HATU (61 mg, 0.16 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre salmuera (10 mL) y EtOAc (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2×5 mL), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T105** (29.8 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 561 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 17.2, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 2.27-2.48 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89-2.14 (m, 19H), 0.80 (d, J = 6.1

Hz, 3H).

Compuesto 154: A una mezcla del compuesto **1** (4.02 g, 8.80 mmol) en DMF (15 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno se agregó HATU (4.02 g, 10.6 mmol) y Et₃N (2.45 mL, 17.6 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó amoníaco (7 M en MeOH, 1.9 mL, 13.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se agregó una cantidad adicional de amoníaco (7 M en MeOH, 0.5 mL, 3.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (3×50 mL) y se agitó con CH₂Cl₂ (200 mL) y agua (100 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se mezcló con tolueno (50 mL), se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto **154** (4.01 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 456 (M+1).

Compuesto 155: El compuesto **154** (4.01 g, 8.80 mmol) se disolvió en THF (74 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se agregó LiAlH₄ (2 M en THF, 13.2 mL, 26.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó cuidadosamente agua (74 mL). Luego, se agregó HCl acuoso 3 N (70 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El sólido blanco precipitado se recolectó mediante filtración. El filtrado se concentró para eliminar el THF. Se precipitó una cantidad adicional de sólido, que se recolectó mediante filtración. El sólido se mezcló con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL), 10% de Na₂CO₃ acuoso (50 mL) y CH₂Cl₂ (300 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2×150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto crudo **155** (3.24 g, 83%) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 442 (M+1).

Compuesto 156: El compuesto **155** (2.20 g, 4.98 mmol) se disolvió en THF (50 mL). Se agregaron agua (10 mL), di-*ter*-butil dicarbonato (1.36 g, 6.23 mmol) y NaHCO₃ (502 mg, 5.98 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se combinó con la mezcla de reacción obtenida del compuesto **156** (1.04 g, 2.35 mmol) mediante el uso del mismo procedimiento y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y agua (30 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **157** (3.51 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z = 468 (M-C₄H₉O).

Compuesto 157: El compuesto **156** (3.583 g, 6.612 mmol) se disolvió en EtOAc (30 mL). Se agregó DMSO (3.30 mL, 46.5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó anhídrido propilfosfónico (T3P, 50% en peso en EtOAc, 5.904 mL, 9.919 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3.5 h. Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1.73 mL, 9.92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 10 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y agua (50 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **157** (3.45 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 484 (M-C₄H₇).

5 **Compuesto 158:** El compuesto **157** (3.43 g, 6.35 mmol) se disolvió en formiato de etilo (15.4 mL, 191 mmol) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 14.5 mL, 63.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó HCl acuoso 6 N (11.6 mL, 69.6 mmol) para ajustar el pH ~1. Se agregaron secuencialmente EtOH (34 mL), agua (3.4 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (883 mg, 12.7 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 4
10 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (3×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto **158** parcialmente desprotegido por Boc El producto crudo se disolvió en THF (32 mL) y agua (6 mL). Se agregaron NaHCO₃ (534 mg, 6.35 mmol) y di-ter-butyl dicarbonato (1.39 g, 6.35 mmol). La mezcla se agitó
15 a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-30% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **158** (2.872 g, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 565
20 (M+1).

Compuesto 159: A una solución del compuesto **158** (2.912 g, 5.155 mmol) en CH₂Cl₂ (52 mL) se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (≤77%, 5.199 g, ≤23.20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó 10% de Na₂SO₃ acuoso (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado
25 (50 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2×50 mL) y EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y agua (50 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron.

 El producto crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (52 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó ácido metansulfónico (100 µL, 1.54 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se trató con NaHCO₃
30 acuoso saturado (50 mL), se agitó durante 5 min y se extrajo con CH₂Cl₂ (2×50 mL) y EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-30% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto **159** (2.02 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. m/z = 525 (M-C₄H₇).

35 **Compuesto 160:** El compuesto **159** (200 mg, 0.344 mmol) en MeOH (6 mL) se trató con solución de metóxido de sodio (25% en peso en MeOH, 157 µL, 0.69 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C durante 1.5 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se trató con 10% de NaH₂PO₄ acuoso (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se

lavarón con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto crudo **160** (200 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $m/z = 525$ (M-C₄H₇).

T106: El compuesto **160** (200 mg, 0.344 mmol) se disolvió en DMF (6 mL) y se enfrió hasta 0°C en nitrógeno. Se disolvió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (49 mg, 0.17 mmol) en DMF (1 mL) en un vial. La solución se agregó por goteo a la mezcla de reacción. Se usó DMF (1 mL) para enjuagar el vial y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó piridina (84 µL, 1.03 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h y luego se enfrió hasta 0°C. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó secuencialmente con 10% de NaH₂PO₄ acuoso (20 mL) y agua (2×10 mL). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con EtOAc (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-60% de acetona en hexanos) para obtener el compuesto **T106** (158 mg, 79% de rendimiento del **159**) como un sólido blanco. $m/z = 523$ (M-C₄H₇); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 5.54 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.9, 9.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.33-2.53 (m, 3H), 2.21 (dd, J = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90-1.70 (m, 12H), 0.84 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Ejemplo 2: Datos biológicos

Cultivo tisular: RAW 264.7, una línea celular de macrófagos de ratón, se obtuvo a través de American Type Culture Collection (Manassas VA) y se mantuvo en la fase logarítmica de crecimiento en un medio 1640 de Roswell Park Memorial Institute (RPMI 1640) complementado con 10% de suero bovino fetal inactivado con calor y 1% de penicilina-estreptomicina. Las células se cultivaron y se mantuvieron en una incubadora humidificada a 37°C en 5% de CO₂. Las células se subcultivaron cada 2-4 días. Todos los suministros de cultivos celulares se obtuvieron a través de Life Technologies (Grand Island, NY) y VWR (Radnor, PA).

Ensayo de supresión de óxido nítrico. Se colocaron en placas células RAW 264.7 1 día antes de los tratamientos experimentales a una concentración de 30,000 células por cavidad en placas Falcon con fondo transparente de 96 cavidades de (Corning, NY) en un volumen total de 200 µL por cavidad mediante el uso de RPMI 1640 complementado con 0.5% de suero bovino fetal y 1% de penicilina-estreptomicina. Al día siguiente, las células se trataron previamente con compuestos diluidos en serie a partir de reservas 1000×. Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO), en general, a soluciones de reserva 10 mM. Posteriormente, los compuestos se diluyeron en DMSO y RPMI 1640. Cada cavidad tuvo una concentración final de 0.1% de DMSO. Las células se trataron previamente durante 2 horas y se incubaron a 37°C, seguido de tratamiento con 20 ng/mL de interferón gamma (R&D Systems, Mineápolis, MN) por cavidad durante 24 horas. Al día siguiente, un estándar de nitrito se diluyó en serie a partir de 100 µM a 1.6 µM en RPMI 1640. Luego, se transfirieron 50 µL de sobrenadante de cultivo celular de cada cavidad en una placa de fondo transparente nueva de 96 cavidades Falcon. Se midió el nitrito como sustituto para óxido nítrico mediante el uso del kit de detección Griess de Promega N.º

G2930 (Madison, WI), que implica la adición de 50 µL de la solución de sulfanilamida obtenida a cada cavidad del sobrenadante de cultivo celular transferido y estándares, seguido de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se agregaron 50 µL de la solución de diclorhidrato de *N*-1-naptilenetilenediamina (NED) obtenida a la reacción de sulfanilamida y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Luego, se eliminaron las burbujas de aire con el uso de vapor de etanol y la absorbancia se midió mediante el uso de un lector de placas M2e Spectramax con una longitud de onda establecida en 525 nm. La viabilidad se evaluó mediante el uso de reactivo WST-1 de proliferación celular de Roche (Basel, Suiza). Después de eliminar el medio para el ensayo de supresión de óxido nítrico, se agregaron 15 µL de reactivo WST-1 a cada cavidad de células. Las placas se mezclaron brevemente en un agitador orbital y las células se incubaron a 37°C durante 30-90 minutos. La absorbancia se midió mediante el uso de un lector de placas M2e Spectramax con longitudes de onda establecidas en 440 nm y 700 nm.

Por la capacidad de los compuestos de eliminar el aumento en la liberación de óxido nítrico causada por interferón gamma, la cantidad absoluta de nitrito que se produjo en cada cavidad se extrapoló a partir de los estándares de nitrito mediante el uso de un ajuste de regresión lineal. Luego, todos los valores se normalizaron a las cavidades tratadas DMSO-interferón gamma y se graficaron como óxido nítrico porcentual. Los valores IC₅₀ se calcularon mediante el uso de Excel y/o GraphPad Prism (San Diego, CA). Los datos se muestran en la Tabla 2.

Efecto en la activación del indicador de luciferasa. Nrf2 es un factor de transcripción que se une a la secuencia del elemento de respuesta antioxidante (ARE) en las regiones promotoras de sus genes diana. La línea celular indicadora AREc32 (derivada de células MCF7 de carcinoma de mama humano) se obtuvo a través de CXR Bioscience Limited (Dundee, UK) y se cultivó en DMEM (bajo en glucosa) complementado con 10% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina y 0.8 mg/ml de geneticina (G418). Esta línea celular se transfecta de manera estable con un gen indicador de luciferasa con el control de la transcripción de ocho copias de la secuencia *GSTA2* ARE de rata (5'-GTGACAAAGCA-3') (Wang *et al.*, 2006). La expresión de luciferasa de luciérnaga de este plásmido indicador es controlada mediante la unión de Nrf2 a estas secuencias ARE. La medición de la actividad de luciferasa dependiente de ARE permite la evaluación cuantitativa de la inducción de Nrf2. La línea celular AREc32 se utilizó previamente en estudios que caracterizan diferentes activadores de Nrf2 (Dinkova-Kostova y Wang, 2011; Roubalová *et al.*, 2016; Roubalová *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2012).

Se evaluó el efecto de varios compuestos divulgados en la presente en la activación del indicador de luciferasa en la línea celular indicadora AREc32 (ver la Tabla 10 y la Tabla 11). Esta línea celular deriva de las células MCF-7 de carcinoma de mama humano y se transfecta de manera estable con un gen indicador de luciferasa con el control de la transcripción de ocho copias del elemento de respuesta antioxidante del gen *Gsta2* de rata, un gen Nrf2 diana (Frilling *et al.*, 1990). Se colocaron en placas células AREc32 en placas de 96 cavidades negras en 200 µL de medio a 20,000 células por cavidad. Veinticuatro horas después de la colocación en placas, las células se trataron con vehículo (DMSO) o los compuestos de prueba a concentraciones que varían de 0.03 a 1000 nM durante diecinueve horas. El medio se eliminó

y se agregaron 100 μ L de una mezcla 1:1 del reactivo de ensayo de luciferasa One-Glo y medio de cultivo a cada cavidad. Después de incubar durante 5 min a temperatura ambiente, la señal de luminiscencia se midió en un lector de placas PHERAstar. El valor EC_{2X} se determinó mediante el uso del *software* Excel y GraphPad Prism. Se determinó el aumento en veces de la señal de luminiscencia para las células tratadas con cada concentración de compuesto respecto de las células tratadas con vehículo y se generó una curva de respuesta a la dosis. La curva de respuesta a la dosis se ajustó mediante el uso de un análisis de regresión no lineal y se usó para extrapolar el valor EC_{2X} . El valor EC_{2X} se define como la concentración del compuesto de prueba que se requiere para aumentar en 2 veces la señal de luminiscencia sobre los niveles en las muestras tratadas con vehículo.

Tabla 2: Datos sobre inhibición de óxido nítrico y AREc32 EC_{2X}

ID de compuesto	IC ₅₀ de NO de promedio (nM) (Media $\pm$ SD)	IC ₅₀ de NO de promedio respecto de RTA402 (veces)	AREc32 EC_{2X} promedio (nM) (Media $\pm$ SD)	Promedio relativo AREc32 EC_{2X} respecto de RTA402 (veces)
T1	3.76 $\pm$ 1.35	2.53 $\pm$ 0.74	8.44 $\pm$ 1.56	0.744 $\pm$ 0.121
T2	21.3 $\pm$ 7.4	9.86 $\pm$ 0.83	35 $\pm$ 2	3.41 $\pm$ 0.20
T3	5.1 $\pm$ 1.02	2.51 $\pm$ 0.94	6.16 $\pm$ 1.02	0.598 $\pm$ 0.137
T4	14.8 $\pm$ 2.9	7.06 $\pm$ 0.83	19.9 $\pm$ 0.2	1.93 $\pm$ 0.23
T5	1.81 $\pm$ 0.331	1.24 $\pm$ 0.13	2.4 $\pm$ 0.75	0.224 $\pm$ 0.196
T6	7.66 $\pm$ 1.52	3.67 $\pm$ 1.40	11.8 $\pm$ 1.9	1.03 $\pm$ 0.01
T7	3.65 $\pm$ 1.87	1.62 $\pm$ 0.54	6.16 $\pm$ 0.70	0.595 $\pm$ 0.079
T8	3.33 $\pm$ 0.68	1.59 $\pm$ 0.20	3.72 $\pm$ 0.97	0.321 $\pm$ 0.059
T9	11.3 $\pm$ 2.4	5.37 $\pm$ 0.71	19.3 $\pm$ 4.5	1.84 $\pm$ 0.20
T10	2.08 $\pm$ 0.14	1.45 $\pm$ 0.28	2.4 $\pm$ 0.3	0.193 $\pm$ 0.024
T11	4.33 $\pm$ 1.45	2.10 $\pm$ 0.49	8.74 $\pm$ 2.61	0.685 $\pm$ 0.050
T12	6.75 $\pm$ 2.19	3.29 $\pm$ 0.81	9.2 $\pm$ 2.7	0.724 $\pm$ 0.074
T13	1.86 $\pm$ 0.32	1.25 $\pm$ 0.21	4.95 $\pm$ 0.63	0.358 $\pm$ 0.016
T14	2.4 $\pm$ 1.2	1.27 $\pm$ 0.31	3.91 $\pm$ 0.52	0.349 $\pm$ 0.018
T15	4.2 $\pm$ 2.4	1.99 $\pm$ 0.20	5.21 $\pm$ 1.11	0.447 $\pm$ 0.085
T16	15 $\pm$ 3.7	7.63 $\pm$ 2.99	20.5 $\pm$ 6.0	1.61 $\pm$ 0.084
T17	15 $\pm$ 5.8	5.83 $\pm$ 1.26	22.9 $\pm$ 2.6	1.92 $\pm$ 0.74
T18	23 $\pm$ 4.1	13.7 $\pm$ 5.76	27.3 $\pm$ 5.8	1.97 $\pm$ 0.24
T19	2.33 $\pm$ 1.47	0.74 $\pm$ 0.14	2.27 $\pm$ 0.52	0.224 $\pm$ 0.072
T20	12.9 $\pm$ 4.6	3.72 $\pm$ 0.60	21.5 $\pm$ 4.6	1.83 $\pm$ 0.41
T21	26 $\pm$ 7.6	10.9 $\pm$ 1.6	14.7 $\pm$ 1.3	1.27 $\pm$ 0.045
T22	3.58 $\pm$ 2.16	0.94 $\pm$ 0.14	2.99 $\pm$ 1.62	0.244 $\pm$ 0.080
T23	3.07 $\pm$ 1.43	0.80 $\pm$ 0.13	1.89 $\pm$ 0.91	0.166 $\pm$ 0.071
T24	2.87 $\pm$ 1.67	0.967 $\pm$ 0.21	1.49 $\pm$ 0.31	0.126 $\pm$ 0.026
T25	5.11 $\pm$ 1.69	1.49 $\pm$ 0.35	2.88 $\pm$ 0.13	0.259 $\pm$ 0.036
T26	5.12 $\pm$ 2.22	1.71 $\pm$ 0.70	2.23 $\pm$ 0.29	0.177 $\pm$ 0.020
T27	4.03 $\pm$ 1.66	1.15 $\pm$ 0.40	1.62 $\pm$ 0.22	0.144 $\pm$ 0.008
T28	3.64 $\pm$ 1.69	1.15 $\pm$ 0.32	4.33 $\pm$ 1.62	0.331 $\pm$ 0.101
T29	4.21 $\pm$ 1.75	1.47 $\pm$ 0.32	3.88 $\pm$ 1.19	0.317 $\pm$ 0.086
T30	5.12 $\pm$ 1.21	1.33 $\pm$ 0.30	3.29 $\pm$ 0.61	0.27 $\pm$ 0.06
T31	7.7 $\pm$ 3.1	2.25 $\pm$ 0.49	4.36 $\pm$ 0.81	0.373 $\pm$ 0.071
T32	5.34 $\pm$ 1.15	2.52 $\pm$ 1.11	4.2 $\pm$ 1.3	0.399 $\pm$ 0.111
T33	6.84 $\pm$ 1.59	2.32 $\pm$ 0.42	6.93 $\pm$ 1	0.621 $\pm$ 0.137
T35	5.57 $\pm$ 2	1.66 $\pm$ 0.32	5.05 $\pm$ 1.1	0.442 $\pm$ 0.136
T36	5.08 $\pm$ 1.51	1.25 $\pm$ 0.47	5.21 $\pm$ 1.17	0.441 $\pm$ 0.075
T37	5.76 $\pm$ 1.38	2.08 $\pm$ 0.31	6.04 $\pm$ 2.15	0.486 $\pm$ 0.047
T38	39.2 $\pm$ 4.2	9.52 $\pm$ 1.82	34.5 $\pm$ 7.6	2.76 $\pm$ 0.32

5

10

15

20

25

30

35

T39	10.4 ± 2.6	3.38 ± 0.68	9.58 ± 2.31	0.799 ± 0.095
T40	25.8 ± 9.3	9.8 ± 5.7	16.1 ± 1.5	1.2 ± 0.2
T41	5.41 ± 2.52	1.79 ± 0.77	4.73 ± 2.12	0.354 ± 0.155
T42	38.2 ± 10.0	14.80 ± 6.91	26.3 ± 6.0	2.43 ± 0.39
T43	15.9 ± 7.0	5.93 ± 3.56	10.1 ± 1.0	0.8 ± 0.1
T44	5.53 ± 1.8	2.03 ± 0.67	5.73 ± 1.79	0.53 ± 0.13
T45	8.79 ± 2.72	3.22 ± 0.99	6.14 ± 1.47	0.563 ± 0.065
T46	32.6 ± 2.2	8.4 ± 2.7	24.1 ± 6.7	2.06 ± 0.26
T47	8.19 ± 2	2.70 ± 0.52	7.08 ± 1.2	0.573 ± 0.139
T48	13.8 ± 1.5	3.66 ± 1.49	7.18 ± 1.2	0.602 ± 0.010
T49	11.5 ± 2.6	3.77 ± 0.33	7.97 ± 0.73	0.643 ± 0.116
T50	9.81 ± 2.79	3.18 ± 0.30	8.26 ± 1.39	0.666 ± 0.148
T51	17.4 ± 2.5	5.79 ± 0.73	15.3 ± 3.6	1.2 ± 0.1
T52	8.99 ± 1.84	3.35 ± 0.65	8.74 ± 0.51	0.654 ± 0.079
T53	2.79 ± 0.59	0.82 ± 0.08	1.74 ± 0.47	0.173 ± 0.054
T54	6.42 ± 1.07	1.84 ± 0.45	4.92 ± 1.14	0.403 ± 0.103
T55	14.6 ± 3.0	5.21 ± 2.77	14.4 ± 1.3	1.12 ± 0.09
T56	90.6 ± 40.6	35.5 ± 24.9	38.6 ± 7.07	2.99 ± 0.23
T57	20.1 ± 6.0	8.81 ± 0.63	34.1 ± 4.98	2.73 ± 0.34
T58	26 ± 8.8	8.67 ± 3.30	33.6 ± 3.3	2.64 ± 0.47
T59	16 ± 5	5.03 ± 1.61	15.4 ± 1.2	1.23 ± 0.26
T60	18.2 ± 6.2	4.94 ± 1.78	8.89 ± 1.13	0.791 ± 0.111
T61	12.5 ± 7.3	4.11 ± 0.26	7.53 ± 2.25	0.601 ± 0.122
T62	23.4 ± 5.4	8.76 ± 3.40	19.7 ± 2.0	1.55 ± 0.28
T63	58.4 ± 9.1	23.3 ± 10.3	76 ± 9.6	6.8 ± 1.1
T64	35.8 ± 6.1	14.80 ± 8.92	64 ± 7.6	6.07 ± 0.87
T65	25.5 ± 4.1	7.42 ± 3.56	12.9 ± 2.0	1.14 ± 0.20
T66	11 ± 3.0	4.64 ± 0.70	9.91 ± 0.25	0.857 ± 0.057
T67	12.2 ± 3.5	3.79 ± 1.16	11.5 ± 1.6	0.984 ± 0.119
T68	7.24 ± 0.77	2.70 ± 0.28	7.56 ± 0.77	0.575 ± 0.141
T69	16.9 ± 5.0	4.94 ± 1.27	8.08 ± 1.98	0.673 ± 0.139
T70	19.6 ± 6.1	8.82 ± 3.07	21.6 ± 1.3	1.78 ± 0.34
T71	19.7 ± 1.8	13 ± 2.7	29.3 ± 8.1	2.95 ± 0.14
T72	36.1 ± 13.8	20.20 ± 5.71	17.2 ± 7	1.71 ± 0.33
T73	23.1 ± 6.6	7.02 ± 1.96	7.93 ± 0.82	0.681 ± 0.159
T74	21 ± 7.6	5.91 ± 0.94	20 ± 2.0	1.67 ± 0.13
T75	3.23 ± 0.65	1.46 ± 0.46	2.47 ± 0.64	0.242 ± 0.070
T76	14.8 ± 2.8	9.13 ± 1.38	8.7 ± 0.63	1.1 ± 0.3
T77	8.75 ± 4.81	2.31 ± 0.20	3.16 ± 1.11	0.263 ± 0.085
T78	2.43 ± 0.95	0.683 ± 0.093	2.33 ± 0.78	0.194 ± 0.058
T79	4.5 ± 1.84	1.25 ± 0.13	4.32 ± 0.50	0.361 ± 0.028
T80	2.76 ± 1.02	1.09 ± 0.03	3.72 ± 0.14	0.311 ± 0.023
T81	2.31 ± 0.55	0.92 ± 0.27	3.1 ± 1.5	0.238 ± 0.072
T82	5.58 ± 0.32	3.69 ± 0.82	10 ± 3.0	1.01 ± 0.11
T83	4.43 ± 2.68	2.75 ± 1.67	2.37 ± 0.33	0.294 ± 0.048
T84	7.91 ± 2.32	4.07 ± 1.76	9.29 ± 1.52	1.14 ± 0.22
T85	26.8 ± 4.7	9.84 ± 1.92	19 ± 3.5	1.63 ± 0.17
T86	28.5 ± 6.5	7.09 ± 1.54	24.8 ± 6.4	2.12 ± 0.16
T87	26.1 ± 7.6	6.55 ± 2.23	23.6 ± 0.9	2.0 ± 0.1
T88	12.9 ± 5.1	6.48 ± 0.96	10.7 ± 3.2	1.03 ± 0.33
T89	14.6 ± 2.2	8.03 ± 3.23	3.62 ± 1.73	0.345 ± 0.161
T90	8.74 ± 2.77	4.60 ± 2.34	3.71 ± 0.99	0.455 ± 0.131
T91	4.69 ± 1.87	2.44 ± 1.39	2.96 ± 0.77	0.359 ± 0.078
T92	5.97 ± 2.71	3.68 ± 1.63	4.33 ± 0.75	0.555 ± 0.181
T93	5.69 ± 1.93	3.06 ± 1.70	4.24 ± 0.66	0.525 ± 0.129

T96	13.3 ± 3.7	7.08 ± 3.49	10.6 ± 0.7	1.32 ± 0.21
T98	15.2 ± 4.3	4.45 ± 1.25	6.85 ± 0.51	0.574 ± 0.052
T99	14.8 ± 4.7	5.92 ± 0.69	10.4 ± 0.8	0.864 ± 0.046
T100	60.6 ± 0.9	28.1 ± 9.62	29.4 ± 3.69	2.87 ± 0.59
T101	102 ± 15	67.7 ± 3.62	142 ± 29	15.8 ± 2.1
T102	108 ± 19	36.5 ± 16.9	338 ± 11	31.2 ± 5.3
T103	22.1 ± 4.2	14.60 ± 0.59	43.1 ± 10.4	4.52 ± 0.90
T104	19.1 ± 4.9	12.6 ± 1.9	29.5 ± 2.5	3.15 ± 0.64
T105	52.4 ± 13.8	36.7 ± 17	103 ± 37	10.7 ± 3.3
T106	57.4 ± 15.7	37.4 ± 3.76	265 ± 21	28.2 ± 4.5
T107	17.7 ± 6.9	7.07 ± 1.53	12.9 ± 1.5	1.17 ± 0.25

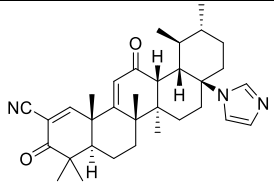
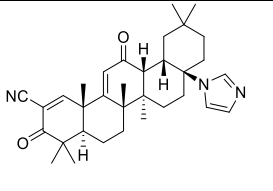
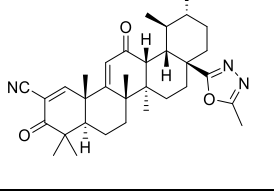
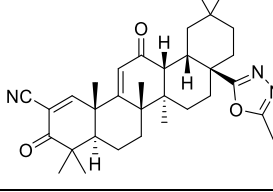
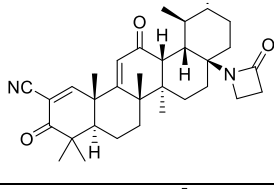
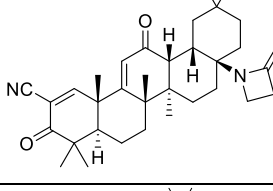
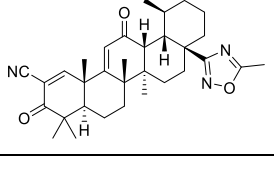
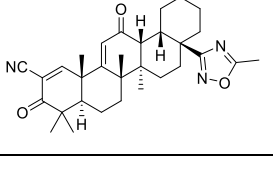
Tabla 3: Datos sobre inhibición de óxido nítrico y AREc32 EC2X de derivados de ácido ursólico y sus análogos derivados de ácido oleanólico

ID de compuestos	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio (media ± SD)	ARE EC-2X (nM) promedio (media ± SD)	ID del análogo oleanólico	Estructura	IC ₅₀ de NO promedio (nM)	ARE promedio EC-2X (nM)
T2		21.3 ± 7.4	35 ± 2	CC2		4.03	43.7
T4		14.8 ± 2.9	19.9 ± 0.2	CC4		5.3	21.4
T8		3.33 ± 0.68	3.72 ± 0.97	CC8		3.3	3.72
T10		2.08 ± 0.14	2.4 ± 0.3	CC10		2.1	3.39
T13		1.86 ± 0.32	4.95 ± 0.63	CC13		0.5	8.82

ID de compuestos	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio (media ± SD)	ARE EC-2X (nM) promedio (media ± SD)	ID del análogo oleanólico	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio	ARE promedio EC-2X (nM)
T14		2.4 ± 1.2	3.91 ± 0.52	CC14		1.1	5.24
T15		4.2 ± 2.4	5.21 ± 1.11	CC15		1.1	6.66
T16		15 ± 3.7	20.5 ± 6.0	CC16		3.5	27.7
T19		2.33 ± 1.47	2.27 ± 0.52	CC19		0.5	3.22
T20		12.9 ± 4.6	21.5 ± 4.6	CC20		5.0	21.1
T21		26 ± 7.6	14.7 ± 1.3	CC21		3.2	15.8
T23		3.07 ± 1.43	1.89 ± 0.91	CC23		0.4	2.37
T24		2.87 ± 1.67	1.49 ± 0.31	CC24		0.5	2.96

ID de compuesto	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio (media ± SD)	ARE EC-2X (nM) promedio (media ± SD)	ID del análogo oleanólico	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio	ARE promedio EC-2X (nM)
T26		5.12 ± 2.22	2.23 ± 0.29	CC26		0.5	2.75
T35		5.57 ± 2	5.05 ± 1.1	CC35		0.8	6.81
T36		5.08 ± 1.51	5.21 ± 1.17	CC36		0.7	7.23
T40		25.8 ± 9.3	16.1 ± 1.5	CC40		7.5	21.8
T41		5.41 ± 2.52	4.73 ± 2.12	CC41		1.7	5.12
T42		38.2 ± 10.0	26.3 ± 6.0	CC42		17.3	122
T44		5.5 ± 1.8	5.73 ± 1.79	CC44		1.2	6.07
T47		8.19 ± 2	7.1 ± 1.2	CC47		1.2	10.7

ID de compuesto	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio (media ± SD)	ARE EC-2X (nM) promedio (media ± SD)	ID del análogo oleanólico	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio	ARE promedio EC-2X (nM)
T49		11.5 ± 2.6	7.97 ± 0.73	CC49		2.5	13.8
T50		9.81 ± 2.79	8.26 ± 1.39	CC50		1.1	9.57
T51		17.4 ± 2.5	15.3 ± 3.6	CC51		3.9	18
T54		6.42 ± 1.07	4.92 ± 1.14	CC54		8.6	11.7
T55		14.6 ± 3.0	14.4 ± 1.3	CC55		2.5	22
T58		26 ± 8.8	33.6 ± 3.3	CC58		3.6	37.9
T59		16 ± 5	15.4 ± 1.2	CC59		2.2	23.6

ID de compuesto	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio (media ± SD)	ARE EC-2X (nM) promedio (media ± SD)	ID del análogo oleanólico	Estructura	IC ₅₀ de NO (nM) promedio	ARE promedio EC-2X (nM)
T62		23.4 ± 5.4	19.7 ± 2.0	CC62		3.2	26.8
T69		16.9 ± 5.0	8.08 ± 1.98	CC69		2.2	9.81
T74		21 ± 7.6	20 ± 2.0	CC74		4.3	36.1
T82		5.58 ± 0.32	10 ± 3.0	CC82		3.8	22.1

Todos los compuestos, las formulaciones y los métodos divulgados y reivindicados en la presente se pueden realizar y ejecutar sin experimentación indebida a la luz de la presente divulgación. Aunque los compuestos, las formulaciones y los métodos de la presente invención se describieron en términos de formas de realización preferidas, será evidente para las personas del oficio de nivel medio aplicar variaciones a los compuestos, las formulaciones y los métodos, así como también a la etapas secuencia de etapas del método que se describe en la presente sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que ciertos agentes que están química y fisiológicamente relacionados se pueden sustituir por los agentes que se describen en la presente, mientras que se logren los mismos o similares resultados. Todas las sustituciones y modificaciones similares que resulten evidentes para las personas del oficio de nivel medio se considerarán incluidas en el espíritu, alcance y concepto de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REFERENCIAS

Las siguientes referencias, en la medida en que proporcionen detalles de ejemplo, de procedimiento u otros detalles complementarios a aquellos establecidos en la presente, se incorporan en

la presente específicamente por referencia.

- US 7,915,402
 US 7,943,778
 US 8,071,632
 5 US 8,124,799
 US 8,129,429
 US 8,338,618
 US 8,993,640
 US 9,512,094
 10 US 9,701,709
 US 9,889,143
 WO 2009/129546
 WO 2012/125488
 WO 2014/040056
 15 Abraham y Kappas, *Free Radical Biol. Med.*, 39:1-25, 2005.
 Ahmad *et al.*, *Cancer Res.*, 68:2920-26, 2008.
 Ahmad *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.
 Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*, 2^a ed.,
 Academic Press, New York, 2012.
 20 Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-80, 2003.
 Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-32, 2006.
 Chauhan y 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. EE.UU.*, 102(12):4584-89, 2005.
 25 Dinkova-Kostova y Wang. *Chem. Biol. Interact.*, 192(1-2):101-6, 2011.
 Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006.
 Favalaro *et al.*, *J. Med. Chem.*, 45:4801-05, 2002.
 Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.
 Fu *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 12(28):5192-5200, 2014.
 30 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth ed., Verlag Helvetica
 Chimica Acta, 2002.
 Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.
 Honda *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027–30, 2002.
 Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-09, 2006.
 35 Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-28, 1997.
 Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(19):2711-14, 1998.
 Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-34, 1999.
 Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233–46, 2000a.

- Honda *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 1:4384-91, 2003.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866–77, 2000b.
- Honda, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 54(6):1762-78, 2011.
- Hong, *et al.*, 2012.
- 5 Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-36, 2001.
- Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-46, 2006.
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2):117-26, 2007.
- Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-52, 2006.
- Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.
- 10 Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.
- Liby *et al.*, *Cancer Res.*, 65(11):4789-98, 2005.
- Liby *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-19, 2007b.
- Liby *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-69, 2007a.
- Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-16, 2006.
- 15 Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- Mclver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-69, 2005.
- Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.
- Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-70, 2005.
- Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- 20 Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-25, 2007.
- Pergola *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 365(4):327-36, 2011.
- Place *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.
- Rajakariar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 104(52):20979-84, 2007.
- Reagan-Shaw *et al.*, *FASEB J.*, 22(3):659-61, 2008
- 25 Reisman *et al.*, *Arch. Dermatol. Res.*, 306(5):447-54, 2014.
- Ross *et al.*, *Am. J. Clin. Pathol.*, 120 (Supl):S53-71, 2003.
- Ross *et al.*, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-85, 2003.
- Roubalová *et al.*, *Chem. Bio. Interact.*, 260:58-66, 2016.
- Roubalová *et al.*, *Fitoterapia*, 119:115-20, 2017.
- 30 Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-63, 2005.
- Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-11, 2005.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-47, 1994.
- Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia*, 26(9):1071-79, 2006.
- Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 103(3):768-73, 2006.
- 35 Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7.^a ed., Wiley, 2013.
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 58:717–23, 1998.

- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59(2):336-41, 1999.
- Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-80, 2007.
- Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233–37, 1997.
- Tamir y Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
- 5 Wang *et al.*, *Cancer Res.*, 66:10983-94, 2006.
- Wu *et al.*, *PloS One*, 7(10):e44686, 2012.
- Xie T *et al.*, *J Biol Chem.*, 270(12):6894-900, 1995.
- Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

10

15

20

25

30

35