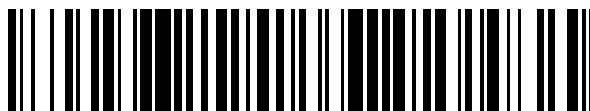


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 405**

51 Int. Cl.:

**C07J 63/00**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2012 PCT/US2012/028569**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12125488**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2012 E 12709768 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2683731**

54 Título: **Derivados triterpenoides de C4-monometilo y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

**11.03.2011 US 201161452017 P**

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

**04.11.2019**

73 Titular/es:

**REATA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
2801 Gateway Drive, Suite 150  
Irving, TX 75063-2648, US**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, ERIC;  
JIANG, XIN;  
VISNICK, MELEAN;  
BENDER, CHRISTOPHER, F. y  
LIU, XIAOFENG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 729 405 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados triterpenoides de C<sub>4</sub>-monometilo y métodos de uso de los mismos

**Antecedentes de la invención**

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. 61/452,017, presentada el 11 de marzo de 2011.

**I. Campo de la invención**

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

**II. Descripción de la técnica relacionada**

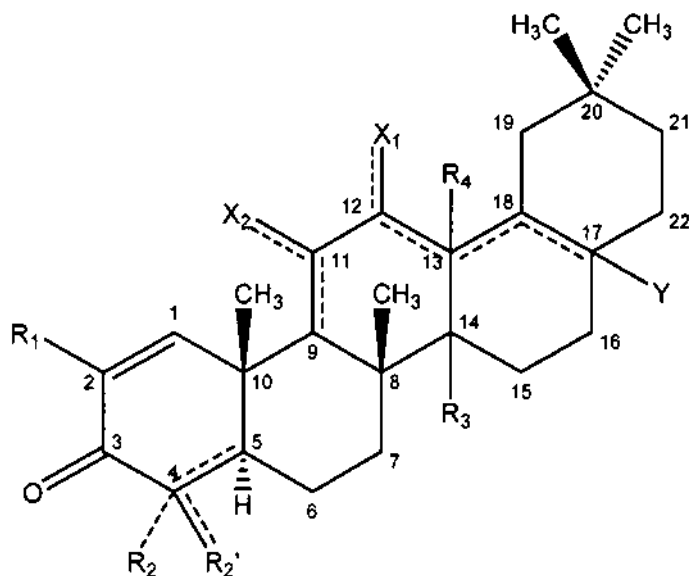
La actividad antiinflamatoria y antiproliferativa del triterpenoide natural, el ácido oleanólico, ha sido mejorada por modificaciones químicas. Por ejemplo, se han desarrollado ácido 2-ciano-3,12-diooxooleana-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO) y compuestos relacionados (Honda *et al.*, 1997; Honda *et al.*,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

También se ha demostrado que los análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de los procesos inflamatorios celulares, como la inducción por IFN- $\gamma$  de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002). 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 menos ampliamente (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 proteicas 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, aunque han mostrado propiedades antiinflamatorias comparables, también parecen tener diferencias significativas en su farmacología en comparación con los compuestos derivados de OA (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 se pueden tratar o prevenir con compuestos que tienen potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, y el alto grado de necesidad médica no cubierta representada dentro de esta variedad de enfermedades, es deseable sintetizar nuevos compuestos con diversas estructuras que puedan tener perfiles de actividad biológica mejorados para el tratamiento de una o más indicaciones.

**Sumario de la invención**

La presente descripción proporciona nuevos derivados sintéticos de triterpenoides, con propiedades antiinflamatorias y/o antioxidantes, composiciones farmacéuticas y métodos para su fabricación y métodos para su uso.

En un aspecto, se proporcionan compuestos de la fórmula:



(I),

en donde:

$X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, amino u oxo, siempre que  $X_1$  no es oxo cuando los átomos de carbono 12 y 13 están conectados entre sí con un doble enlace, además siempre que  $X_2$  no es oxo cuando los átomos de carbono 9 y 11 están conectados entre sí con un doble enlace;

$R_1$  es -H, -CN, halo, -CF<sub>3</sub>, o -C(O) $R_a$ , en donde  $R_a$  es -OH, alcoxi<sub>(C≤4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>;  $R_2$  es hidrógeno o  $R_2$  está ausente cuando el átomo al que está unido forma parte de un doble enlace;

$R_2'$  es = CH<sub>2</sub> o alquilo<sub>(C≤8)</sub>;

$R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, metilo o como se define a continuación cuando cualquiera de estos grupos se toma junto con el grupo  $R_c$ ; y

Y es:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o -NCO;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamina<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos -alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>- $R_b$ , -alendiilo<sub>(C≤8)</sub>- $R_b$ , o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en donde  $R_b$  es:

hidrógeno, hidroxi, halo, amino o tio; o

heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)-O-*t*-butilo, -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O) $R_c$ , en donde m es 0-6 y  $R_c$  es:

hidrógeno, hidroxi, halo, amino, -NHOH,



tio; o

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

$R_c$  y  $R_3$ , en conjunto, son -O- o -NR<sub>d</sub>-, en donde  $R_d$  es hidrógeno o alquilo<sub>(C≤4)</sub>; o

$R_c$  y  $R_4$ , tomados juntos, son -O- o -NR<sub>d</sub>-, en donde  $R_d$  es hidrógeno o alquilo<sub>(C≤4)</sub>; o

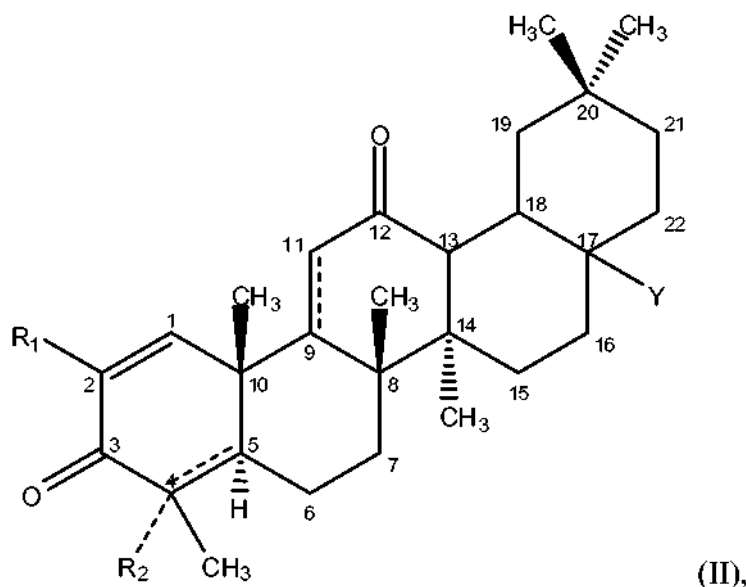
-NHC(O)R<sub>e</sub>, en donde  $R_e$  es:

hidrógeno, hidroxi, amino; o

- 5 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, o una sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones los compuestos se definen adicionalmente por la fórmula:



- 10 en donde:

$R_1$  es -H, -CN, halo, -CF<sub>3</sub>, o -C(O)R<sub>a</sub>, en donde  $R_a$  es -OH, alcoxi<sub>(C1-4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>;

$R_2$  es hidrógeno o  $R_2$  está ausente cuando el átomo al que está unido forma parte de un doble enlace; y

Y es:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o -NCO;

- 15 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos -alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, -alendiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en donde  $R_b$  es:

hidrógeno, hidroxi, halo, amino o tio; o

- 20 heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)-O-*t*-butilo, -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>c</sub>, en donde  $m$  es 0-6 y  $R_c$  es:

- 25 hidrógeno, hidroxi, halo, amino, -NHOH,



tio; o

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>,

alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

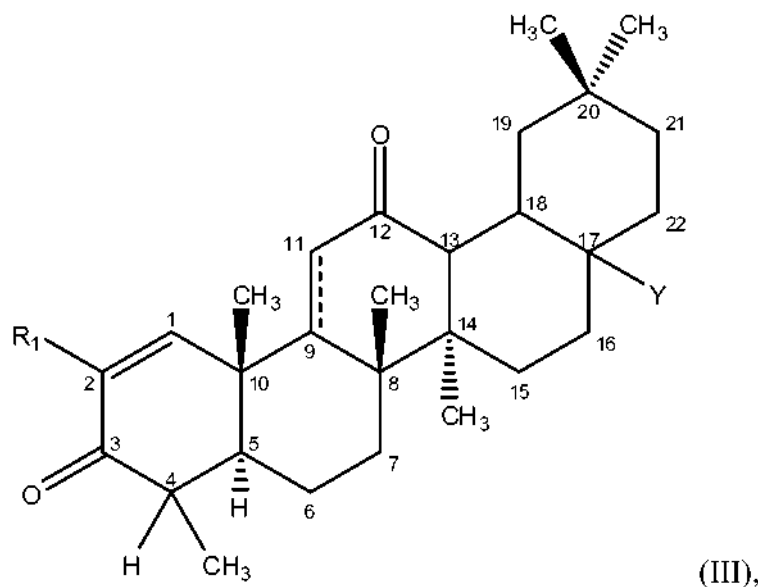
-NHC(O)R<sub>e</sub>, en donde R<sub>e</sub> es:

hidrógeno, hidroxilo, amino; o

- 5 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos se definen adicionalmente mediante la fórmula:



en donde:

R<sub>1</sub> es -H, -CN, halo, -CF<sub>3</sub>, o -C(O)R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> es -OH, alcoxi<sub>(C1-4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>; y

Y es:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o -NCO;

- 15 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamina<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos -alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, -alendiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en donde R<sub>b</sub> es:

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

- 20 heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)-O-*t*-butilo, -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>c</sub>, en donde m es 0-6 y R<sub>c</sub> es:

- 25 hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, -NHOH,



tio; o

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>,

alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH), -alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

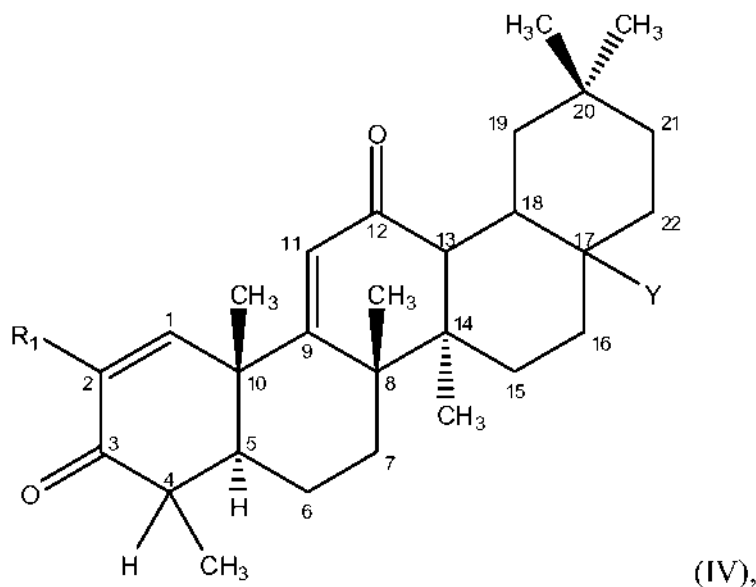
-NHC(O)R<sub>e</sub> en donde R<sub>e</sub> es:

hidrógeno, hidroxi, amino; o

- 5 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamida<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones los compuestos se definen adicionalmente por la fórmula:



en donde:

R<sub>1</sub> es -H, -CN, halo, -CF<sub>3</sub>, o -C(O)R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> es -OH, alcoxi<sub>(C1-4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>; e

Y es:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o -NCO;

- 15 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquenalamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

-alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, -alendiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en donde R<sub>b</sub> es:

hidrógeno, hidroxi, halo, amino o tio; o

- 20 heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquenalamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)-O-*t*-butilo, -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>c</sub>, en donde m es 0-6 y R<sub>c</sub> es:

- 25 hidrógeno, hidroxi, halo, amino, -NHOH,



tio; o

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

-NHC(O)R<sub>e</sub>, en donde R<sub>e</sub> es:

hidrógeno, hidroxilo, amino; o

- 5 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 En algunas realizaciones, el enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 es un enlace sencillo. En algunas realizaciones, el enlace entre los átomos de carbono 4 y 5 es un doble enlace. En algunas realizaciones, el enlace entre los átomos de carbono 9 y 11 es un doble enlace.

En algunas realizaciones, el enlace entre los átomos de carbono 9 y 11 es un enlace sencillo.

En algunas realizaciones, X<sub>1</sub> es oxo En algunas realizaciones, X<sub>1</sub> es hidrogeno En algunas realizaciones, X<sub>1</sub> es hidroxilo. En algunas realizaciones, X<sub>2</sub> es oxo En algunas realizaciones, X<sub>2</sub> es hidrogeno

- 15 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es -CN. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es -C(O)R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> es -OH, alcoxi<sub>(C1-4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>a</sub> es -OH. En algunas realizaciones, R<sub>a</sub> es alcoxi<sub>(C1-4)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>a</sub> es metoxi. En algunas realizaciones, R<sub>a</sub> es -NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es -H. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es halo. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es yodo.

- 20 En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es hidrogeno. En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> está ausente. En algunas realizaciones, R<sub>2</sub>' es alquilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>2</sub>' es metilo. En algunas realizaciones, R<sub>2</sub>' es =CH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es metilo. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es hidrogeno. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es hidrogeno. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es metilo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es hidroxilo.

- 25 En algunas realizaciones, Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>c</sub>, en donde m es 0-6 y R<sub>c</sub> es hidrógeno, hidroxilo, amino, -NHOH, alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamina<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos distintos de hidrógeno, hidroxilo, amino y -NHOH.

- 30 En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es alcoxi<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es metoxi, etoxi o isopropoxi. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es hidroxilo. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es amino. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es alquilamino<sub>(C≤8)</sub> o alquilamino sustituido<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es metilamino, etilamino, *n*-butilamino o 2,2,2-trifluoroetilamino. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es imidazolilo o dimetilimidazolilo. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es -NHOH o -NHOCH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub> o heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es *M*-pirrolidinilo, *M*-morfolinilo, *M*-piperidinilo o *M*-azetidínilo. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es -NH-amido<sub>(C≤8)</sub> o una versión sustituida del mismo. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es -NHNHC(O)H, -NHNHC(O)CH<sub>3</sub> o -NHNHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>c</sub> es -NHC(NOH)CH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 2.

- 40 En algunas realizaciones, Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>. En algunas realizaciones, Y es -CH<sub>2</sub>-R<sub>b</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>b</sub> es hidroxilo. En algunas realizaciones, R<sub>b</sub> es aciloxi<sub>(C≤8)</sub> o aciloxi sustituido<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>b</sub> es acetiloxi, o trifluoroacetiloxi, -OC(O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>b</sub> es alcoxi<sub>(C≤8)</sub> o alcoxi sustituido<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>b</sub> es metoxi o fluorometoxi. En algunas realizaciones, R<sub>b</sub> es heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>b</sub> es -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-*t*-butilo, o -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>.

- 45 En algunas realizaciones, Y es -CN. En algunas realizaciones, Y es isocianato. En algunas realizaciones, Y es flúor. En algunas realizaciones, Y es alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub> o alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub> sustituido. En algunas realizaciones, Y es -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, Y es heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, Y es oxadiazolilo, metiloxadiazolilo, o metoximetiloxadiazolilo. En otras realizaciones, Y es amido<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquier grupo.

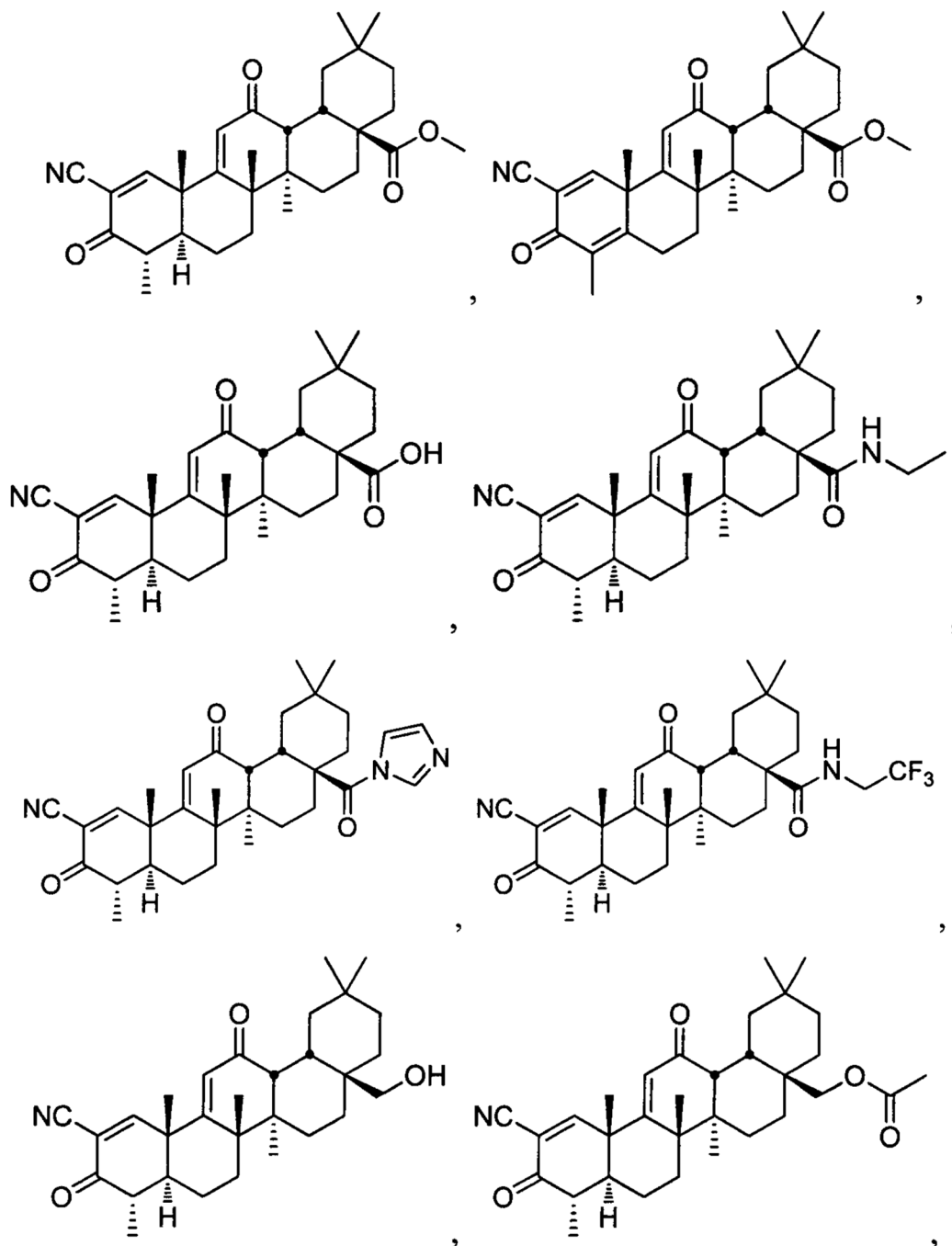
- 50 En algunas realizaciones, Y es -NHC(O)R<sub>e</sub>, en donde R<sub>e</sub> es hidrogeno, hidroxilo, amino, alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos distintos al hidrógeno, hidroxilo y amino. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es hidrogeno. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es amino. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es alquilo<sub>(C≤8)</sub>, o alquilo sustituido<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es metil etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, *n*-hexilo, 1,1-difluoroetilo, o 2,2,2-trifluoroetilo. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es arilo<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es alcoxi<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es metoxi, etoxi o isopropoxi. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, o dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>. En algunas realizaciones, R<sub>e</sub> es metilamino, etilamino, o

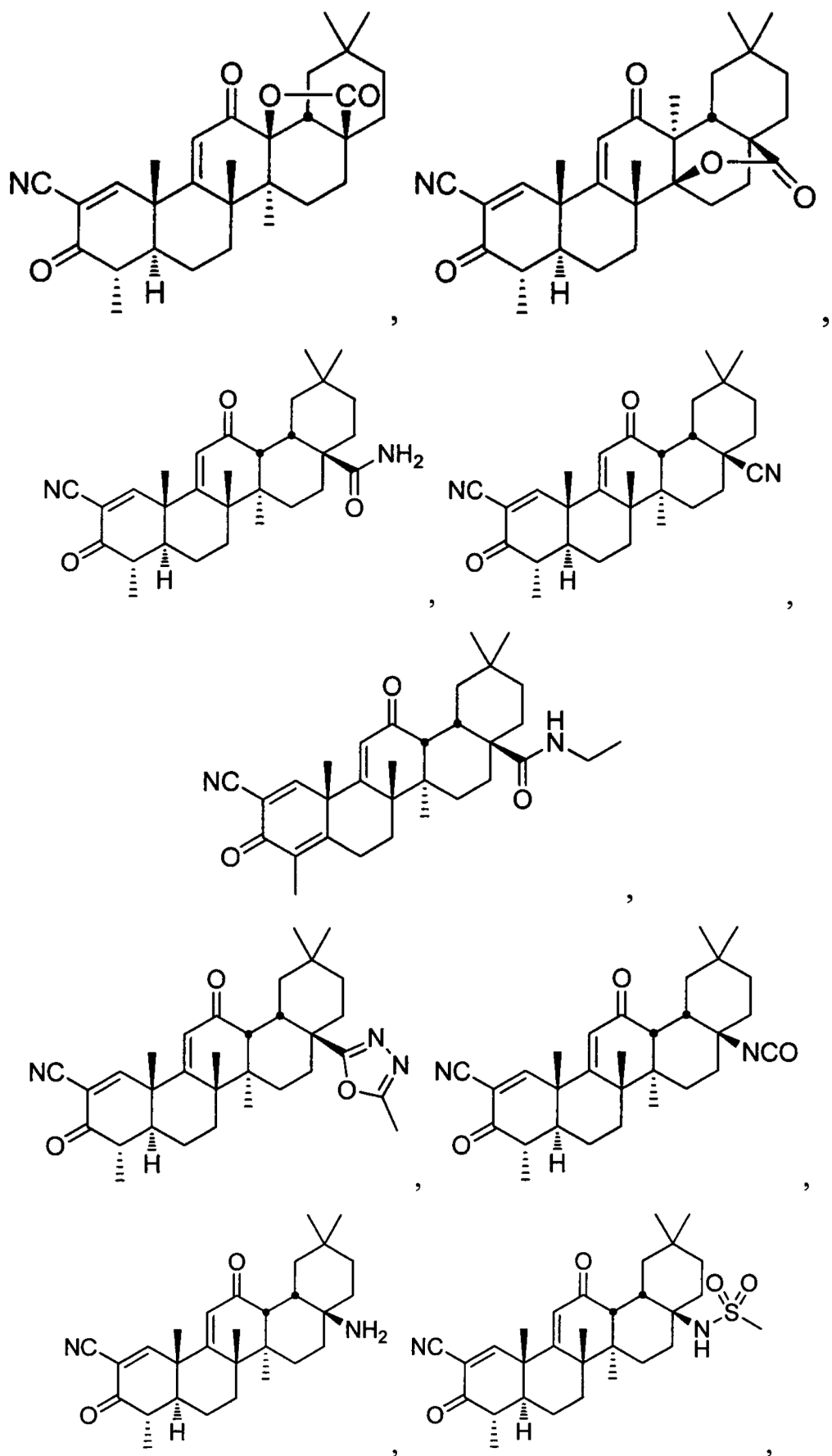
dimetilamino.

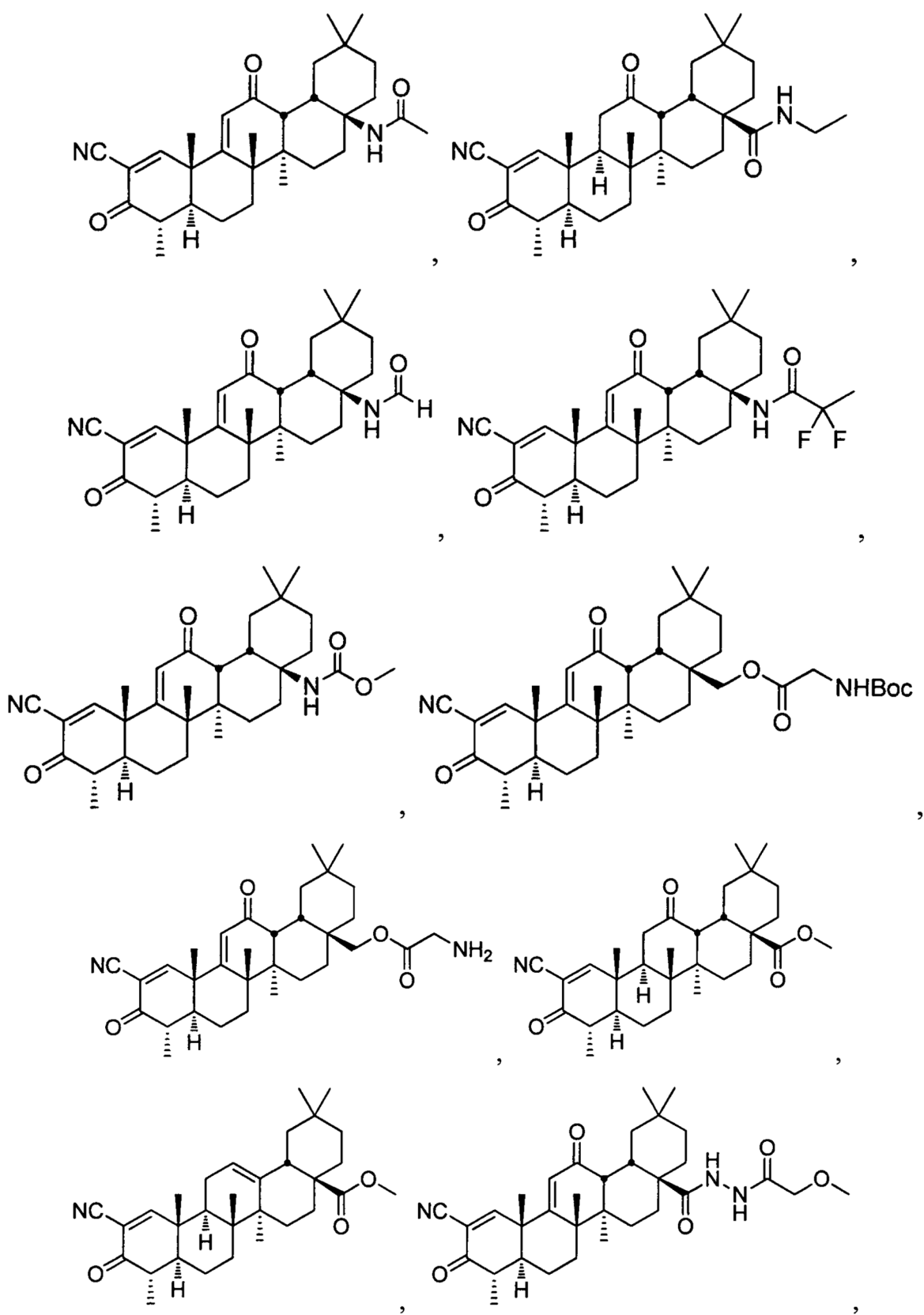
En algunas realizaciones, Y es  $-(CH_2)_mC(O)R_c$ , en donde m es 0 y en donde  $R_c$  y  $R_3$  se toman juntos y son -O-. En algunas realizaciones, Y es  $-(CH_2)_mC(O)R_c$ , en donde m es 0 y en donde  $R_c$  y  $R_4$  se toman juntos y son -O-.

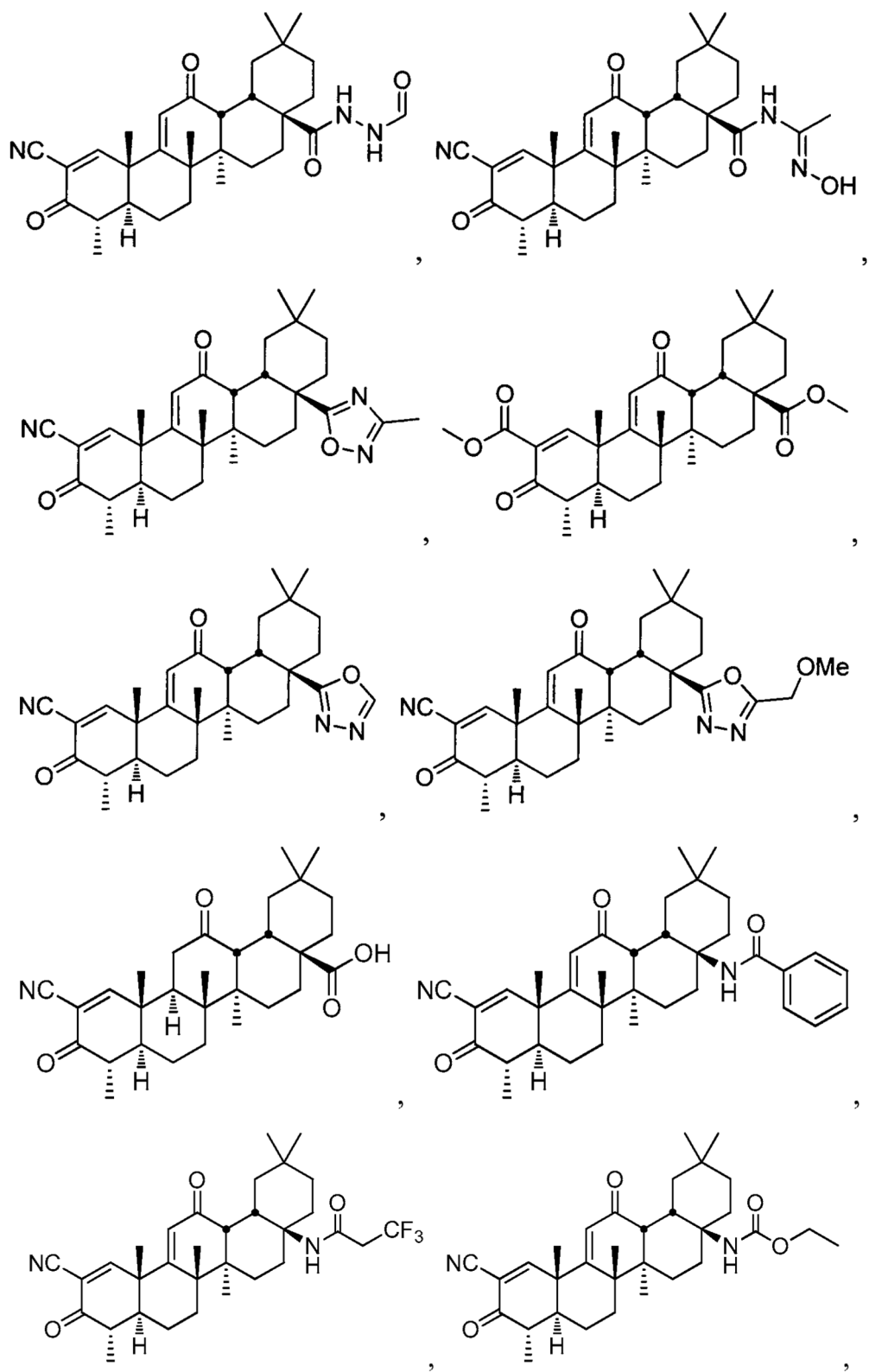
- 5 En realizaciones que tienen un hidrógeno en el átomo de carbono 13, el hidrógeno está en la orientación beta. En otros es la orientación alfa. En algunas realizaciones, el hidrógeno en el átomo de carbono 18 está en la orientación beta; en otras realizaciones, está en la orientación alfa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, hay átomos de hidrógeno en ambos átomos de carbono 13 y 18, y ambos están en las orientaciones beta.

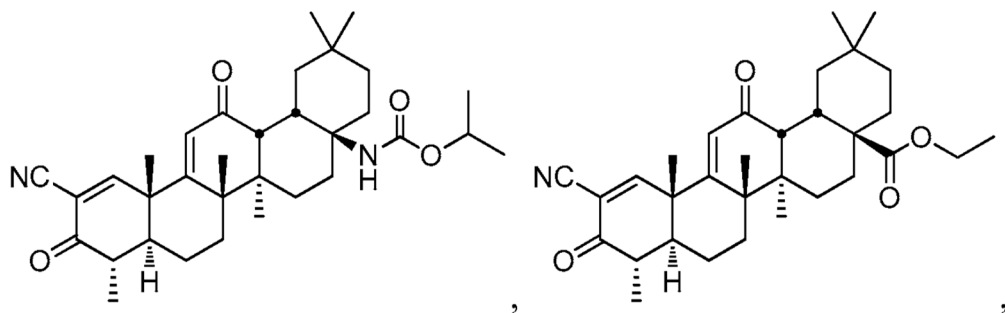
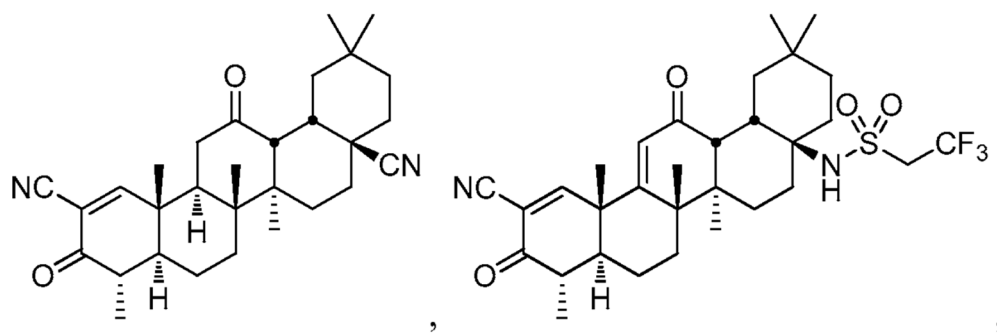
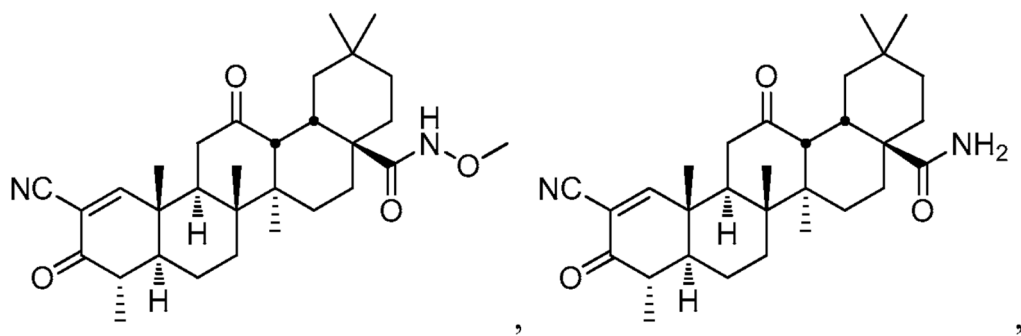
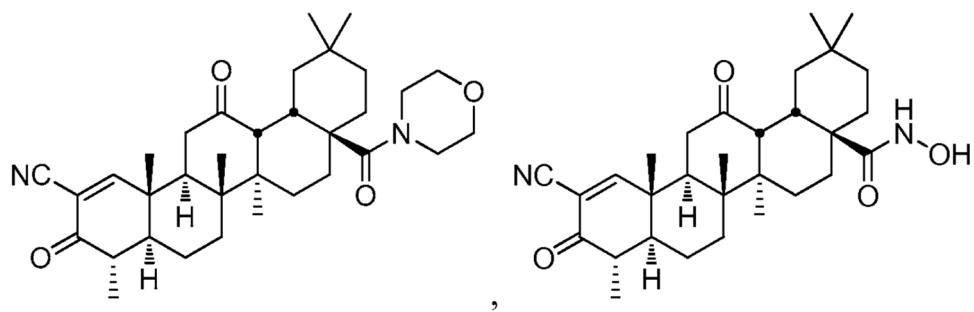
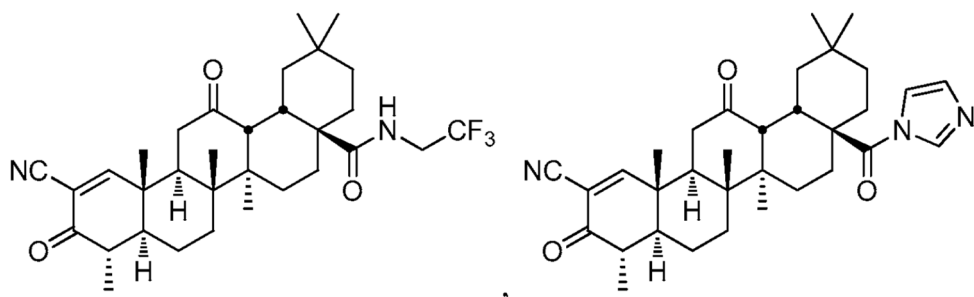
En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de las fórmulas:

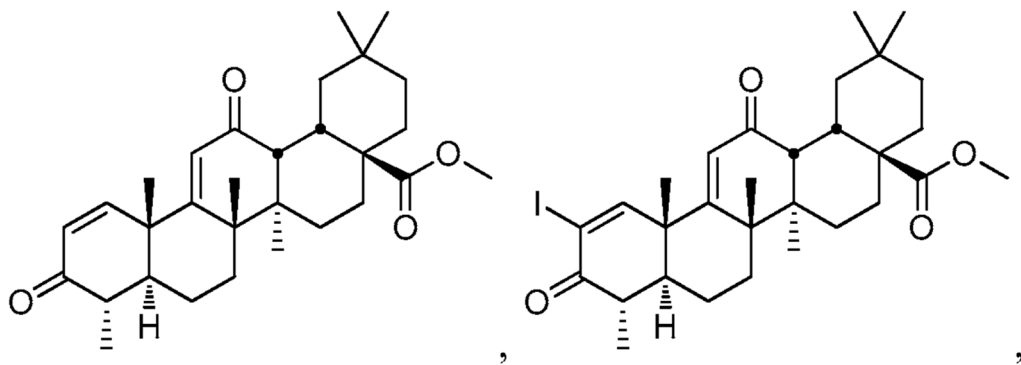
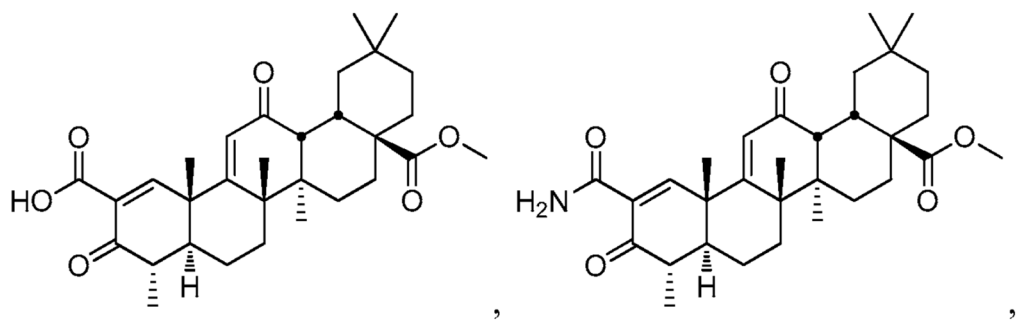
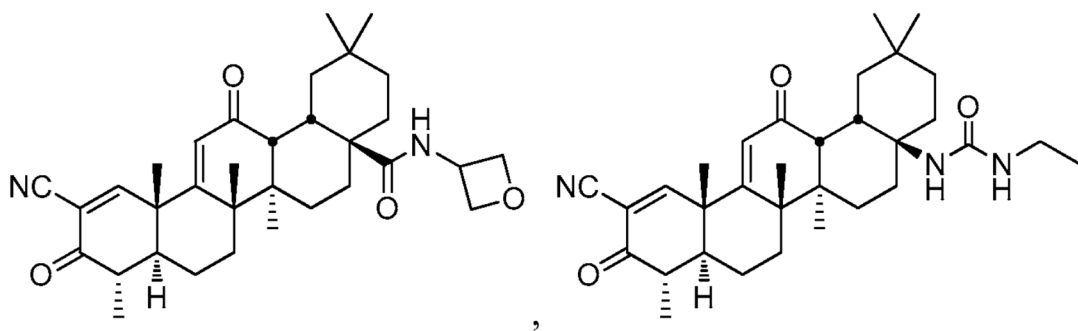
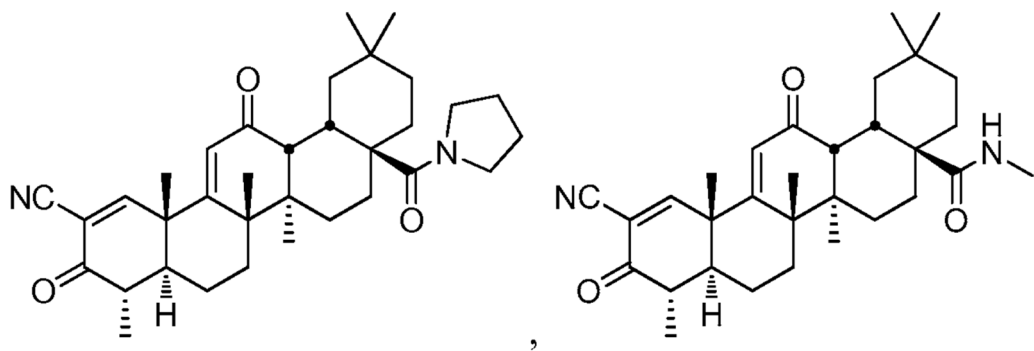
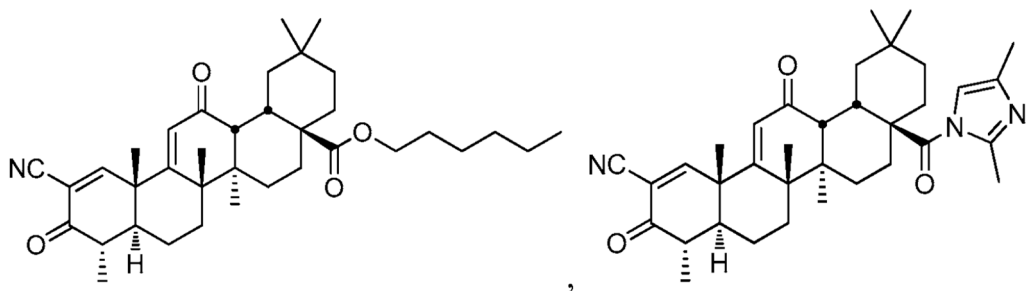


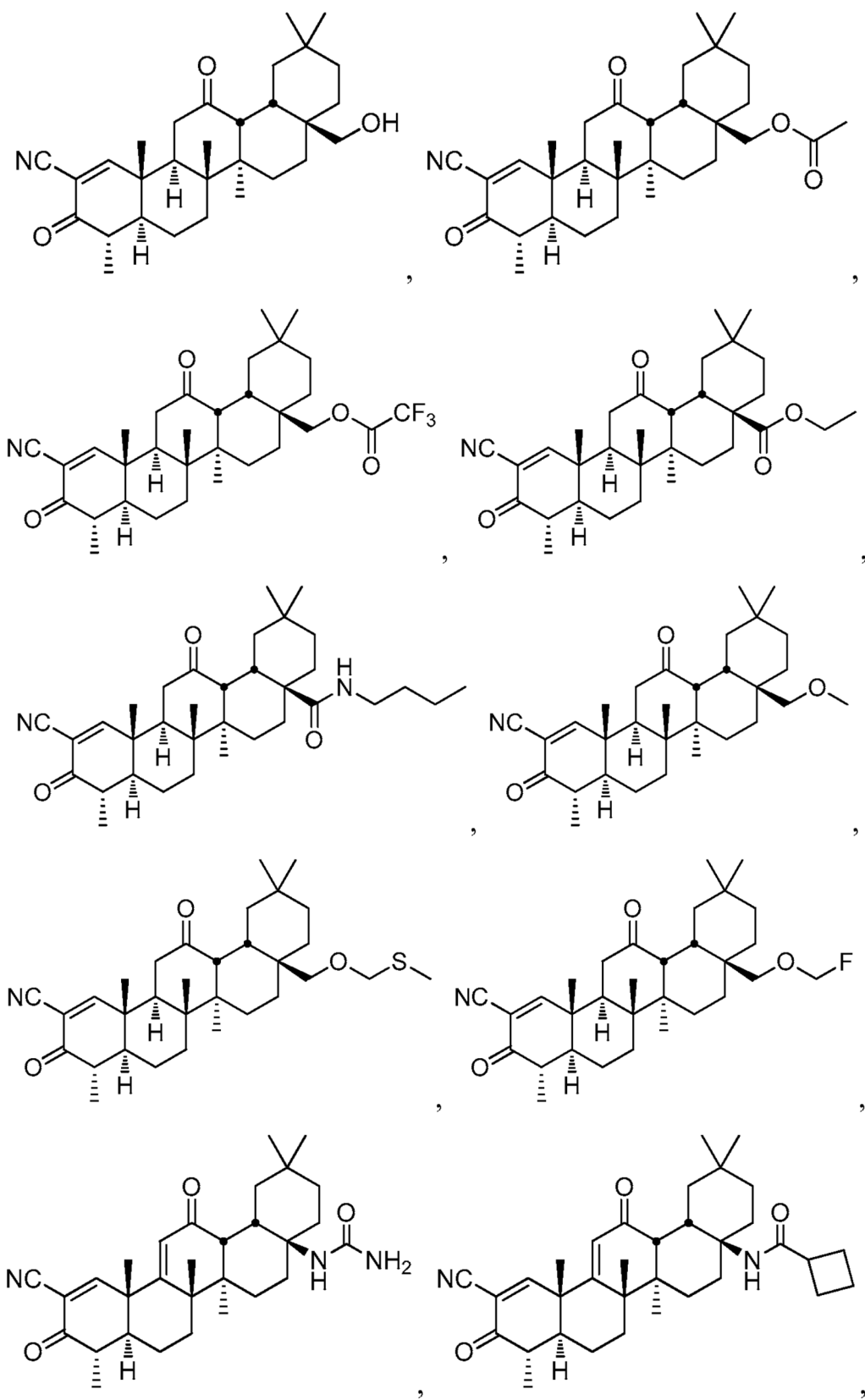


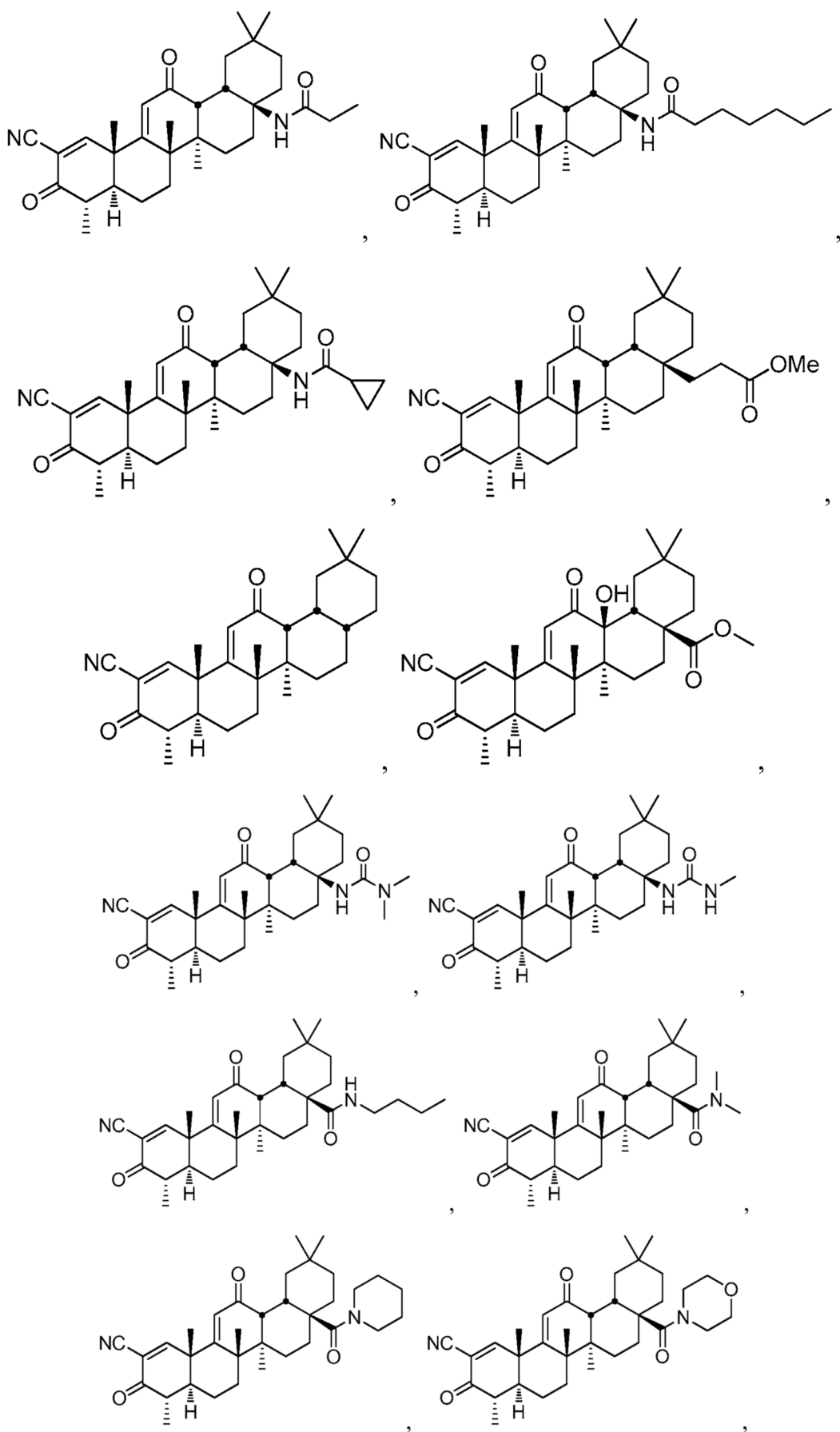


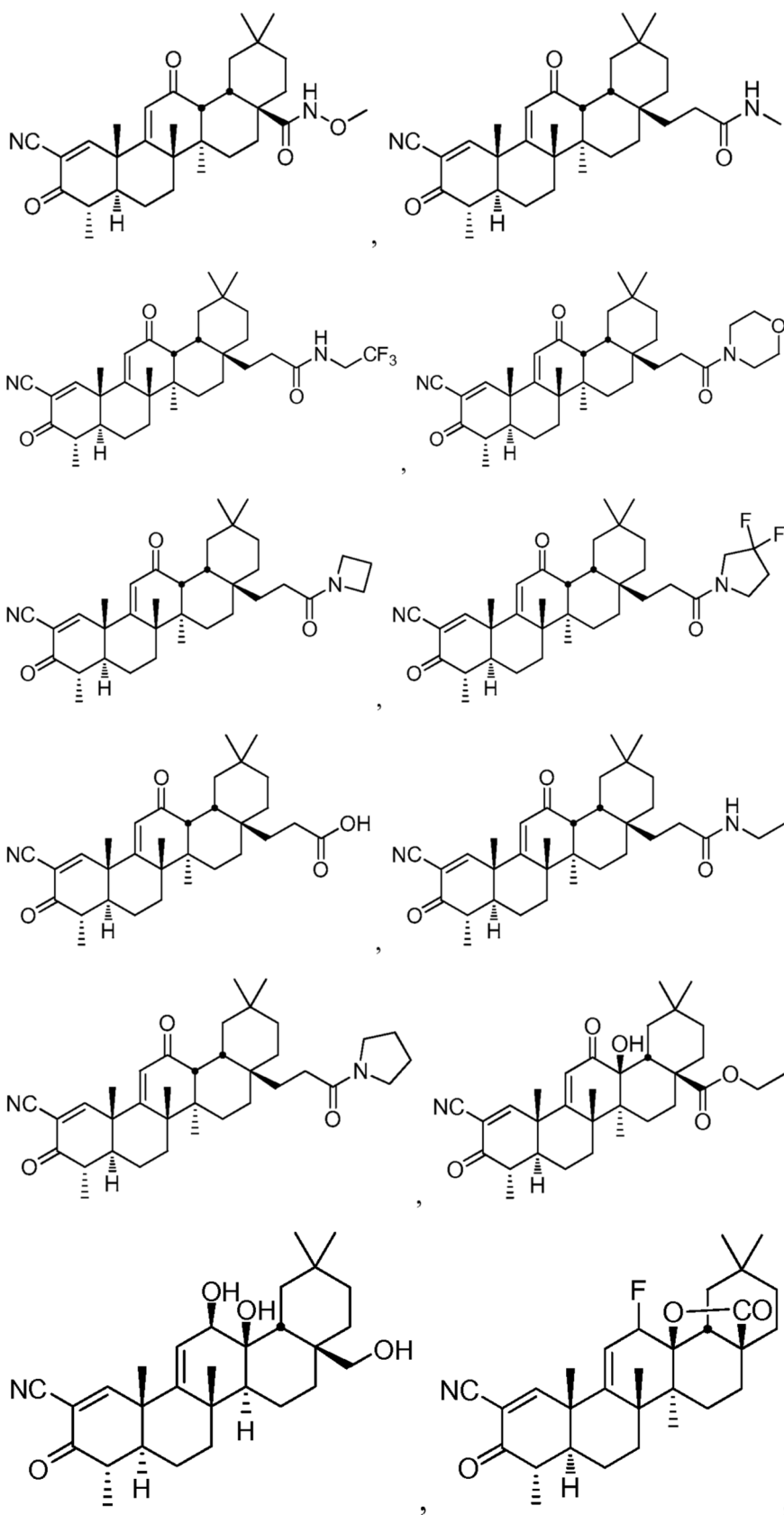


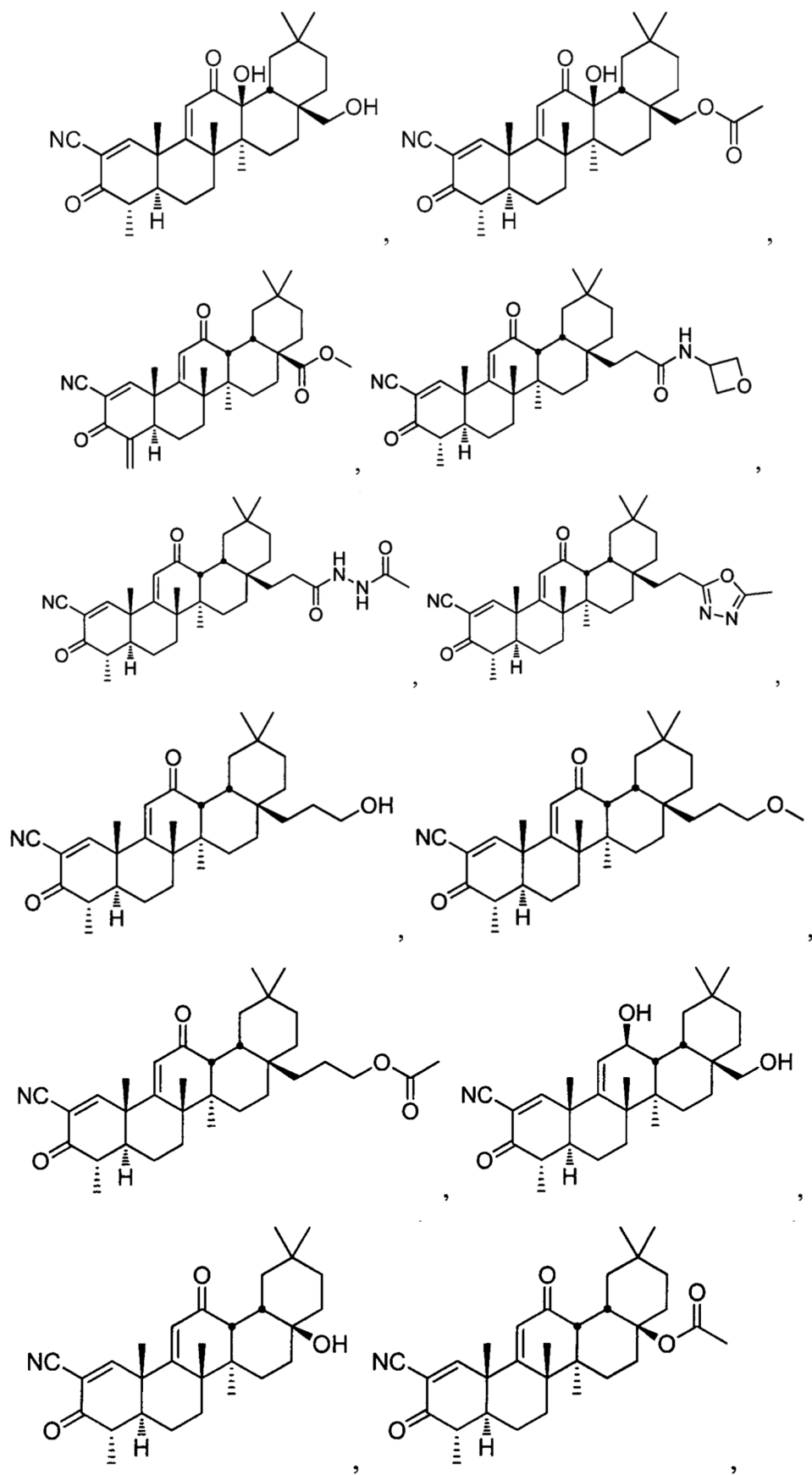


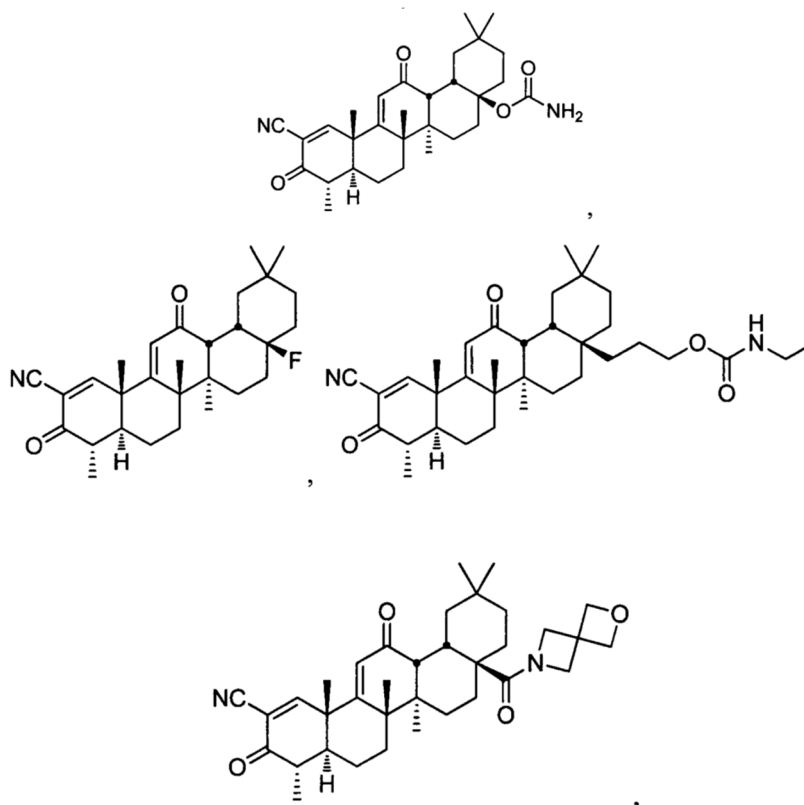












0

- 5 y sales y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 10 Otros objetos, características y ventajas de la presente descripción se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas de la invención, se proporcionan solo a modo de ilustración. Tenga en cuenta que simplemente porque un compuesto en particular se atribuye a una fórmula genérica particular no significa que no pueda pertenecer a otra fórmula genérica.

## 15 Descripción de realizaciones ilustrativas

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

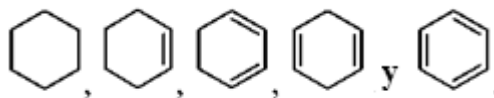
### I. Definiciones

- 20 Cuando se usa en el contexto de un grupo químico, "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH<sub>2</sub>; "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO<sub>2</sub>; imino significa =NH; "ciano" significa -CN; "isocianato" significa -N=C=O; "azido" significa -N<sub>3</sub>; en un contexto monovalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)<sub>2</sub> o una forma desprotonada del mismo; en un contexto divalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- o una forma desprotonada del mismo; "mercapto" significa -SH; "tio" significa =S;
- 25 "sulfonilo" significa -S(O)<sub>2</sub>; y "sulfinilo" significa -S(O)-.

En el contexto de las fórmulas químicas, el símbolo "-" significa un enlace simple, "=" significa un enlace doble; y "≡" significa triple enlace. El símbolo "----" representa un enlace opcional, que si está presente es simple o doble. El símbolo "====" representa un enlace simple o un enlace doble. Así, por ejemplo, la estructura

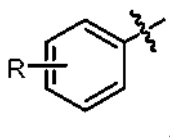


- 30 incluye las estructuras

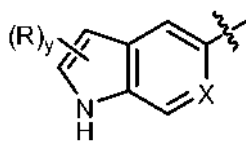


Como entenderá un experto en la técnica, ninguno de tales átomos anulares forma parte de más de un doble enlace. El símbolo "~~~~", cuando se dibuja perpendicularmente a través de un enlace indica un punto de unión del grupo. Se tiene en cuenta que, por lo general, el punto de conexión solo se identifica de esta manera para grupos más grandes con el fin de ayudar al lector a identificar de manera rápida y sin ambigüedades un punto de conexión. El símbolo "◄" significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "fuera de la página". El símbolo "||||" significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "en la página". El símbolo "~~~~" significa un enlace sencillo donde la conformación (*p. Ej.*, *R* o *S*) o la geometría no está definida (*p. Ej.*, *E* o *Z*).

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



- 15 entonces R puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno conectado a cualquiera de los átomos del anillo, incluido un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido, siempre que se forme una estructura estable. Cuando un grupo "R" se representa como un "grupo flotante" en un sistema anular fusionado, como por ejemplo en la fórmula:



- 20 entonces R 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 los hidrógenos representados (por ejemplo, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), los hidrógenos implicados (por ejemplo, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero se entiende que está presente), definido expresamente hidrógenos 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 en el anillo de 6 miembros del sistema anular fusionado. En la fórmula anterior, la letra de subíndice "y" que sigue inmediatamente al grupo "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 limitado por el número máximo de átomos de hidrógeno reemplazables del anillo o sistema anular.

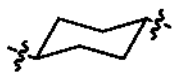
- 30 Para los grupos y clases a continuación, los siguientes subíndices entre paréntesis definen el grupo/clase de la siguiente manera: "(Cn)" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "(C≤n)" define el número máximo (n) de átomos de carbono que puede estar en el grupo/clase, con el número mínimo lo más pequeño posible para el grupo en cuestión, por ejemplo, se entiende que el número mínimo de Los átomos de carbono en el grupo "alqueno(C≤8)" o la clase "alqueno(C≤8)" son dos. Por ejemplo, "alcoxi(C≤10)" designa aquellos grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o cualquier intervalo derivado en ellos (por ejemplo, de 3 a 10 átomos de carbono)). (Cn-n') define el número mínimo (n) y máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. De manera similar, "alquilo(C2-10)" designa aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, o cualquier intervalo derivado de ellos (por ejemplo, 3 a 10 átomos de carbono)).

- 40 El término "saturado" como se usa en este documento significa que el compuesto o grupo así modificado no tiene dobles enlaces carbono-carbono ni triples carbono-carbono, excepto como se indica a continuación. El término no excluye los enlaces múltiples carbono-heteroátomo, por ejemplo un doble enlace oxígeno-carbono o un doble enlace nitrógeno-carbono. Además, no excluye un doble enlace carbono-carbono que pueda ocurrir como parte del tautomerismo ceto-enol o el tautomerismo imina/enamina.

El término "alifático" cuando se usa sin el modificador "sustituido" significa que el compuesto/grupo así modificado es un compuesto o grupo de hidrocarburo acíclico o cíclico, pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los

átomos de carbono pueden unirse entre sí en cadenas rectas, cadenas ramificadas o anillos no aromáticos (alíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden estar saturados, que están unidos por enlaces simples (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más enlaces dobles (alquenos/alqueno) o con uno o más enlaces triples (alquinos/alquino). Cuando el término "alifático" se usa sin el modificador "sustituido", solo están presentes los átomos de carbono e hidrógeno. Cuando el término se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomo de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

El término "alquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, y ningún otro átomo que no sea carbono e hidrógeno. Por lo tanto, como se usa en este documento, cicloalquilo es un subconjunto de alquilo. Los grupos -CH<sub>3</sub>(Me), -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(Et), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (*n*-Pr), -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (*iso*-Pr), -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (ciclopropilo), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (*n*-Bu), -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (*sec*-butilo), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (*iso*-butilo), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (*terc*-butilo), -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y son ejemplos no limitativos de grupos alquilo. El término "alcanodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomo(s) de carbono saturado(s) como el(los) punto(s) de unión, un ciclo lineal o ramificado, ciclo, cíclico o acíclico estructura, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono, y sin átomos distintos del carbono e hidrógeno. Los grupos, -CH<sub>2</sub>- (metileno), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y



son ejemplos no limitativos de grupos alcanodiilo. El término "alquilideno" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente =CRR' en el que R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, o R y R' se toman juntos para representar un alcanodiilo que tiene al menos dos carbonos átomos. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilideno incluyen: =CH<sub>2</sub>, =CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y =C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomo de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Los siguientes grupos son ejemplos no limitativos de grupos alquilo sustituidos: -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>C(O)OH, -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl. El término "haloalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido con un grupo halo y no hay otros átomos aparte del carbono, hidrógeno y halógeno. El grupo, -CH<sub>2</sub>Cl es un ejemplo no limitativo de un haloalquilo. Un "alcano" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquilo. El término "fluoroalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más hidrógeno se ha sustituido con un grupo flúor y no hay otros átomos aparte del carbono, hidrógeno y flúor. Los grupos, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> son ejemplos no limitativos de grupos fluoroalquilo. Un "alcano" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquilo.

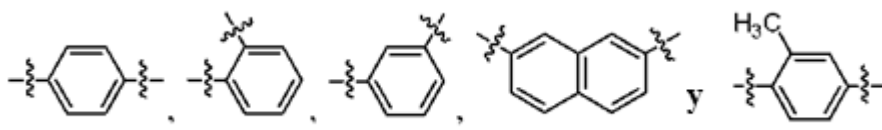
El término "alqueno" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono, y ningún otro átomo que no sea carbono e hidrógeno. Ejemplos de grupos alqueno no limitativos incluyen: -CH=CH<sub>2</sub> (vinilo), -CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (alilo), -CH<sub>2</sub>-CH=CHCH<sub>3</sub>, y -CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. El término "alquenediilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono, y ningún otro átomo que no sea carbono e hidrógeno. Los grupos, -CH=CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, y



son ejemplos no limitativos de grupos alquenediilo. Cuando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomo de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Los grupos, -CH=CHF, -CH=CHCl y -CH=CHBr, son ejemplos no limitativos de grupos alqueno sustituidos. Un "alqueno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alqueno.

El término "alquino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un triple enlace carbono-carbono, y ningún otro átomo que no sea carbono e hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término alquino no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Los grupos, -C≡CH, -C≡CCH<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>3</sub>, son ejemplos no limitativos de grupos alquino. Cuando alquino se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Un "alquino" se refiere al compuesto H-R, en el que R es alquino.

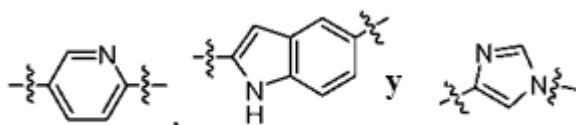
El término "arilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático insaturado monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de unión, dicho átomo de carbono forma parte de uno o más de una estructura de anillo aromático de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo consiste en ningún otro átomo que no sea carbono e hidrógeno. Si hay más de un anillo presente, los anillos pueden estar fusionados o no. Como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si la limitación del número de carbono lo permite) unido al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo,  $-C_6H_4CH_2CH_3$  (etilfenil), naftilo, y el grupo monovalente derivado de bifenilo. El término "arenediilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, dichos átomos de carbono forman parte de una o más estructura(s) anular(es) aromática(s) de seis miembros en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente consiste en ningún otro átomo que no sea carbono e hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si la limitación del número de carbono lo permite) 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. Ejemplos no limitativos de grupos arendiilo incluyen:



Cuando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-SH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OC(O)CH_3$ , o  $-S(O)_2NH_2$ . Un "areno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es arilo.

El término "aralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente alcanodiil-arilo, en el que los términos alcanodiilo y arilo se usan cada uno de manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Ejemplos no limitativos de aralquilos son: fenilmetilo (bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo. Cuando el término se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno del alcanodiilo y/o el arilo se ha reemplazado independientemente por  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-SH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OC(O)CH_3$  o  $-S(O)_2NH_2$ . Ejemplos no limitativos de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

El término "heteroarilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno como punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno que forma parte de una o más estructuras anulares aromáticas en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heteroarilo consiste en ningún otro átomo que no sea carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Como se usa en este documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo (si la limitación del número de carbono lo permite) unidos al anillo aromático o al sistema anular aromático. Si hay más de un anillo presente, los anillos pueden estar fusionados o no. Entre los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo se incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo (Im), isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tieno y triazolilo. El término "heteroarendiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos, dos átomos de nitrógeno aromático, o un átomo de carbono aromático y un átomo de nitrógeno aromático como los dos puntos de unión, dichos átomos formando parte de una o más estructura(s) anular(es) aromática(s) en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente no tiene otros átomos que no sean carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Como se usa en este documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo (si la limitación del número de carbono lo permite) unidos al anillo aromático o al sistema anular aromático. Si hay más de un anillo presente, los anillos pueden estar fusionados o no. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarendiilo incluyen:



Cuando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-SH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-OC(O)CH_3$ , o  $-S(O)_2NH_2$ .

El término "heterocicloalquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático

monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno como punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno que forma parte de uno o más anillos no aromáticos estructuras en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heterocicloalquilo no consiste en átomos distintos del carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si la limitación del número de carbono lo permite) unidos al anillo o al sistema anular. Si hay más de un anillo presente, los anillos pueden estar fusionados o no. Ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tioforolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropirranilo y piranilo. Cuando el término "heterocicloalquilo" se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

El término "acilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, tal como se definen anteriormente. Los grupos, -CHO, -C(O)CH<sub>3</sub> (acetilo, Ac), -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)(imidazolil) 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 ha reemplazado con un átomo de azufre, -C(S)R. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno (incluido el átomo de hidrógeno unido directamente al grupo carbonilo o tiocarbonilo) se ha reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Los grupos, -C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H (carboxilo), -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (methylcarboxyl), -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub> (carbamoil), y -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, son ejemplos no limitativos de grupos acilo sustituidos.

El término "alcoxi" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo, como se define anteriormente ese término. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi incluyen: -OCH<sub>3</sub> (metoxi), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (etoxi), -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (isopropoxi), -OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -O-ciclopentilo, y -O-ciclohexilo. Los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi" y "aciloxi", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -OR, en los cuales R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y acilo, respectivamente. El término "alcóxido" se refiere al grupo divalente -O-alcanodiil-, -O-alcanodiil-O-, o alcanodiil-O-alcanodiil-. El término "alquiltio" y "aciltio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -SR, en el que R es un alquilo y acilo, respectivamente. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. El término "alcohol" corresponde a un alcano, como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo hidroxilo.

El término "alquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo, como ese término se define anteriormente. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilamino incluyen: -NHCH<sub>3</sub> y -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. El término "dialquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitativos de grupos dialquilamino incluyen: -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), y *N*-pirrolidinil. Los términos "alcoxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino" y "alquilsulfonilamino" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a los grupos, definidos como -NHR, en los cuales R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y alquilsulfonilo, respectivamente. Un ejemplo no limitativo de un grupo arilamino es -NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>. El término "amido" (acilamino), cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en el que R es acilo, tal como se define anteriormente. Un ejemplo no limitativo de un grupo amido es -NHC(O)CH<sub>3</sub>. El término "alquilimino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente =NR, en el que R es un alquilo, tal como se define anteriormente. El término "alquilaminodiilo" se refiere al grupo divalente -NH-alcanodiil-, -NH-alcanodiil-NH-, o -alcanodiil-NH-alcanodiil-. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Los grupos -NHC(O)OCH<sub>3</sub> y -NHC(O)NHCH<sub>3</sub> son ejemplos no limitativos de grupos amido sustituidos.

Los términos "alquilsulfonilo" y "alquilsulfínilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a los grupos -S(O)<sub>2</sub>R y -S(O)R, respectivamente, en los que R es un alquilo, como se define ese término encima. Los términos "alquilsulfonilo", "alquilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo" y "heteroarilsulfonilo", se definen de manera análoga. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN, -SH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -OC(O)CH<sub>3</sub>, o -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Como se usa en el presente documento, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral removible que es capaz de influir en la estereoselectividad de una reacción. Los expertos en la técnica están familiarizados con tales compuestos, y muchos están disponibles comercialmente.

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

uno "y" uno o más de uno".

A lo largo de esta aplicación, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación de error inherente para el dispositivo, el método que se emplea para determinar el valor o la variación que existe entre los objetos de estudio.

5 Los términos "comprender", "tener" e "incluir" son verbos de enlace abiertos. Todas las formas o tiempos verbales de uno o más de estos verbos, como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye", también tienen un fin abierto. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a poseer solo una o más etapas y también cubre otras etapas no listadas.

10 El término "efectivo", tal como se usa en la memoria descriptiva y/o las reivindicaciones, significa que es adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o esperado.

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

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

20 Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto separado 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 el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobaya o especies transgénicas de los mismos. En ciertas realizaciones, el paciente o sujeto es un primate. Ejemplos no limitativos de sujetos humanos son adultos, jóvenes, bebés y fetos.

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

30 "Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos como ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalinasulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido 4,4'-metilenebis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbencilo[2.2.2] oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido cónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido p-clorobencenosulfónico, ácidos alcanosulfónicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, butilo terciario ácido acético, ácido trimetilacético y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases 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. Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, en su totalidad, sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

55 "Prevención" o "prevenir" incluye: (1) inhibir la aparición de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta ni muestra ninguna o toda la patología o sintomatología de la enfermedad, y/o (2) retrasar el inicio de la patología o la sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o muestra ninguno o toda la patología o sintomatología de la enfermedad.

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir metabólicamente *in vivo* en un inhibidor de acuerdo con

la presente invención. El propio profármaco puede o no tener actividad con respecto a una proteína diana dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxilo puede administrarse como un éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxilado. Los 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- ( $\beta$ -hidroxinaftoato, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluilitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, y similares. De manera similar, un compuesto que comprende un grupo amina puede administrarse como una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto de amina.

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

Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos están unidos a los mismos 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 conocido como un estereocentro o centro estereogénico, que es cualquier punto, aunque no necesariamente un átomo, en una molécula que lleva grupos, de modo que un intercambio de dos grupos cualquiera conduce a un estereoisómero. En los compuestos orgánicos, el centro quiral es típicamente 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, dándole muchos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo se debe a centros estereogénicos tetraédricos (por ejemplo, carbono tetraédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticamente posibles no excederá de  $2^n$ , donde  $n$  es el número de estereocentros tetraédricos. Las moléculas con simetría a menudo tienen menos del máximo número posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Alternativamente, una mezcla de enantiómeros puede enriquecerse enantioméricamente de modo que un enantiómero esté presente en una cantidad superior al 50%. Típicamente, los enantiómeros y/o diastereómeros pueden resolverse o separarse usando técnicas conocidas en la técnica. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el cual no se haya definido la estereoquímica, dicho estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma R, forma S, o como una mezcla de las formas R y S, incluida la racémica y mezclas no racémicas. Como se usa en el presente documento, la frase "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" significa que la composición contiene  $\leq 15\%$ , más preferiblemente  $\leq 10\%$ , incluso más preferiblemente  $\leq 5\%$ , o lo más preferiblemente  $\leq 1\%$  de otro(s) estereoisómero(s).

"Cantidad efectiva", "Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" significa la cantidad que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad.

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

Otras abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes: DMSO, dimetilsulfóxido; NO, óxido nítrico; iNOS, sintasa de óxido nítrico inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; FBS, suero fetal bovino; IFN $\gamma$  o IFN- $\gamma$ , interferón- $\gamma$ ; TNF $\alpha$ , o TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ , interleucina-1 $\beta$ ; HO-1, hemo oxigenasa inducible.

Las definiciones anteriores reemplazan cualquier definición conflictiva en cualquiera de las referencias que se incorporan aquí como referencia. El hecho de que se definan ciertos términos, sin embargo, no debe considerarse como indicativo de que cualquier término que no esté definido es indefinido. Más bien, se cree que todos los términos utilizados describen la invención en términos tales que un experto en la materia puede apreciar el alcance y la práctica de la presente invención.

## II. Compuestos y Métodos Sintéticos

Los compuestos proporcionados por la presente descripción se muestran anteriormente en el sumario de la sección de la invención y en las reivindicaciones a continuación. Se pueden hacer utilizando y optimizando los principios y técnicas de química orgánica aplicados por un experto en la técnica. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), que se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos empleados en los métodos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno asimétricamente sustituidos, y pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, todas las formas quiral, diastereomérica, racémica, epimérica y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están destinadas, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica estén específicamente indicadas.

Los compuestos pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas realizaciones, se obtiene un único diastereómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la configuración *S* o *R*, como se define en las Recomendaciones IUPAC 1974. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros pueden separarse utilizando las técnicas que se enseñan en la sección de ejemplos a continuación, así como las modificaciones de los mismos.

Los átomos que forman los compuestos de la presente invención pretenden incluir todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos con uno o más átomos que han sido modificados o enriquecidos isotópicamente, en particular aquellos con isótopos farmacéuticamente aceptables o aquellos que son útiles para investigación farmacéutica. Los isótopos, como se usan en este documento, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio, y los isótopos de carbono incluyen  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . De manera similar, se contempla que uno o más átomos de carbono de un compuesto de la presente invención pueden reemplazarse por uno o más átomos de silicio. Además, se contempla que uno o más átomo(s) de oxígeno de un compuesto de la presente invención se pueden reemplazar por un(os) átomo(s) de azufre o selenio.

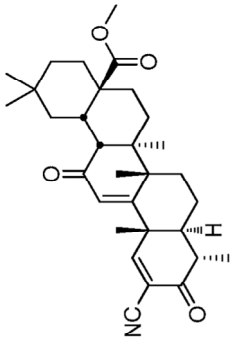
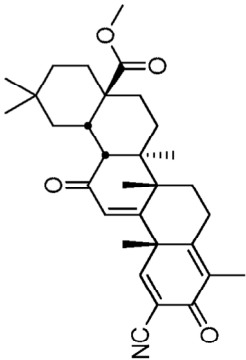
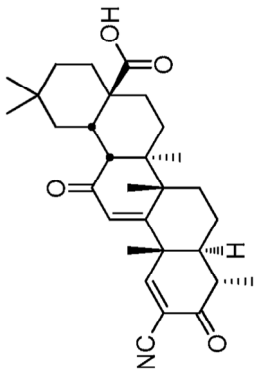
Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, en su totalidad, sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002), que se incorpora aquí como referencia.

Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, ser más prolongados que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fáciles de absorber y/o tener una mejor perfil farmacocinético (*p. ej.*, mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para uso en las indicaciones indicadas en este documento o de otra manera.

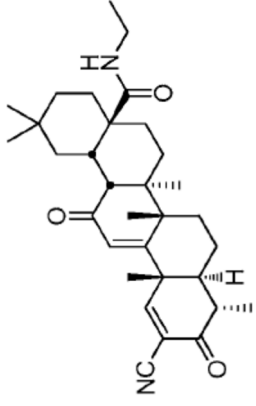
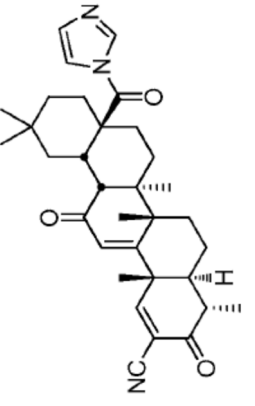
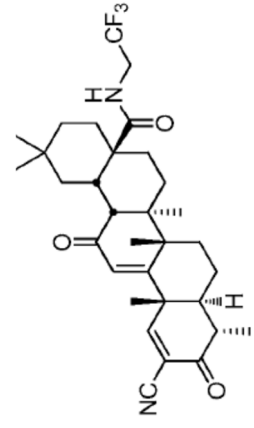
### III. Actividad biológica

Los resultados de los ensayos para la supresión de la producción de NO inducida por IFN $\gamma$  se muestran para varios de los compuestos de la presente invención en la Tabla 1 a continuación. En la columna de la derecha de esta tabla bajo el encabezado RAW264.7, los resultados se comparan con los de la bardoxolona metílica (RTA 402, CDDO-Me). En la última columna se muestran los resultados disponibles del ensayo del indicador de luciferasa NQO1-ARE. Los detalles con respecto a ambos ensayos se proporcionan en la sección de ejemplos a continuación. Los compuestos de referencia están marcados con "\*\*\*".

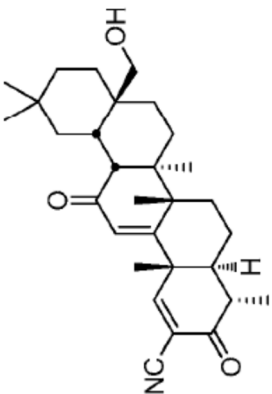
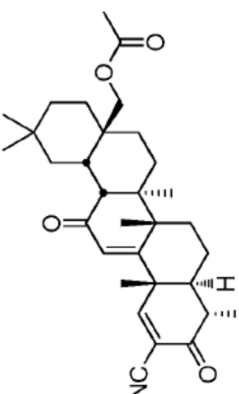
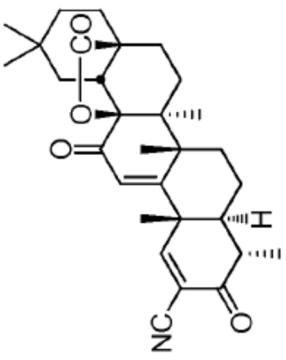
Tabla 1. Supresión de la producción de NO inducida por IFN $\gamma$ .

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63435		491.66	1.0	0.4	7.2
TX63448		489.65	75	44	
TX63520		477.63	10.1	6.7	5.3

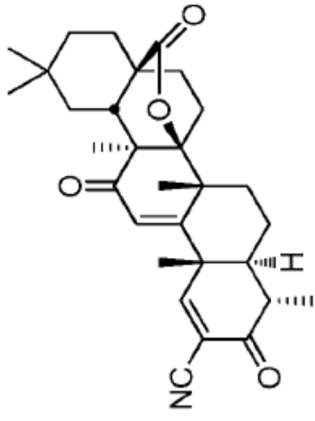
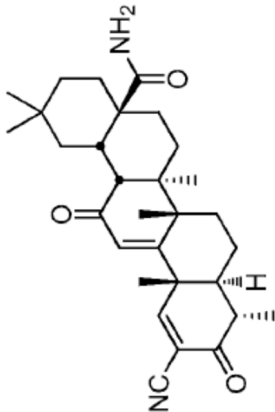
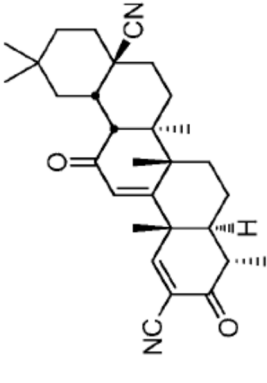
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63521		504.70	1.1	0.6	
TX63522		527.70	0.4	0.3	4.1
TX63523		558.67	1.0	0.6	5.6

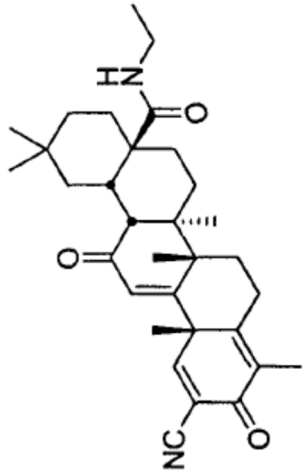
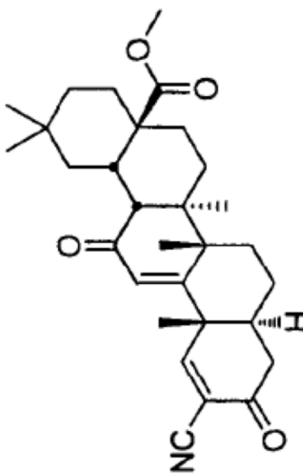
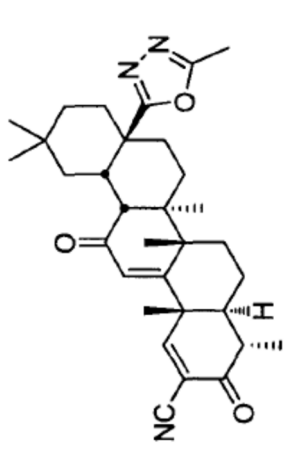
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63545		463.65	0.7	0.3	7.2
TX63546		505.69	1.0	0.6	
TX63555		475.62	1.4	0.5	6.1

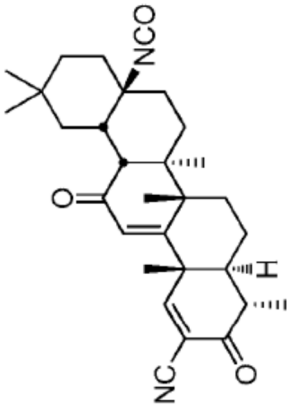
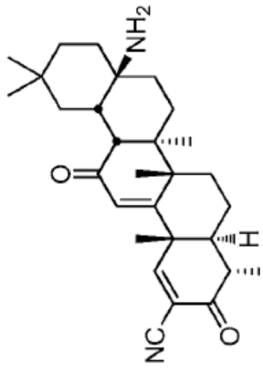
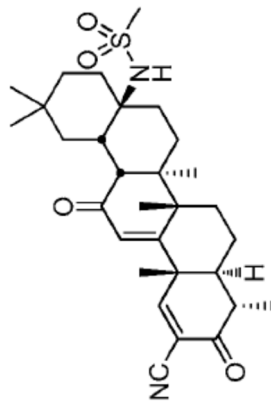
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX633556		475.62	69.0	25.6	
TX633557		476.65	2.2	1.0	
TX633558		458.63	0.6	0.3	

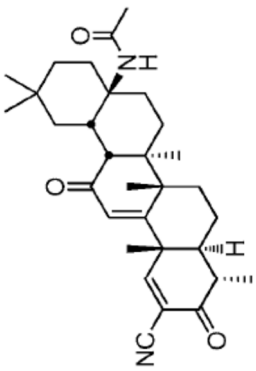
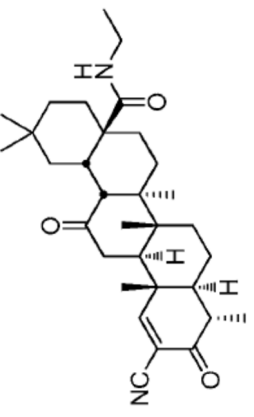
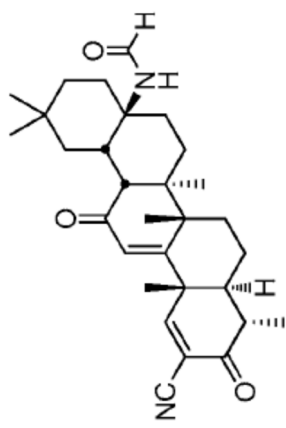
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63597		502.69	> 25	> 12	
TX63614*		477.63	11.7	5,9	
TX63616		515.69	0.7	0.5	4.4

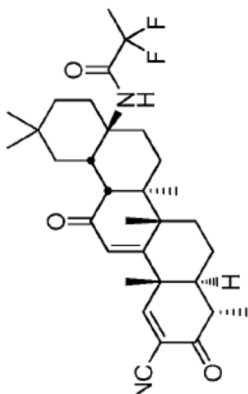
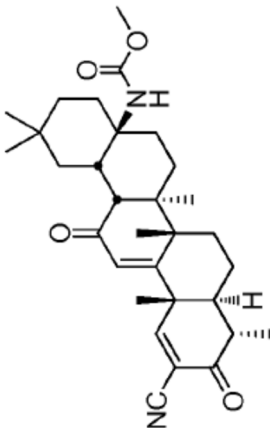
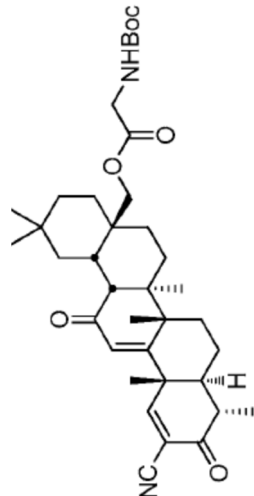
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63618		474.63	8.2	5.9	Doble inducción a 62.5 nM
Tx63620		448.64	1.2	0.9	
TX63621		526.73	0.8	0.6	

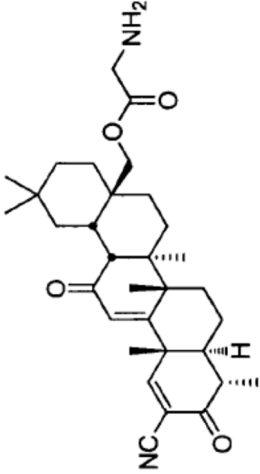
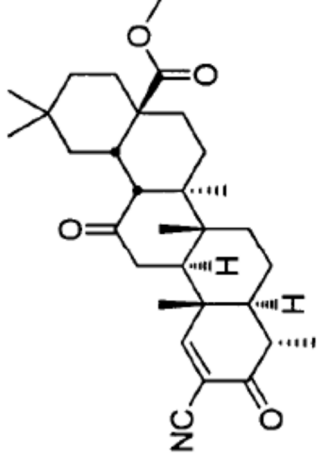
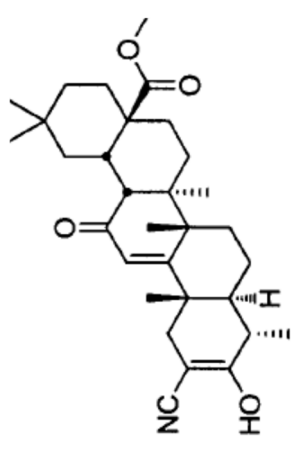
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63622		490.68	3.8	2.3	Doble inducción a 62.5 nM
TX63680		506.72	7.0	3.6	
TX63681		476.65	1.6	1.1	

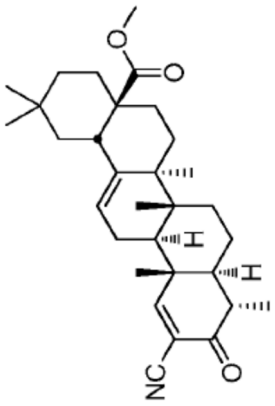
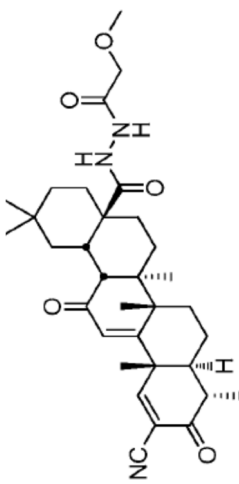
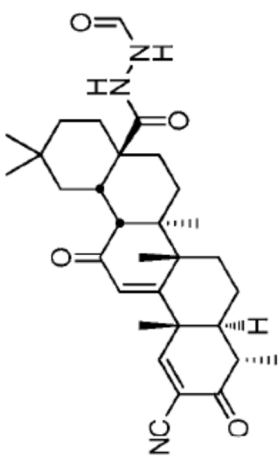
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63682		540.68	1.1	0.65	5.7
TX63693		506.68	1.4	0.8	
TX63716		620.82	3.2	2.0	

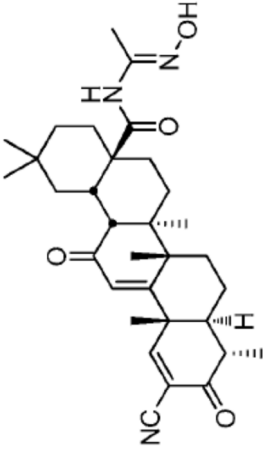
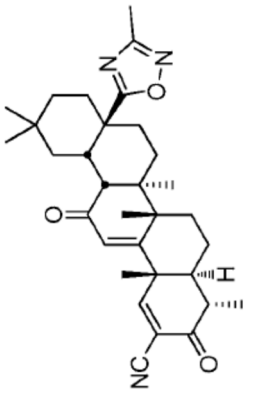
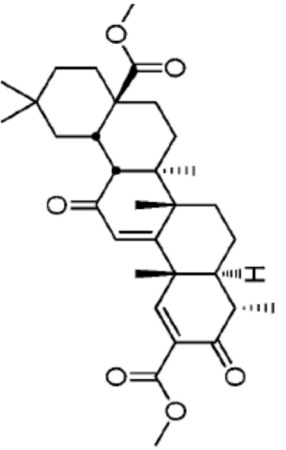
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63717		520.70	0.6	0.4	
TX63749		493.68	3.0	2.1	2.3
TX63778*		493.68	50	39	

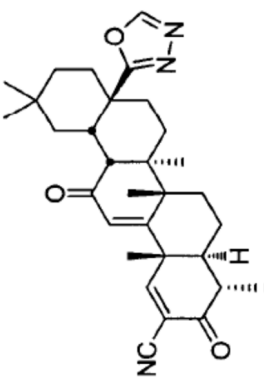
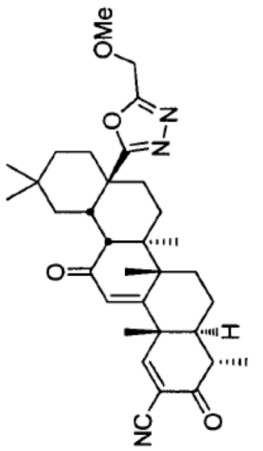
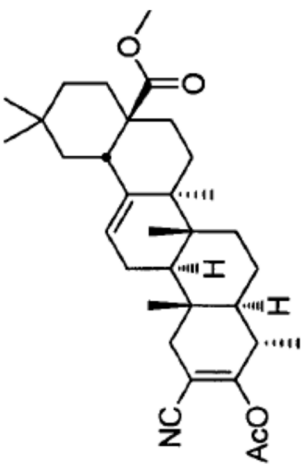
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63779		477.68	44	34	Doble inducción a 62.5 nM
TX63784		563.73	7.5	6.2	
TX63785		519.67	20.0	16.4	

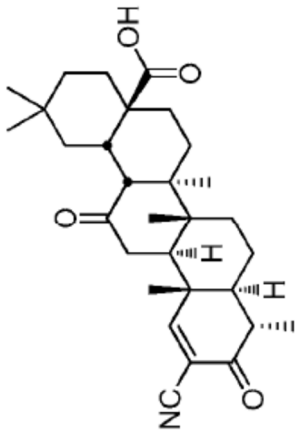
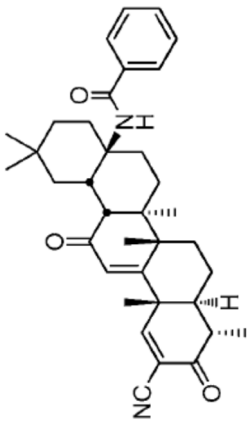
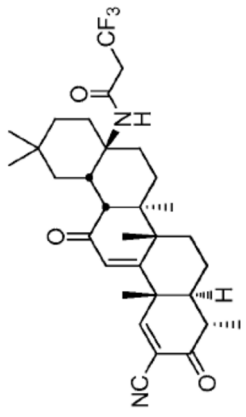
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63786		533.70	2.2	1.8	Doble inducción a 62.5 nM
TX63787		515.69	0.8	0.4	
TX63788		524.69	33.5	32	

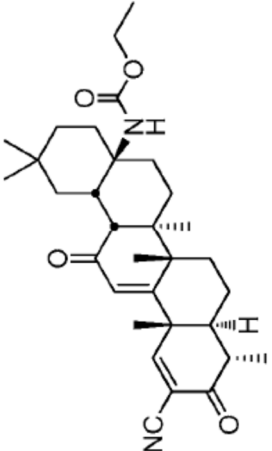
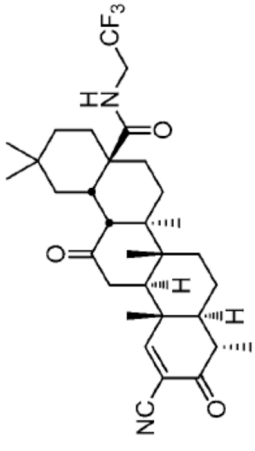
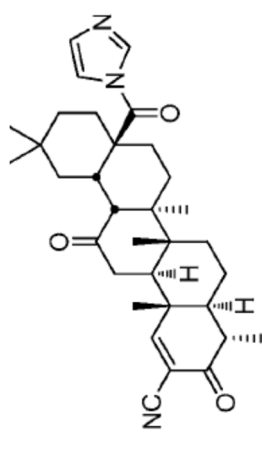
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63789		501.66	0.6	0.3	Doble inducción a 62.5 nM
TX63790		545.71	1.1	0.6	
TX63795*		521.73	> 200	NA	

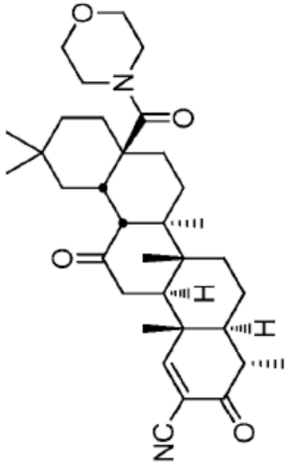
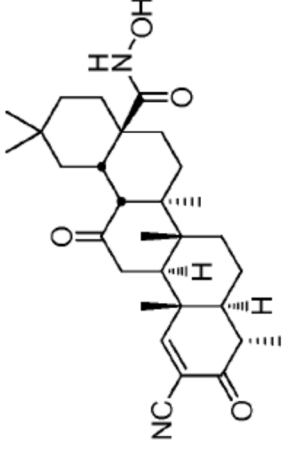
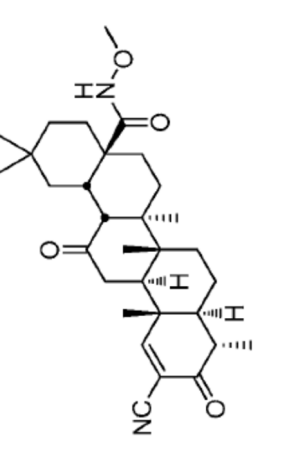
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63797		479.65	21	17	Doble inducción a 62.5 nM
TX63798		552.75	1.5	1.2	
TX63799		558.67	1.8	1.6	

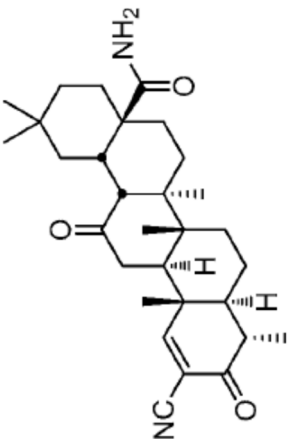
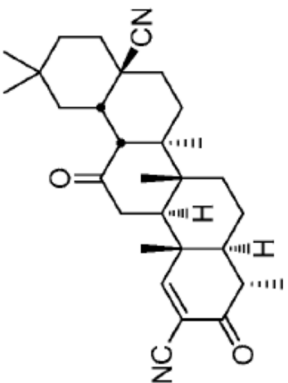
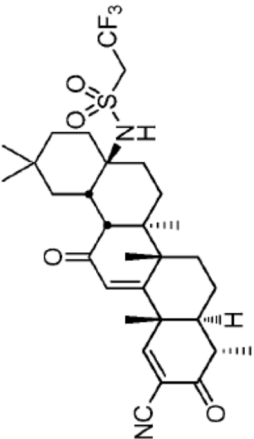
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63800		520.70	0.9	0.8	Doble inducción a 62.5 nM
TX63807		560.69	5.8	2.6	
TX63811		529.71	0.3	0.2	

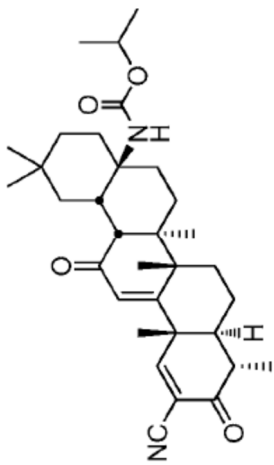
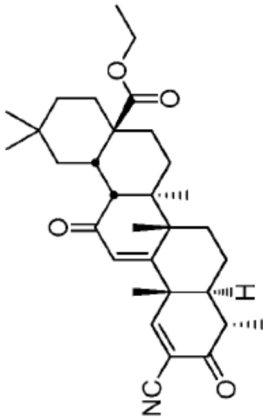
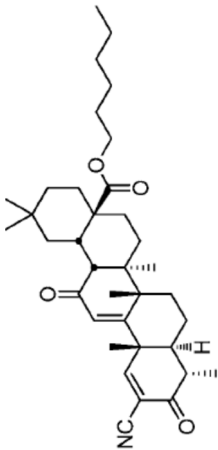
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63812		548.76	10.1	4.4	Doble inducción a 62.5 nM
TX63814		494.67	19.0	8.3	
TX63815		508.69	9.6	4.2	

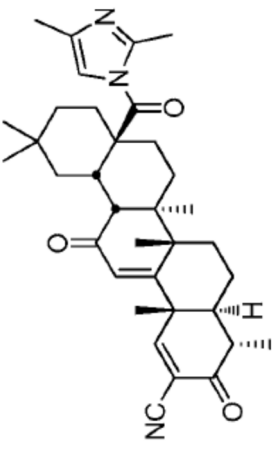
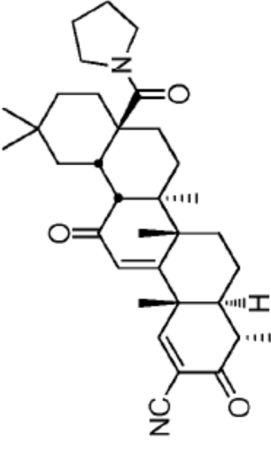
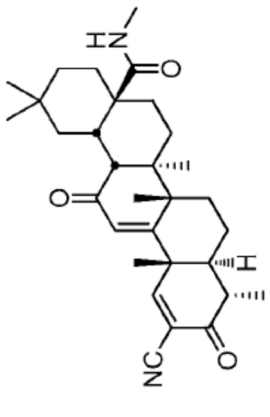
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63816		478.67	10.2	4.5	
TX63817		460.65	2.6	1.1	
TX63818		594.73	0.8	0.6	

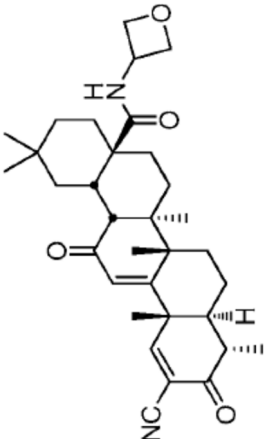
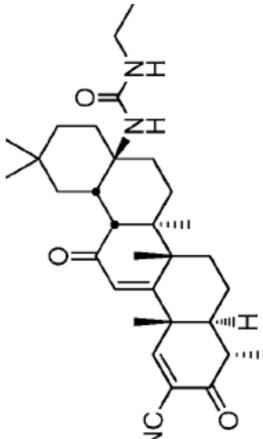
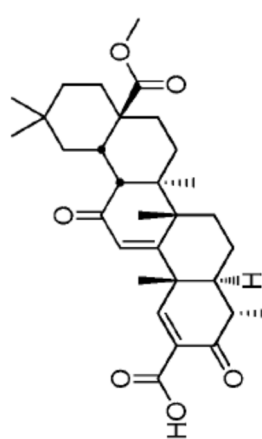
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63819		534.73	2.7	2.2	
TX63820		505.69	1.5	1.2	
TX63821		561.79	53	41	

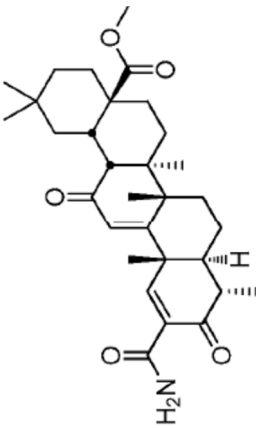
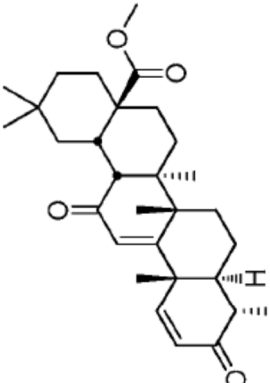
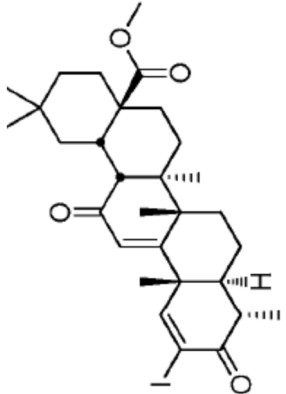
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63822		555.75	0.7	0.6	
TX63823		530.74	0.8	0.6	
TX63824		490.68	1.0	0.5	

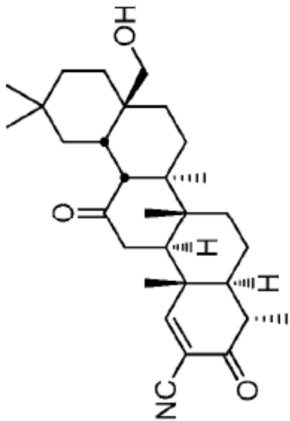
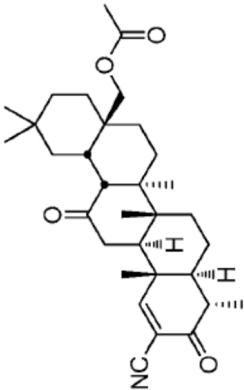
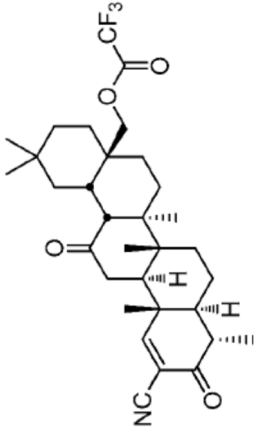
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63825		532.71	2.0	1.5	
TX63826		519.72	4.4	3.5	
TX63830		510.66	4.6	3.6	

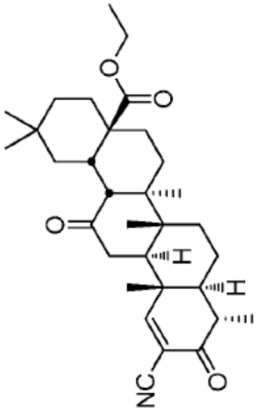
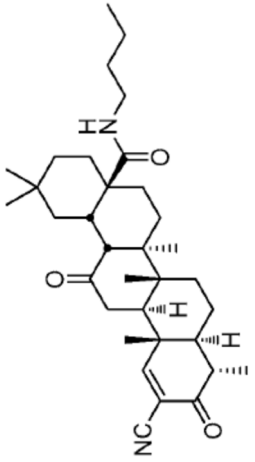
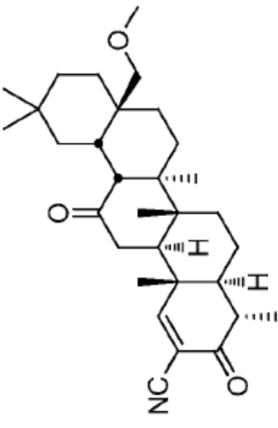
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63831		509.68	21	16.4	
TX63832		466.65	149	89	
TX63833		592.55	88	63	

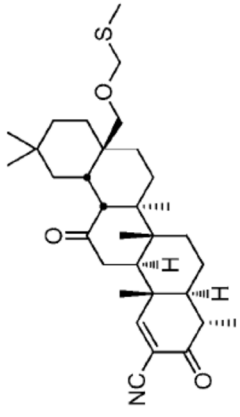
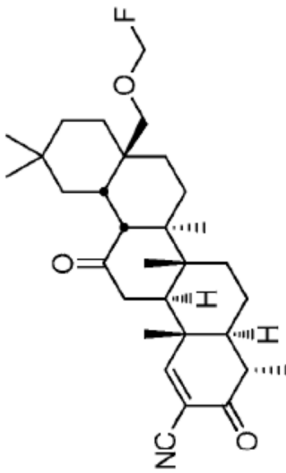
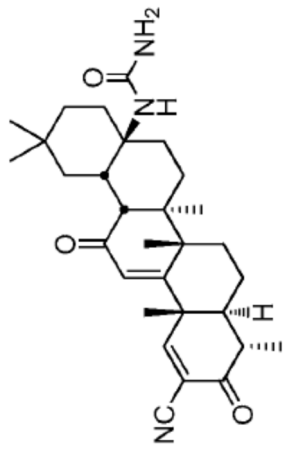
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63839		465.67	4.0	2.9	Doble inducción a 62.5 nM
TX63840		507.70	2.9	2.1	
TX63841		561.68	4.5	3.2	

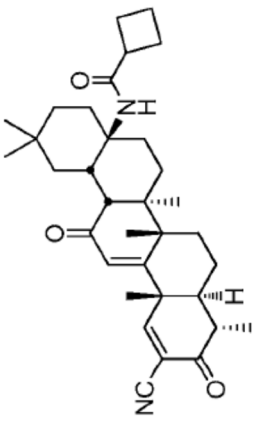
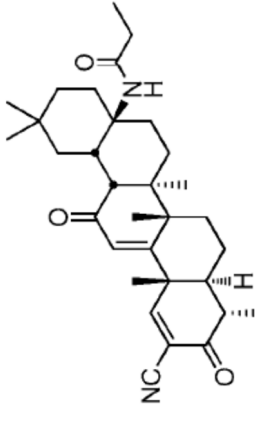
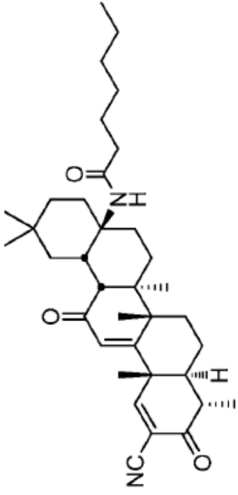
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63842		507.70	6.1	4.3	Doble inducción a 62.5 nM
TX63843		534.77	10.9	7.8	
TX63858		479.69	7.2	3.7	

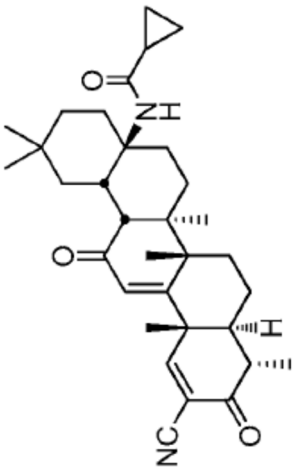
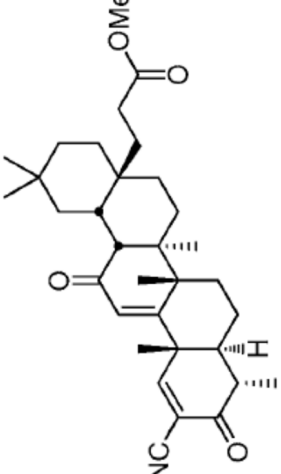
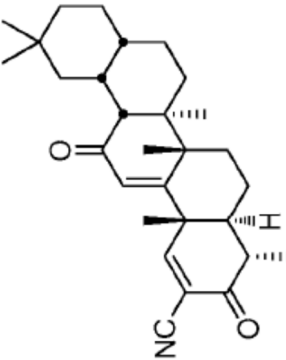
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63859		525.79	14.6	7.4	Doble inducción a 62.5 nM
TX63860		497.68	4.1	2.1	
TX63862		491.66	28	22.7	

(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63863		530.74	1.8	1.5	
TX63864		504.70	1.9	1.5	
TX63865		560.81	9.4	7.6	

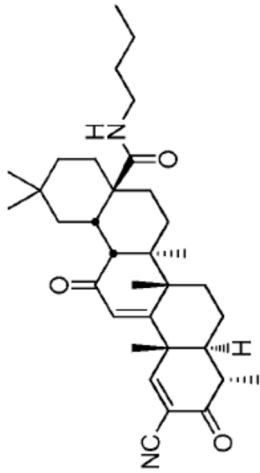
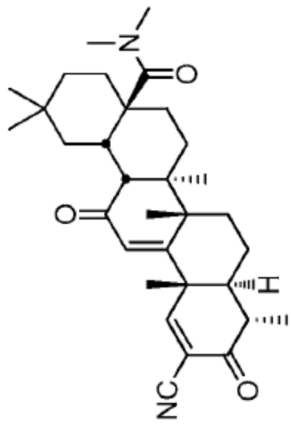
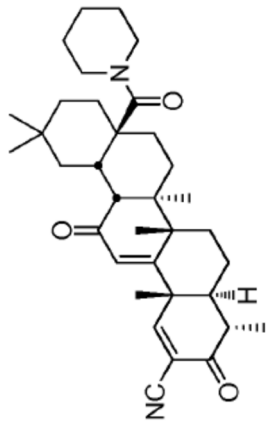
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63866		516.71	1.4	1.2	
TX63867		519.71	1.3	0.7	
TX63869		433.63	3.8	2.9	

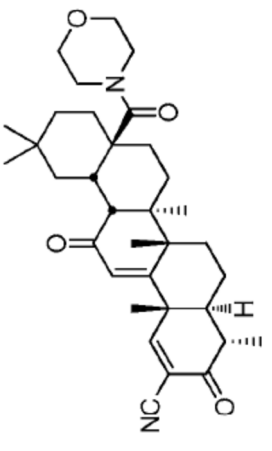
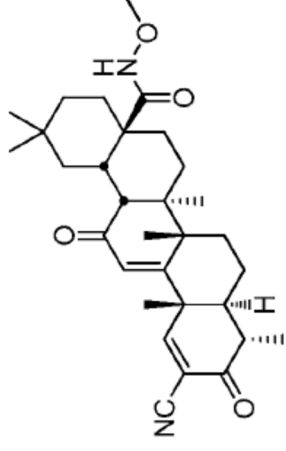
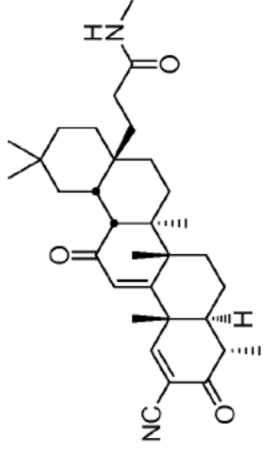
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63870		507.66	1.1	0.7	
TX63875		519.72	1.3	1.0	
TX63876		505.69	7.3	5.8	

(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63877		532.76	1.3	1.1	Doble inducción a 62.5 nM
TX63878		504.70	1.4	0.9	
TX63880		544.77	1.6	1.2	

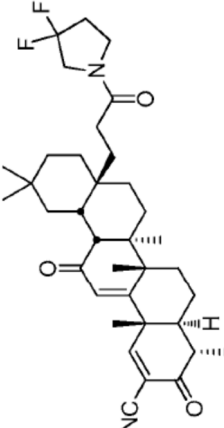
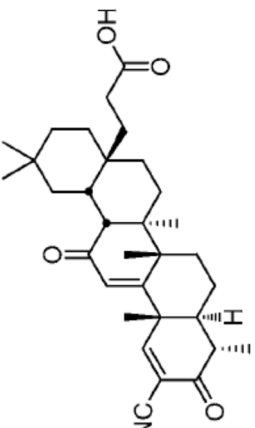
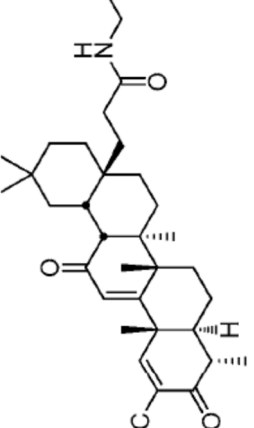
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63881		546.74	0.9	0.7	Doble inducción a 62.5 nM
TX63882		506.68	1.6	1.2	
TX63886		518.73	0.3	0.2	

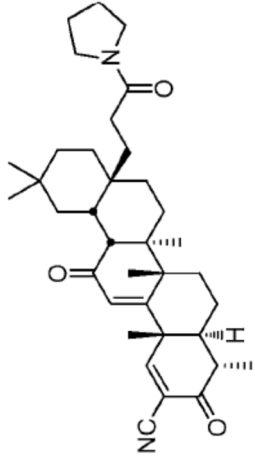
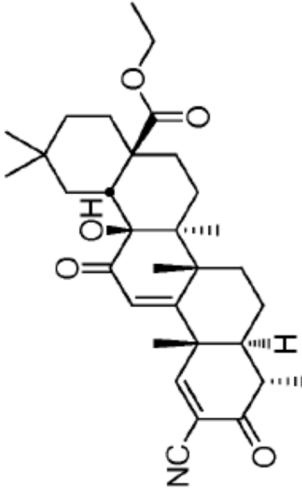
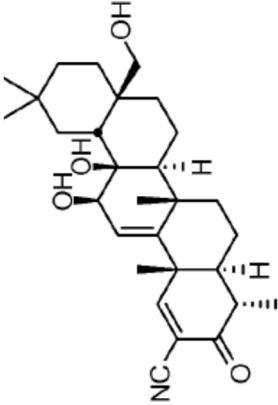
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63887		586.73	0.8	0.6	Doble inducción a 62.5 nM
TX63888		574.79	0.3	0.3	
TX63889		544.77	0.4	0.3	

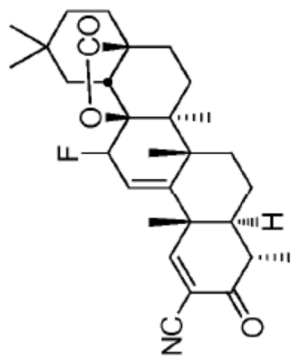
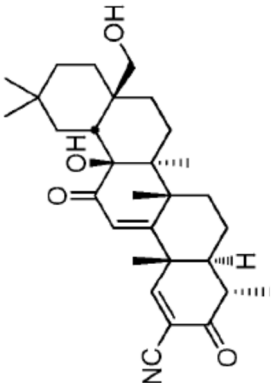
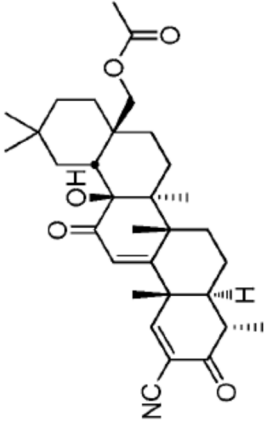
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63890		594.77	0.8	0.6	Doble inducción a 62.5 nM
TX63891		505.69	1.3	1.1	
TX63892		532.76	0.3	0.2	

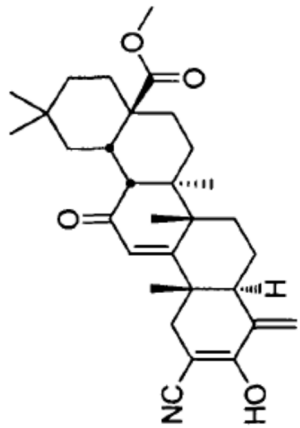
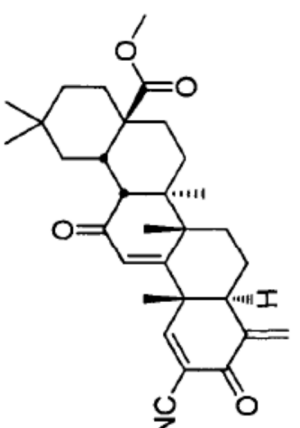
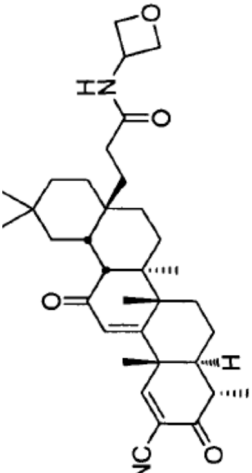
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63893		558.79	0.5	0.4	
TX63901		521.69	1.3	0.8	
TX63904		481.67	10.4	6.3	

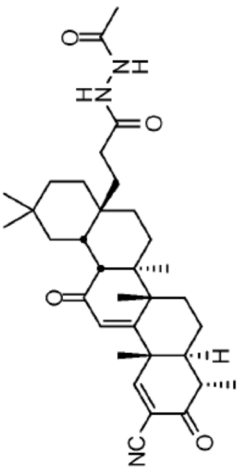
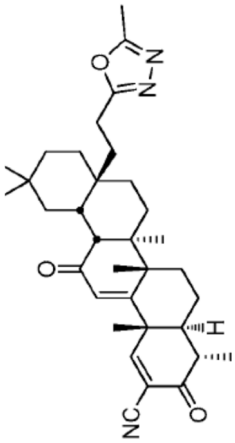
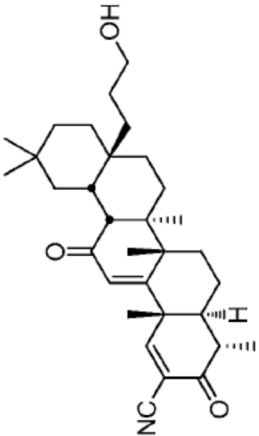
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63907		479.63	1.6	1.0	Doble inducción a 62.5 nM
TX63908		479.65	0.6	0.4	
TX63909		521.69	1.4	0.8	

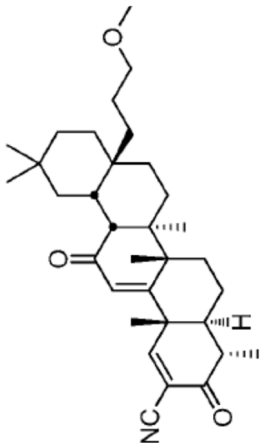
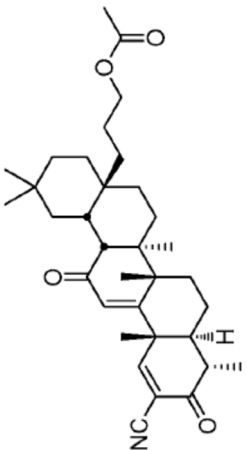
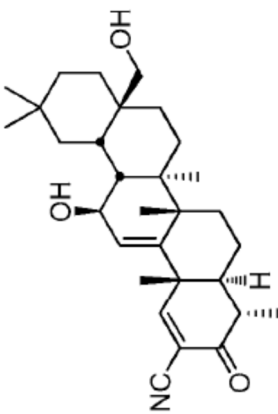
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63910*		491.66	304	230	Doble inducción a 62.5 nM
Tx63911		489.65	10.0	7.6	
TX63914		560.77	0.4	0.3	

(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63915		561.75	4.0	3.1	Doble inducción a 62.5 nM
TX63916		543.74	0.4	0.3	
TX63918		491.70	0.5	0.5	

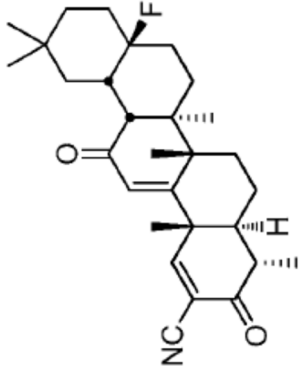
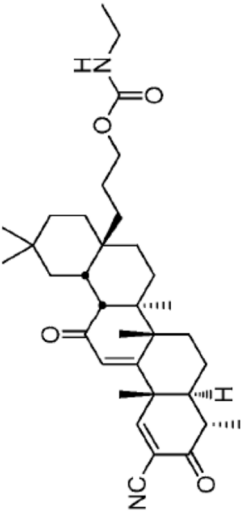
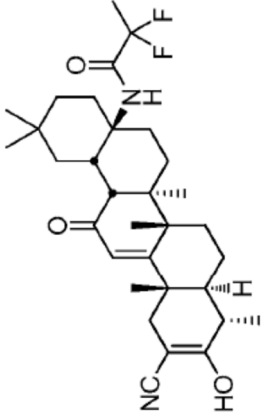
(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63919		505.73	1.4	1.2	Doble inducción a 62.5 nM
TX63920		533.74	0.9	0.8	
TX63923		465.67	2.5	1.8	

(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63925		449.62	0.4	0.3	Doble inducción a 62.5 nM
TX63928		491.66	0.6	0.4	
TX63929		492.65	0.5	0.3	

(continuación)

No. compuesto	Estructura molecular	PM	RAW264.7		Ensayo NQO1-ARE
			NO IC <sub>50</sub> (nM)	NO IC <sub>50</sub> relativo	
TX63936		451.62	1.1	0.7	Doble inducción a 62.5 nM
TX63982		562.78	3.5	1.4	
TX63984		542.70	48	18	

## IV. Enfermedades asociadas a la inflamación y/o estrés oxidativo

La inflamación es un proceso biológico que proporciona resistencia a los organismos infecciosos o parasitarios y la reparación del tejido dañado. La inflamación se caracteriza comúnmente por vasodilatación localizada, enrojecimiento, hinchazón y dolor, el reclutamiento de leucocitos en el sitio de la infección o lesión, la producción de citoquinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1, y la producción de especies de oxígeno o nitrógeno reactivas tales como peróxido de hidrógeno, superóxido y peroxinitrito. En etapas posteriores de la inflamación, la remodelación del tejido, la angiogénesis y la formación de cicatrices (fibrosis) pueden ocurrir como parte del proceso de curación de la herida. En circunstancias normales, la respuesta inflamatoria está regulada y es temporal y se resuelve de manera orquestada una vez que la infección o lesión se ha tratado adecuadamente. Sin embargo, la inflamación aguda puede volverse excesiva y potencialmente mortal si los mecanismos reguladores fallan. Alternativamente, la inflamación puede volverse crónica y causar daño tisular acumulativo o complicaciones sistémicas. Basado al menos en la evidencia presentada anteriormente, los compuestos de esta invención pueden usarse en el tratamiento o prevención de la inflamación o enfermedades asociadas con la inflamación.

Muchas enfermedades humanas graves e intratables implican la desregulación de los procesos inflamatorios, incluidas enfermedades como el cáncer, la aterosclerosis y la diabetes, que tradicionalmente no se consideraban enfermedades inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación de tumores, la progresión, la metástasis y la resistencia a la terapia. La aterosclerosis, considerada durante mucho tiempo como un trastorno del metabolismo de los lípidos, ahora se entiende principalmente como una afección inflamatoria, con los macrófagos activados que juegan un papel importante en la formación y eventual ruptura de las placas ateroscleróticas. También se ha demostrado que la activación de las vías de señalización inflamatoria desempeña un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina, así como en el daño del tejido periférico asociado con la hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno tales como el superóxido, el peróxido de hidrógeno, el óxido nítrico y el peroxinitrito es un sello distintivo de las condiciones inflamatorias. Se ha reportado evidencia de producción de peroxinitrito desregulado en una amplia variedad de enfermedades (Szabo *et al.*, 2007; Schulz *et al.*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Las enfermedades autoinmunes, 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 del auto vs. no auto-reconocimiento y mecanismos de respuesta en el sistema inmunológico. En las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, el daño neuronal se correlaciona con la activación de la microglía y los niveles elevados de proteínas proinflamatorias, como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). La insuficiencia orgánica crónica, como la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica están estrechamente asociadas con la presencia de estrés oxidativo crónico e inflamación, lo que lleva al desarrollo de fibrosis y la posible pérdida de la función de los órganos. El estrés oxidativo en las células endoteliales vasculares, que recubren los vasos sanguíneos mayores y menores, puede conducir a disfunción endotelial y se cree que es un factor importante que contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular sistémica, las complicaciones de la diabetes, la enfermedad renal crónica y otras formas de insuficiencia orgánica, y una serie de otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento, incluidas las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y la retina.

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

Una variedad de trastornos agudos potencialmente mortales también involucra señalización inflamatoria desregulada, incluyendo insuficiencia orgánica aguda que afecta al páncreas, riñones, hígado o pulmones, infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, shock séptico, traumatismo, quemaduras graves y anafilaxis.

Muchas complicaciones de las enfermedades infecciosas también implican la desregulación de las respuestas inflamatorias. Aunque una respuesta inflamatoria puede matar a los patógenos invasores, una respuesta inflamatoria excesiva también puede ser bastante destructiva y, en algunos casos, puede ser una fuente primaria de daño en los tejidos infectados. Además, una respuesta inflamatoria excesiva también puede conducir a complicaciones sistémicas debido a la sobreproducción de citoquinas inflamatorias tales como TNF- $\alpha$  e IL-1. Se cree que esto es un factor en la mortalidad derivada de la gripe grave, el síndrome respiratorio agudo severo y la sepsis.

La expresión anormal o excesiva de iNOS o ciclooxigenasa-2 (COX-2) se ha implicado en la patogénesis de muchos procesos de enfermedad. Por ejemplo, está claro que el NO es un potente mutágeno (Tamir y Tannebaum, 1996), y que el óxido nítrico también puede activar la COX-2 (Salvemini *et al.*, 1994). Además, hay un marcado aumento de

iNOS en los tumores de colon en ratas inducidos por el carcinógeno, azoximetano (Takahashi *et al.*, 1997). Se ha demostrado que una serie de análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores potentes de los procesos inflamatorios celulares, como la inducción por IFN- $\gamma$  de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) de COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002), que se incorporan aquí como referencia.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento se caracterizan por su capacidad para inhibir la producción de óxido nítrico en células RAW 264.7 derivadas de macrófagos inducida por exposición a interferón- $\gamma$ . Además, se caracterizan por su capacidad para inducir la expresión de proteínas antioxidantes como la NQO1 y reducir la expresión de proteínas proinflamatorias como la COX-2 y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas propiedades son relevantes para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades y trastornos que implican estrés oxidativo y desregulación de los procesos inflamatorios, incluido el cáncer, las complicaciones de la exposición local o total del cuerpo a la radiación ionizante, la mucositis resultante de la radioterapia o la quimioterapia, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades cardiovasculares. Enfermedades como aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia orgánica aguda e insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de la diabetes, alergias severas, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares y de retina, dolor agudo y crónico, enfermedades óseas degenerativas que incluyen osteoartritis y osteoporosis, enfermedades inflamatorias del intestino, dermatitis y otras enfermedades de la piel, sepsis, quemaduras, trastornos convulsivos y trastornos neuropsiquiátricos.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la activación la vía del antioxidante/antiinflamatorio Keap1/Nrf2/ARE está implicada en las propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas de los compuestos descritos en el presente documento.

En otro aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar a un sujeto que tiene una afección causada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo resulta de niveles anormalmente altos o prolongados de especies reactivas de oxígeno como el superóxido, el peróxido de hidrógeno, el óxido nítrico y el peroxinitrito (formado por la reacción del óxido nítrico y el superóxido). El estrés oxidativo puede ir acompañado de inflamación aguda o crónica. El estrés oxidativo puede ser causado por disfunción mitocondrial, por activación de células inmunes como macrófagos y neutrófilos, por exposición aguda a un agente externo como radiación ionizante o un agente de quimioterapia citotóxica (por ejemplo, doxorubicina), por trauma u otra lesión tisular aguda, por isquemia/reperfusión, por mala circulación o anemia, por hipoxia o hiperoxia localizada o sistémica, por niveles elevados de citoquinas inflamatorias y otras proteínas relacionadas con la inflamación, y/o por otros estados fisiológicos anormales como hiperglucemia o hipoglucemia.

En modelos animales de muchas de estas condiciones, se ha demostrado que la expresión estimulante de hemo oxigenasa inducible (HO-1), un gen diana de la vía Nrf2, tiene un efecto terapéutico significativo que incluye modelos de infarto de miocardio, insuficiencia renal, fracaso del trasplante y rechazo, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y enfermedad autoinmune (por ejemplo, Sacerdoti *et al.*, 2005; Abraham & Kappas, 2005; Bach, 2006; Araujo *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2006; Ishikawa *et al.*, 2001; Kruger *et al.*, 2006; Satoh *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005; Morse y Choi, 2005; Morse y Choi, 2002). Esta enzima rompe el hemo libre en hierro, monóxido de carbono (CO) y biliverdina (que posteriormente se convierte en la potente molécula antioxidante, la bilirrubina).

En otro aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar daño tisular o insuficiencia orgánica aguda y crónica, resultante del estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Los ejemplos de enfermedades que se incluyen en esta categoría incluyen: insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia y rechazo del trasplante, insuficiencia renal, pancreatitis, enfermedades pulmonares fibróticas (fibrosis quística, EPOC y fibrosis pulmonar idiopática, entre otras), diabetes (incluidas complicaciones), aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, glaucoma, accidente cerebrovascular, enfermedad autoinmune, 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 y Chauhan, 2006).

La evidencia también vincula el estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y la patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluidos los trastornos psiquiátricos como la psicosis, la depresión mayor y el trastorno bipolar; trastornos convulsivos como la epilepsia; dolor y síndromes sensoriales como migraña, dolor neuropático o tinnitus; y síndromes de comportamiento como los trastornos por déficit de atención. Véase, por ejemplo, Dickerson *et al.*, 2007; Hanson *et al.*, 2005; Kendall-Tackett, 2007; Lencz *et al.*, 2007; Dudhgaonkar *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2002; Ruster *et al.*, 2005; McIver *et al.*, 2005; Sarchielli *et al.*, 2006; Kawakami *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2003, que se incorporan todos como referencia en el presente documento. Por ejemplo, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias, que incluyen TNF, interferón- $\gamma$  e IL-6, se asocian con enfermedades mentales mayores (Dickerson *et al.*, 2007). La activación microglial también se ha relacionado con enfermedades mentales mayores. Por lo tanto, la regulación negativa de las citoquinas 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.

Por consiguiente, en patologías que implican estrés oxidativo solo o estrés oxidativo exacerbado por la inflamación, el

tratamiento puede comprender administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, tal como los descritos anteriormente o a lo largo de esta memoria descriptiva. El tratamiento puede administrarse preventivamente, antes de un estado predecible de estrés oxidativo (*p. Ej.*, Trasplante de órganos o la administración de radioterapia a un paciente con cáncer), o puede administrarse terapéuticamente en entornos que impliquen un estrés oxidativo establecido e inflamación.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden aplicarse generalmente al tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como sepsis, dermatitis, enfermedades autoinmunes y osteoartritis. En un aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar el dolor inflamatorio y/o el dolor neuropático, por ejemplo, induciendo Nrf2 y/o inhibiendo NF- $\kappa$ B.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn y psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, todas las demás enfermedades cuya patogenia se cree que involucra la producción excesiva de óxido nítrico o prostaglandinas, y patologías que involucran el estrés oxidativo solo o el estrés oxidativo exacerbado por la inflamación.

Otro aspecto de la inflamación es la producción de prostaglandinas inflamatorias 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 la COX-2 puede aliviar muchos síntomas de inflamación y varios fármacos antiinflamatorios importantes (*p. Ej.*, ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de la COX-2. Investigaciones recientes, sin embargo, han demostrado que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPGs) (por ejemplo, la prostaglandina J2 15-deoxi, también conocida como PGJ2) desempeña un papel en la estimulación de la resolución orquestada de la inflamación (*por ejemplo*, Rajakariar *et al.*, 2007). La COX-2 también está asociada con la producción de prostaglandinas de ciclopentenona. En consecuencia, la inhibición de la COX-2 puede interferir con la resolución completa de la inflamación, lo que potencialmente promueve la persistencia de las células inmunitarias activadas en los tejidos y conduce a una inflamación crónica "latente". Este efecto puede ser responsable de la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes que usan inhibidores selectivos de la COX-2 durante largos períodos de tiempo.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para controlar la producción de citoquinas proinflamatorias dentro de la célula mediante la activación selectiva de residuos de cisteína reguladores (RCR) en proteínas que regulan la actividad de los factores de transcripción sensibles a redox. Se ha demostrado que la activación de los RCR por parte de los cyPG inicia un programa de resolución proactiva en el que la actividad del factor de transcripción antioxidante y citoprotector Nrf2 se induce de manera potente y las actividades de los factores de transcripción prooxidante y proinflamatorio NF- $\kappa$ B y las STAT se suprimen. En algunas realizaciones, esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (NQO1, HO-1, SOD1,  $\gamma$ -GCS) y disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas prooxidantes y proinflamatorias (iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ ). En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden hacer que las células que portan el evento inflamatorio vuelvan a un estado no inflamatorio promoviendo la resolución de la inflamación y limitando el daño tisular excesivo al huésped.

#### V. Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

Los compuestos de la presente descripción se pueden administrar por una variedad de métodos, por ejemplo, por vía oral o por inyección (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, *etc.*). Dependiendo de la vía de administración, los compuestos activos pueden recubrirse en un material para proteger el compuesto de la acción de los ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. También pueden administrarse por perfusión/infusión continua de una enfermedad o sitio de la herida.

Para administrar el compuesto terapéutico por otra administración que no sea parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico se puede administrar a un paciente en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones salinas y disoluciones tampón acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones de CGF de agua en aceite en agua, así como liposomas convencionales (Strejan *et al.*, 1984).

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones estériles inyectables. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. de J. Zhang, titulada "Amorphous Solid Dispersions of CDDO-Me for Delayed Release Oral Dosage Compositions," presentada el 13 de

febrero de 2009, que se incorpora aquí como referencia. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento 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 se puede lograr 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 lograr incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y la liofilización, que produce un polvo del ingrediente activo (es decir, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado de una disolución previamente esterilizada y filtrada del mismo.

El compuesto terapéutico puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto terapéutico y otros ingredientes también pueden incluirse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en comprimidos o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, el compuesto terapéutico puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse. La cantidad del compuesto terapéutico en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis adecuada.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en este documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada por (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición de dicho tipo de compuesto terapéutico para el tratamiento de una condición seleccionada en un paciente.

El compuesto terapéutico también se puede administrar por vía tópica en la piel, los ojos o la mucosa. Alternativamente, si se desea un suministro local a los pulmones, el compuesto terapéutico puede administrarse por inhalación en una formulación en polvo seco o en aerosol.

Los compuestos activos se administran en una dosis terapéuticamente eficaz suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un paciente. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto puede evaluarse en un sistema modelo animal que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de la enfermedad en seres humanos, como los sistemas modelo que se muestran en los ejemplos y dibujos.

La cantidad de dosificación real de un compuesto de la presente descripción o composición que comprende un compuesto de la presente descripción administrada a un sujeto puede determinarse por factores físicos y fisiológicos tales como edad, sexo, peso corporal, gravedad de la afección, el tipo de enfermedad siendo tratada, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del sujeto y en la vía de administración. Estos factores pueden ser determinados por un experto en la técnica. El profesional responsable de la administración determinará típicamente la concentración de ingrediente(s) activo(s) en una composición y dosis apropiadas para el sujeto individual. La dosificación puede ser ajustada por el médico individual en caso de cualquier complicación.

Una cantidad efectiva típicamente variará de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, desde aproximadamente 10.0 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días (dependiendo del curso del modo de administración y los factores mencionados anteriormente). Otros intervalos de dosis adecuados incluyen 1 mg a 10000 mg por día, 100 mg a 10000 mg por día, 500 mg a 10000 mg por día y 500 mg a 1000 mg por día. En algunas realizaciones particulares, la cantidad es inferior a 10000 mg por día con un intervalo de 750 mg a 9000 mg por día.

La cantidad efectiva puede ser inferior a 1 mg/kg/día, inferior a 500 mg/kg/día, inferior a 250 mg/kg/día, inferior a 100

mg/kg/día, inferior a 50 mg/kg/día, menos de 25 mg/kg/día o menos de 10 mg/kg/día. Alternativamente, puede estar en el intervalo de 1 mg/kg/día a 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de pacientes diabéticos, la dosificación unitaria puede ser una cantidad que reduce la glucosa en sangre en al menos un 40% en comparación con un sujeto no tratado. En otra realización, la dosis unitaria es una cantidad que reduce la glucosa en sangre a un nivel que es  $\pm 10\%$  del nivel de glucosa en sangre de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitativos, una dosis también puede comprender de aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, a aproximadamente 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier intervalo derivado de ellos. En los ejemplos no limitativos de un intervalo derivable de los números aquí enumerados, un intervalo de aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal a aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., se puede administrar según los números descritos anteriormente.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente descripción puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0,1% de un compuesto de la presente descripción. En otras realizaciones, el compuesto de la presente descripción puede comprender entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 75% del peso de la unidad, o entre aproximadamente el 25% y aproximadamente el 60%, por ejemplo, y cualquier intervalo derivado de la misma.

Se contemplan dosis únicas o múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de dosis múltiples pueden ser determinados por un experto en la técnica que no emplee más que la experimentación rutinaria. Como ejemplo, a los sujetos se les pueden administrar dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, el agente se administra una vez al día.

El(los) agente(s) se puede(n) administrar en un programa de rutina. Como se usa en este documento, un programa de rutina se refiere a un período de tiempo designado predeterminado. El programa de rutina puede abarcar períodos de tiempo idénticos o que difieran en longitud, 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 número de días o semanas establecidos entre ellos. Alternativamente, el programa de rutina predeterminado puede implicar la administración dos veces al día durante la primera semana, seguido de una base diaria durante varios meses, etc. En otras realizaciones, la invención establece que el(los) agente(s) pueden tomarse por vía oral y que el tiempo de los cuales depende o no de la ingesta de alimentos. Así, por ejemplo, el agente se puede tomar todas las mañanas y/o todas las tardes, independientemente de cuándo el sujeto haya comido o vaya a comer.

## VI. Terapia de combinación

Además de usarse como monoterapia, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar uso en terapias de combinación. La terapia de combinación efectiva se puede lograr con una composición única o una 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(los) segundo(s) agente(s). Alternativamente, la terapia puede preceder o seguir al otro agente de tratamiento por intervalos que varían desde minutos a meses.

Los ejemplos no limitativos de dicha terapia de combinación 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 de colesterol u otro modulador de los lípidos en la sangre, un agente para promover la pérdida de peso, un agente antitrombótico, un agente para tratar o prevenir eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio o un derrame cerebral, un agente antidiabético, un agente para reducir rechazo de trasplante o enfermedad de injerto contra huésped, un agente antiartrítico, un agente analgésico, un agente antiasmático u otro tratamiento para enfermedades respiratorias, o un agente para el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel. Los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes diseñados para mejorar la respuesta inmune del paciente al cáncer, que incluye (pero no se limita a) vacunas contra el cáncer. Véase Lu *et al.* (2011), que se incorpora aquí por referencia.

## VII. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el

inventor para que funcionen bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica.

#### Métodos y materiales

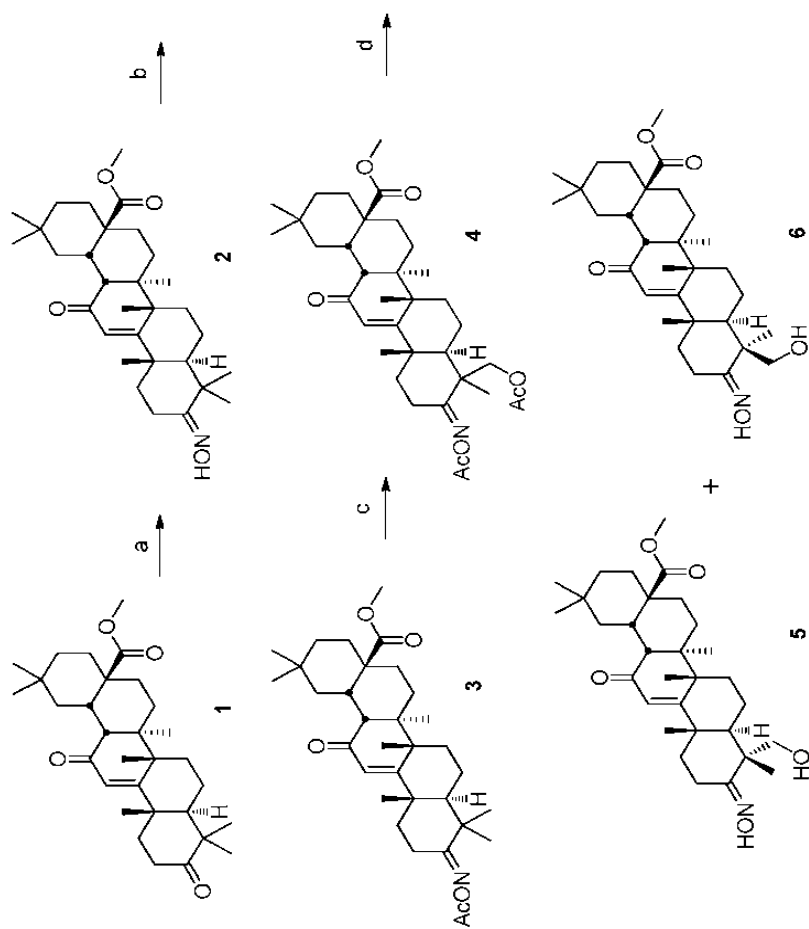
5 Producción de óxido nítrico y viabilidad celular Se sembraron macrófagos de ratón RAW264.7 en placas de 96 pocillos a 30000 células/pocillo por triplicado en RPMI1640 + FBS al 0.5% y se incubaron a 37 °C con 5% de CO<sub>2</sub>. Al día siguiente, las células se trataron previamente con DMSO o fármaco (intervalo de dosis de 0-200 nM) durante 2 horas y después se trataron con IFN $\gamma$  de ratón recombinante (R&D Systems) durante 24 horas. La concentración de óxido nítrico en los medios se determinó utilizando el sistema reactivo de Griess (Promega). La viabilidad celular se determinó utilizando el reactivo WST-1 (Roche). Los valores de CI<sub>50</sub> se determinaron en base a la supresión de la producción de óxido nítrico inducida por IFN $\gamma$  normalizada a la viabilidad celular.

10 Ensayo de luciferasa indicadora NQO1-ARE Este ensayo permite la evaluación cuantitativa de la actividad endógena del factor de transcripción Nrf2 en células de mamíferos cultivadas. La expresión de luciferasa de *luciérnaga* del plásmido informador de luciferasa NQO1-ARE se controla mediante la unión de Nrf2 a una secuencia potenciadora específica correspondiente al elemento de respuesta antioxidante (ARE) que se identificó en la región promotora del gen humano NADPH: quinona oxidorreductasa 1 (NQO1) (Xie *et al.*, 1995). El plásmido se construyó insertando una secuencia:

20 5'- CAGTCACAGTGACTCAGCAGAATCTG-3 '(SEC ID NO: 1) que abarca el NQO1-ARE humano en el vector pLuc-MCS utilizando sitios de clonación HindIII/XhoI (GenScript Corp., Piscataway, NJ). El ensayo se realiza en células HuH7 mantenidas en DMEM (Invitrogen) suplementado con FBS al 10% y 100U/ml (cada uno) de penicilina y estreptomycin. Para el ensayo, las células se colocan en placas de 96 pocillos a 17000 células por pocillo. Veinticuatro horas más tarde, las células se cotransfectan con 50 ng de cada uno de los plásmidos informadores NQO1-ARE y el plásmido pRL-TK utilizando el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 (Invitrogen). El plásmido pRL-TK expresa de forma constitutiva luciferasa de *renilla* y se utiliza como control interno para la normalización de los niveles de transfección. Treinta horas después de la transfección, las células se tratan con compuestos (en concentraciones que varían entre 0 y 1  $\mu$ M) durante dieciocho horas. La actividad de luciferasa de *luciérnaga* y *renilla* se analiza mediante el ensayo de luciferasa de Glo-doble (Promega Corp., Madison, WI), la señal de luminiscencia se mide en un luminómetro L-Max II (Molecular Devices). La actividad de luciferasa de *luciérnaga* se normaliza a la actividad de *renilla*, y se calcula la inducción del plegamiento sobre un control de vehículo (DMSO) de la actividad normal de *luciérnaga*. La inducción del pliegue a una concentración de 62,5 nM se usa para comparar las potencias relativas de los compuestos para inducir la actividad transcripcional de Nrf2. Ver Xie *et al.*, 1995.

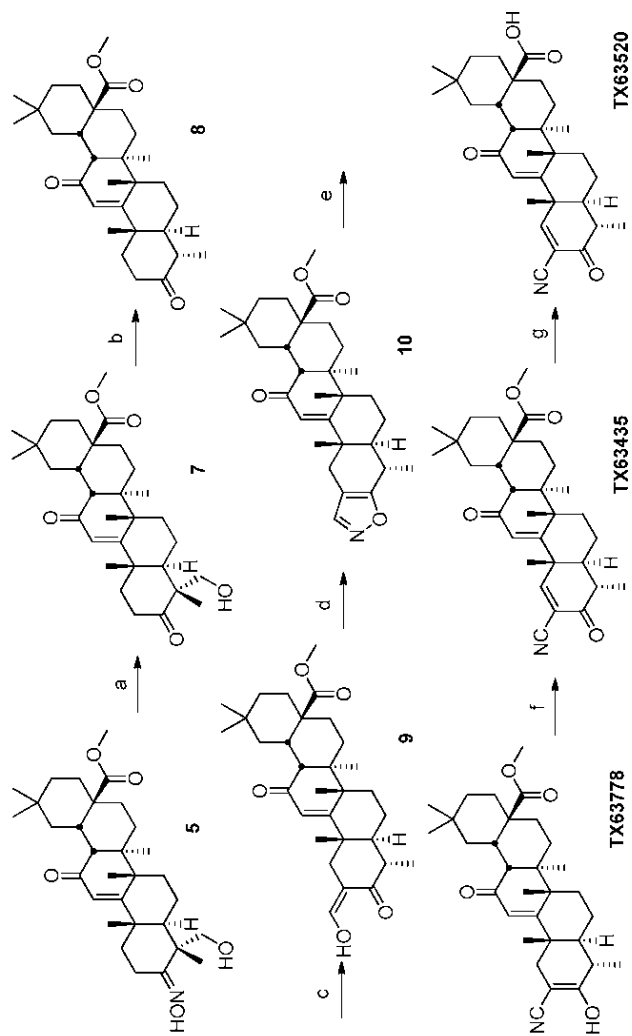
Esquemas sintéticos, reactivos y rendimientos

Esquema 1



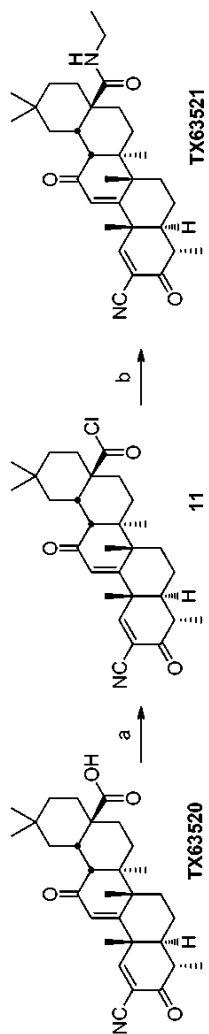
Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $70^\circ\text{C}$ ,  $1.5\text{ h}$ ; b)  $\text{AcOH}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , temperatura ambiente,  $2\text{ h}$ ; c)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $60^\circ\text{C}$ ,  $24\text{ h}$ ,  $48\%$  a partir de 1; d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ,  $1\text{ h}$ ,  $75\%$  para 5,  $11\%$  para 6.

Esquema 2



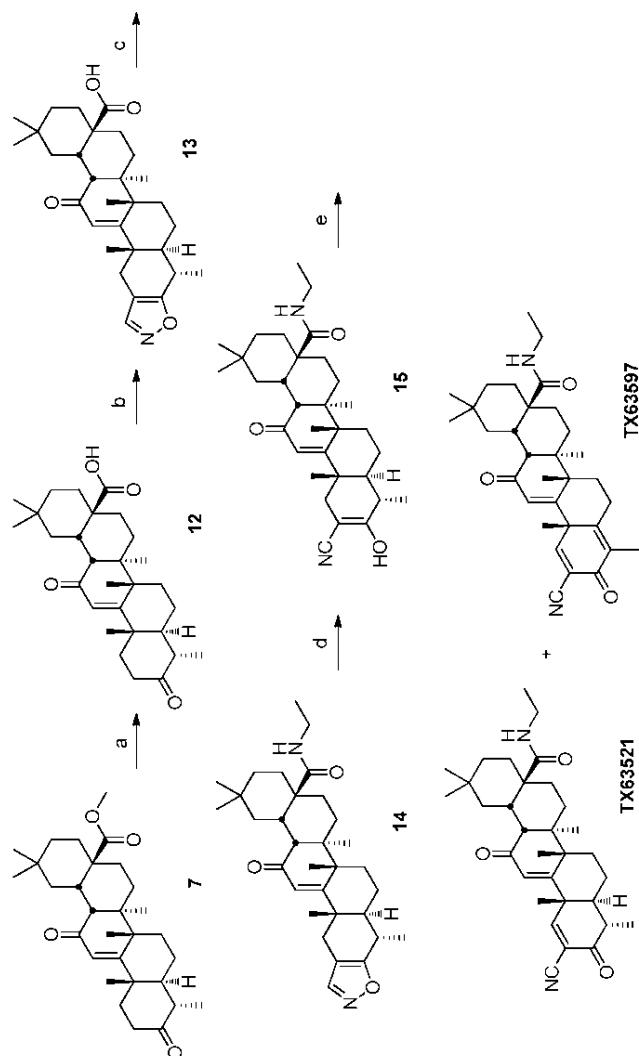
Reactivos y condiciones: a)  $\text{NaHSO}_3$ , ac.  $\text{EtOH}$ , reflujo, 3 h, 85%; b) xileno, reflujo, 28 h, 85%; c)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $0^\circ\text{C}$ -temperatura ambiente, 2.5 h; d)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , ac.  $\text{EtOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 3 h, 76% de **7**; e)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 2 h; f) (i)  $\text{DBDMH}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h; (ii)  $\text{Py}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 3.5 h, 85% a partir de **9**; g)  $\text{LiI}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $150^\circ\text{C}$ , 4 h, 64%.

## Esquema 3



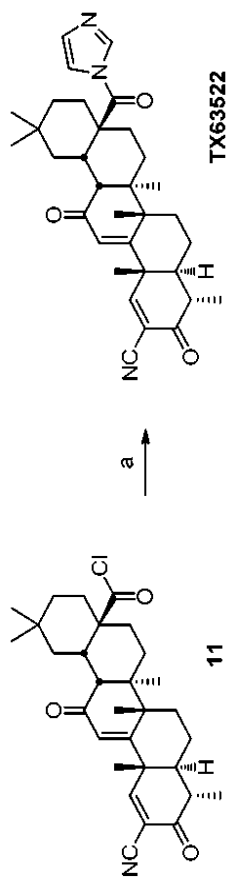
Reactivos y condiciones: a) cloruro de oxalilo, DMF (cat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C-temperatura ambiente, 2 h; b) EtNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, 0 °C, 30 min, 100%.

Esquema 4. Ruta sintética alternativa de TX63521



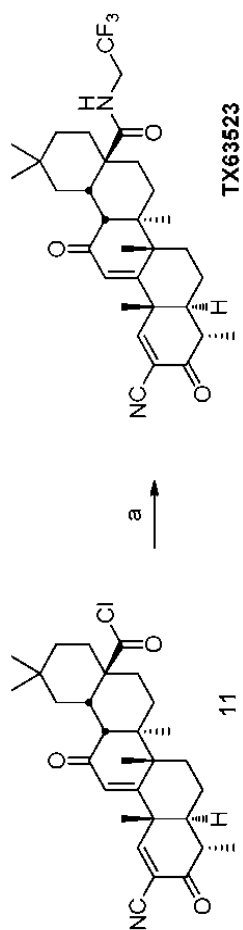
Reactivos y condiciones: a) LiI, DMF, 150 °C, 5-8 h, 93%; b) (i) HCOOEt, NaOMe, MeOH, de 0 °C a temperatura ambiente, 1 h; (ii) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 55 °C, 3 h, 80%; c) (i) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) EtNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, 0 °C, 40 min, 86%; d) NaOMe, MeOH, 55 °C, 2 h, 92%; e) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Py, 55 °C, 3 h, 82%.

### Esquema 5



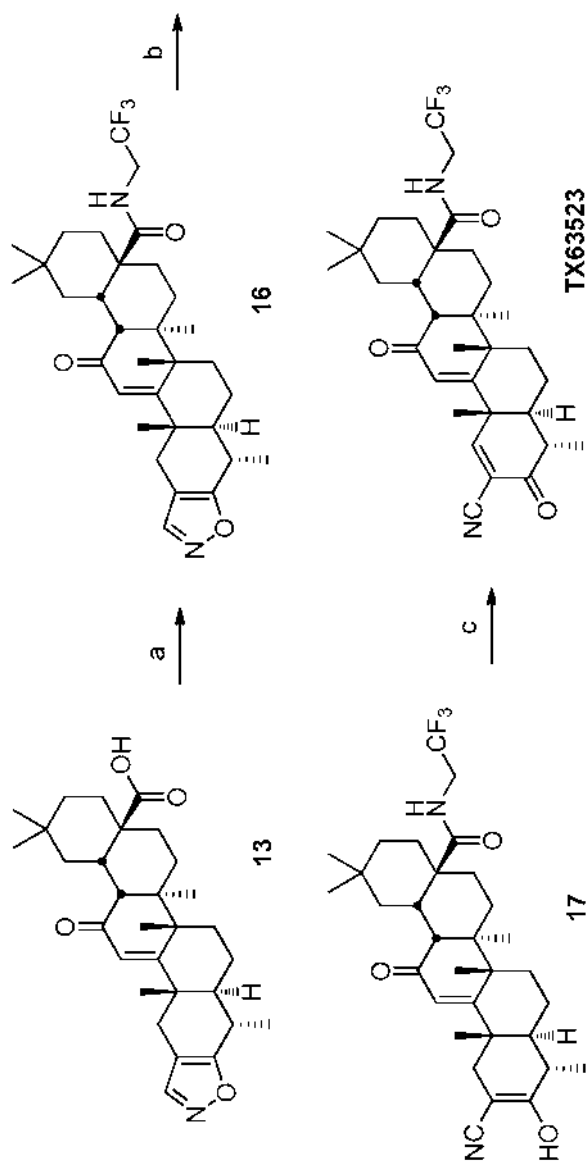
Reactivos y condiciones: a) imidazol, benceno, 10 °C, 70 min, 77%.

### Esquema 6



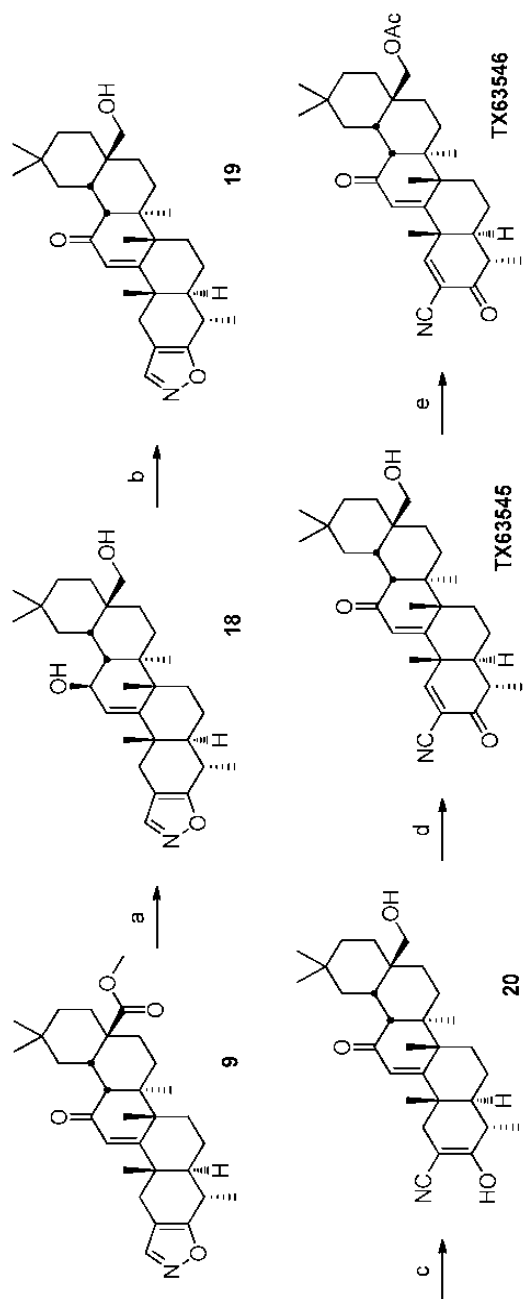
Reactivos y condiciones: a)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 1 h, 82%.

Esquema 7 Ruta sintética alternativa de TX63523



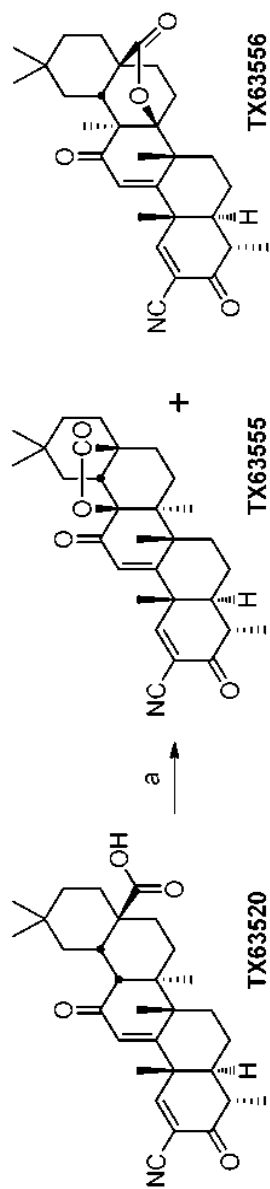
Reactivos y condiciones: a) (i)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; (ii)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 90 min, 85%; b) NaOMe, MeOH,  $55^\circ\text{C}$ , 2 h, 81%; c) (i) DBDMH,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

Esquema 8



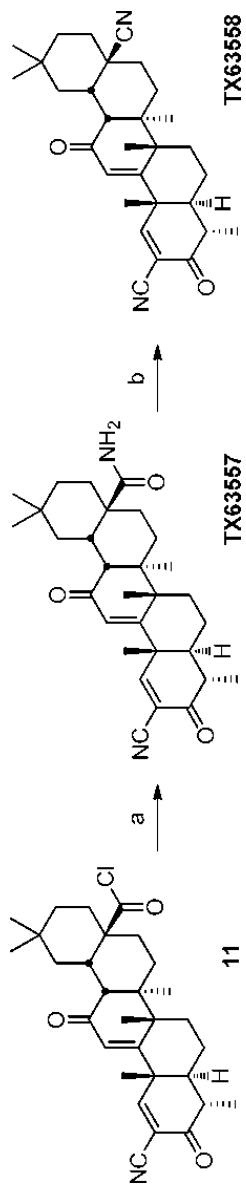
Reactivos y condiciones: a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 7 h, 59%; b) NBS, DME,  $\text{H}_2\text{O}$ , temperatura ambiente, 30 min, 94%; c) NaOMe, MeOH,  $55^\circ\text{C}$ , 1 h, 94%; d) (i) DBDMH, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h; (ii) Piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 3 h, 80%; e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 3 h, 77%.

Esquema 9



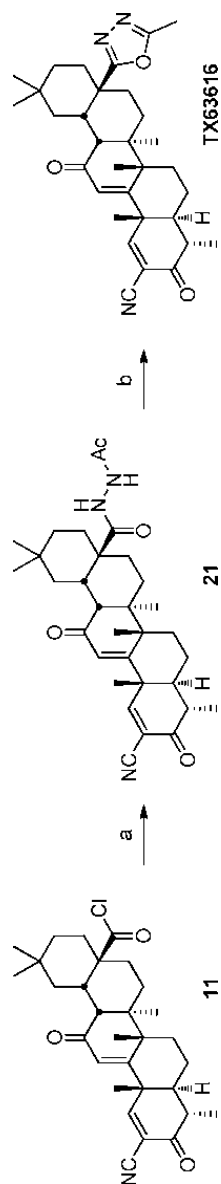
Reactivos y condiciones: a) IPh(OH)OTs, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 1 h, 53% para TX63555, 37% para TX63556.

Esquema 10



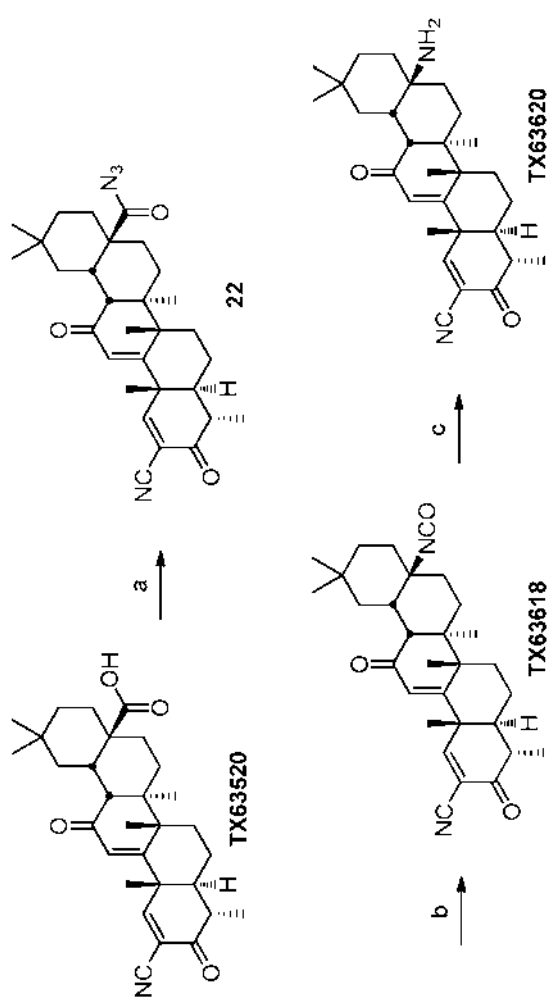
Reactivos y condiciones: a) NH<sub>3</sub> en MeOH, THF, 0 °C, 30 min, 95%; b) TFAA, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 15 min, 83%.

## Esquema 11



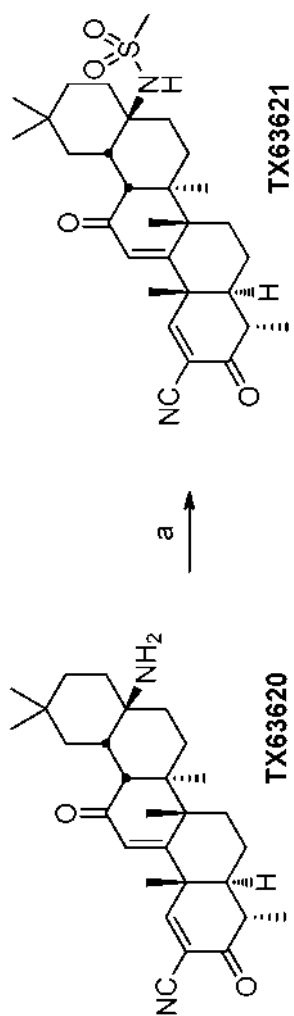
Reactivos y condiciones: a) AcNHNH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a temperatura ambiente, 2.5 h, 68%; b) TsOH, tolueno, reflujo, 2 h, 74%.

## Esquema 12



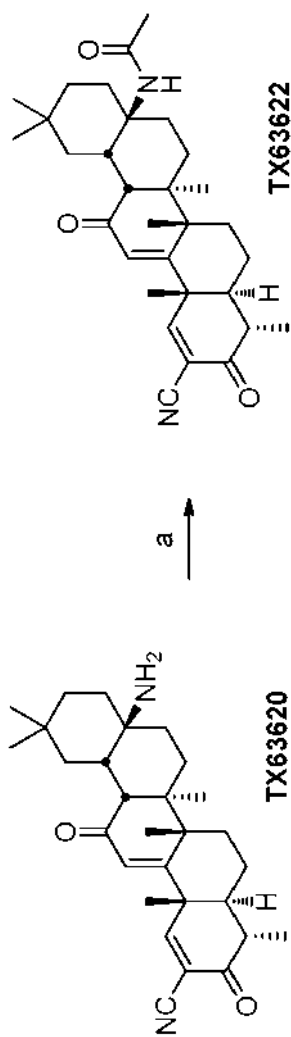
Reactivos y condiciones: a) DPP A, Et<sub>3</sub>N, tolueno, 0 °C a temperatura ambiente, 4 h, 79%; b) tolueno, 80 °C, 3 h, 91%; c) MeCN, HCl 12 N, 0 °C, 1 h, 97%.

**Esquema 13**

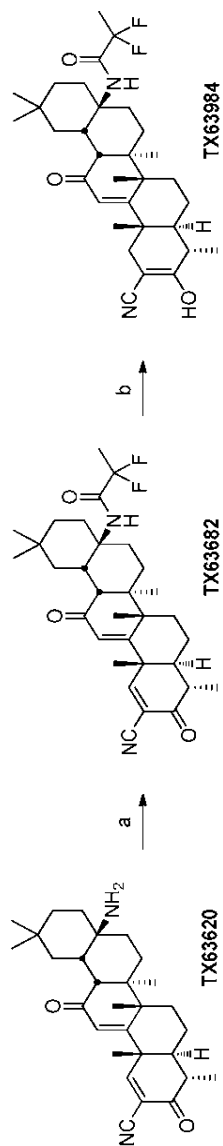


Reactivos y condiciones: a) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, 36%.

**Esquema 14**

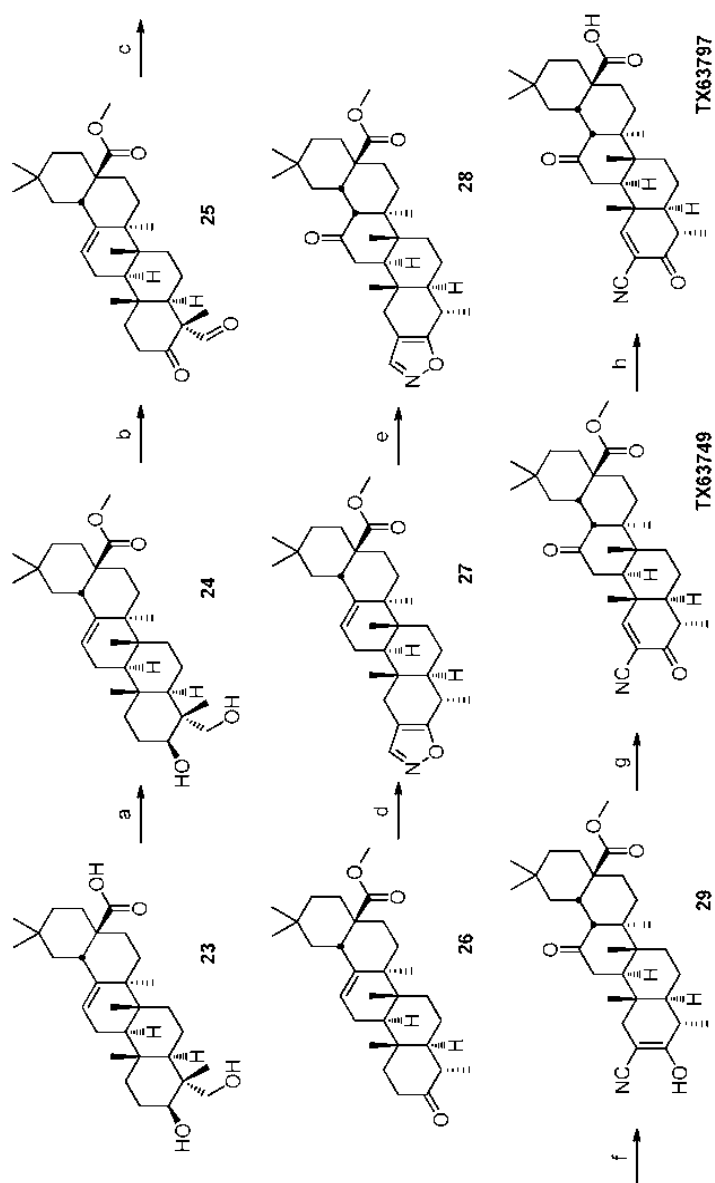


Reactivos y condiciones: a) CH<sub>3</sub>COCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min, 96%.

**Esquema 15**

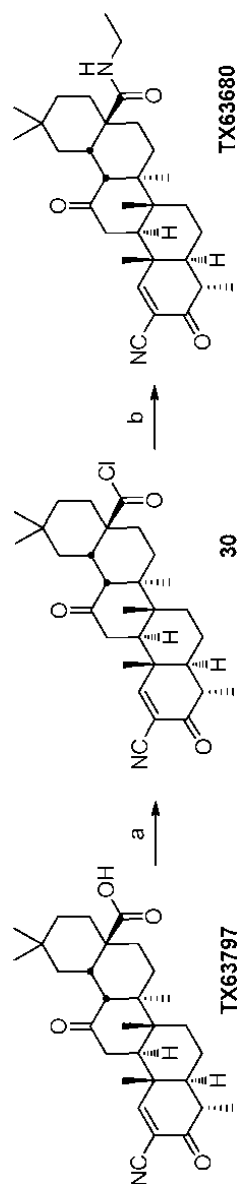
Reactivos y condiciones: a) CH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>COOH, DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 16 h, 81%; b) H<sub>2</sub>, EtOAc, temperatura ambiente, 2 h, 85%.

Esquema 16



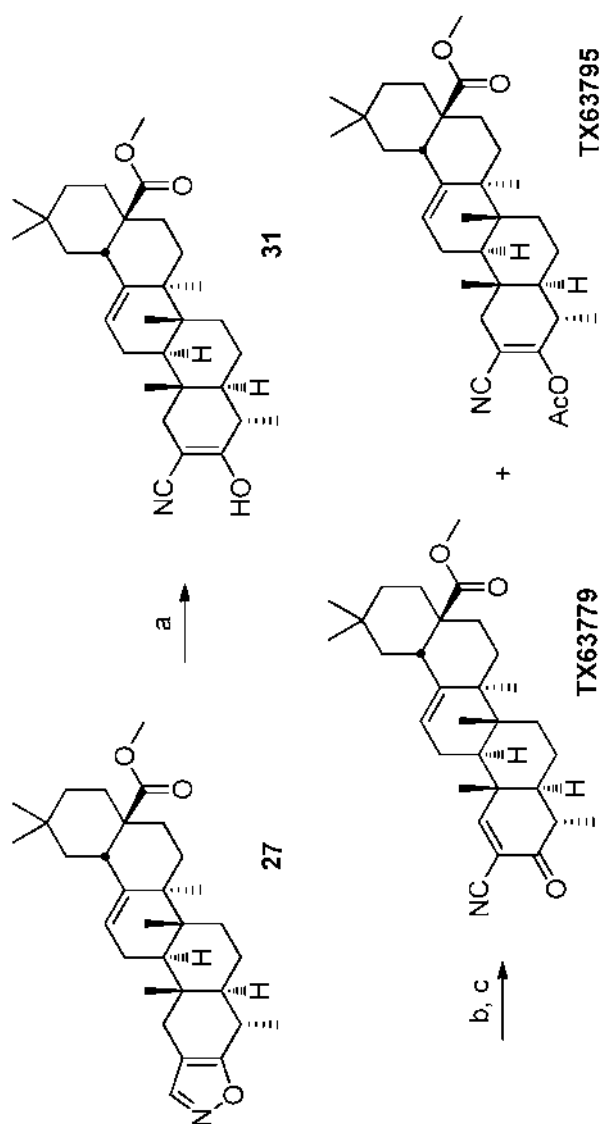
Reactivos y condiciones: a) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH, tolueno, 0 °C, 1 h, 96%; b) (i) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, -78 °C, 1.5 h; (ii) Et<sub>3</sub>N, temperatura ambiente, 1 h; c) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 30 min, rendimiento del 76% a partir de 24; d) (i) NaOMe, MeOH, 0 °C a temperatura ambiente, 6 h; (ii) NH<sub>2</sub>OH-HCl, 55 °C, 16 h, 83%; e) 39% de AcOOH en AcOH, AcOH, 55 °C, 18 h, 80%; f) HCOOEt, NaOMe, MeOH, 55 °C, 1 h; g) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 3 h, 90% a partir de 28; h) LiBr, NaOAc, DMAc, 150 °C, 6 h, 61%.

## Esquema 17



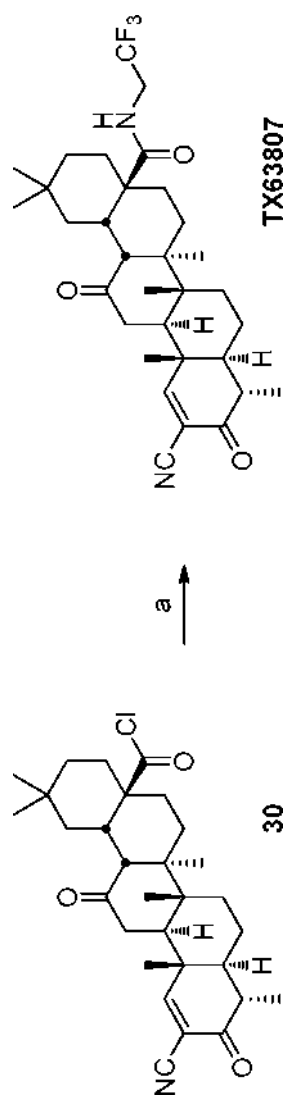
Reactivos y condiciones: a)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 h; b)  $\text{EtNH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, 88%.

Esquema 18



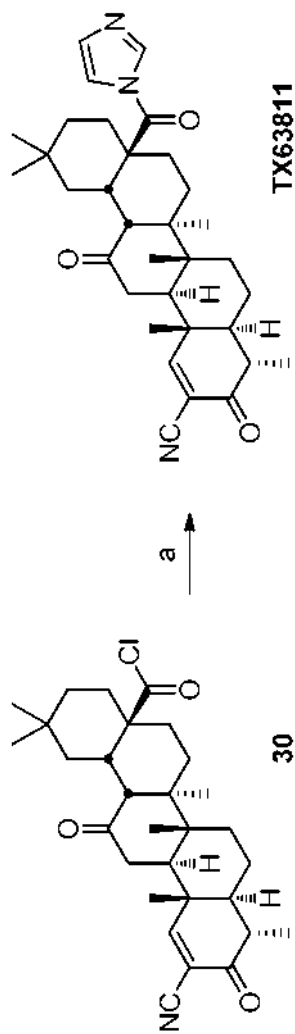
Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, THF, 55 °C, 2 h, 95%; b) DDQ, benceno; c) Ac<sub>2</sub>O, piridina, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 20 min, 27% para TX63779 a partir de 27, 43% para TX63795 desde 27.

Esquema 19



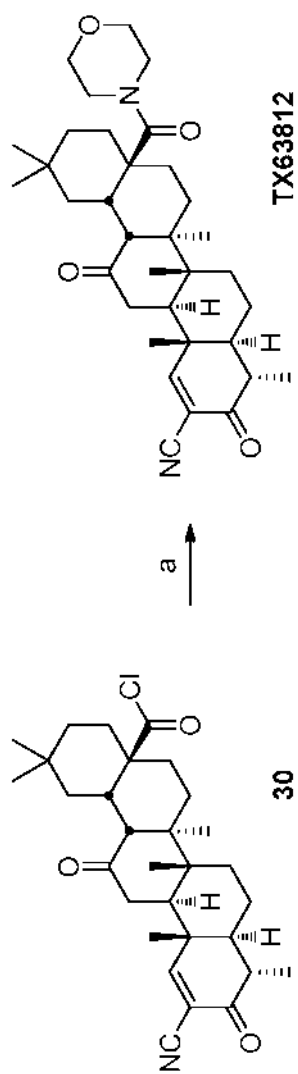
Reactivos y condiciones: a) CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C-temperatura ambiente, 2 h, 62%.

Esquema 20



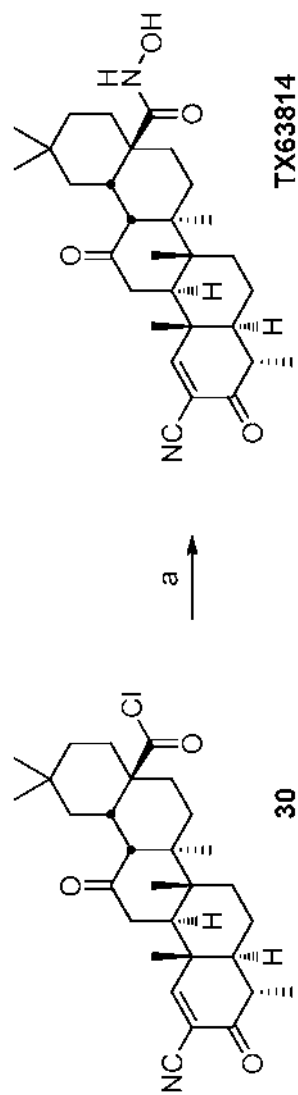
Reactivos y condiciones: a) imidazol, benceno, 0 °C-temperatura ambiente, 2 h, 80%.

Esquema 21



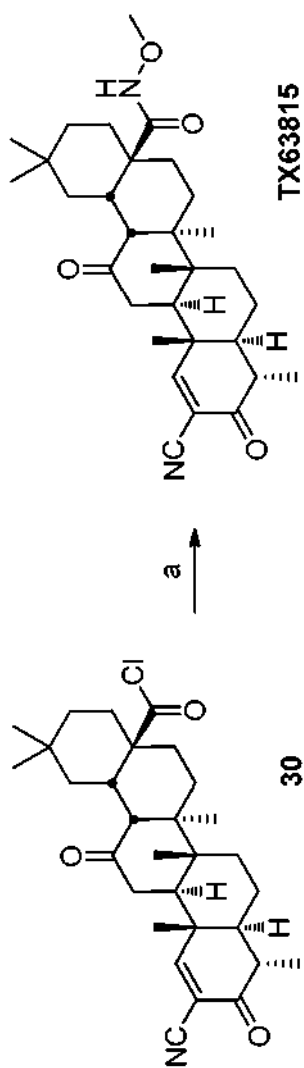
Reactivos y condiciones: a) morfolina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ -temperatura ambiente, 1 h, 68%.

Esquema 22



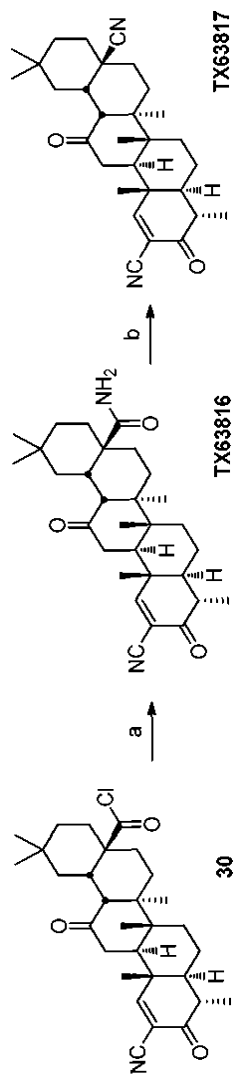
Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , temperatura ambiente, 1 h, 48%.

## Esquema 23

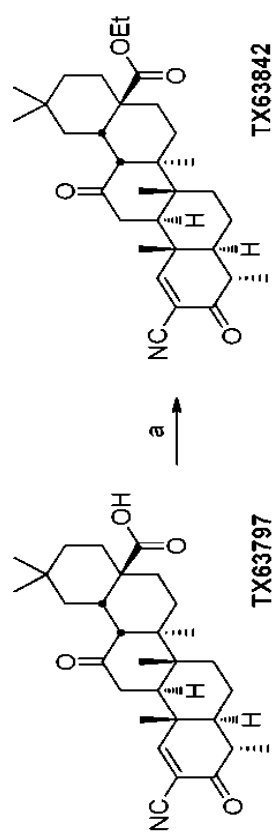


Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , temperatura ambiente, 1 h, 61%.

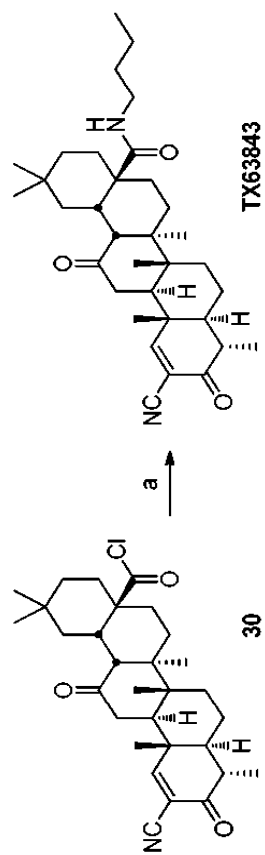
## Esquema 24



Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_3$  en MeOH, MTBE,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ -temperatura ambiente, 1 h, 83%; b) TFAA,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, 75%.

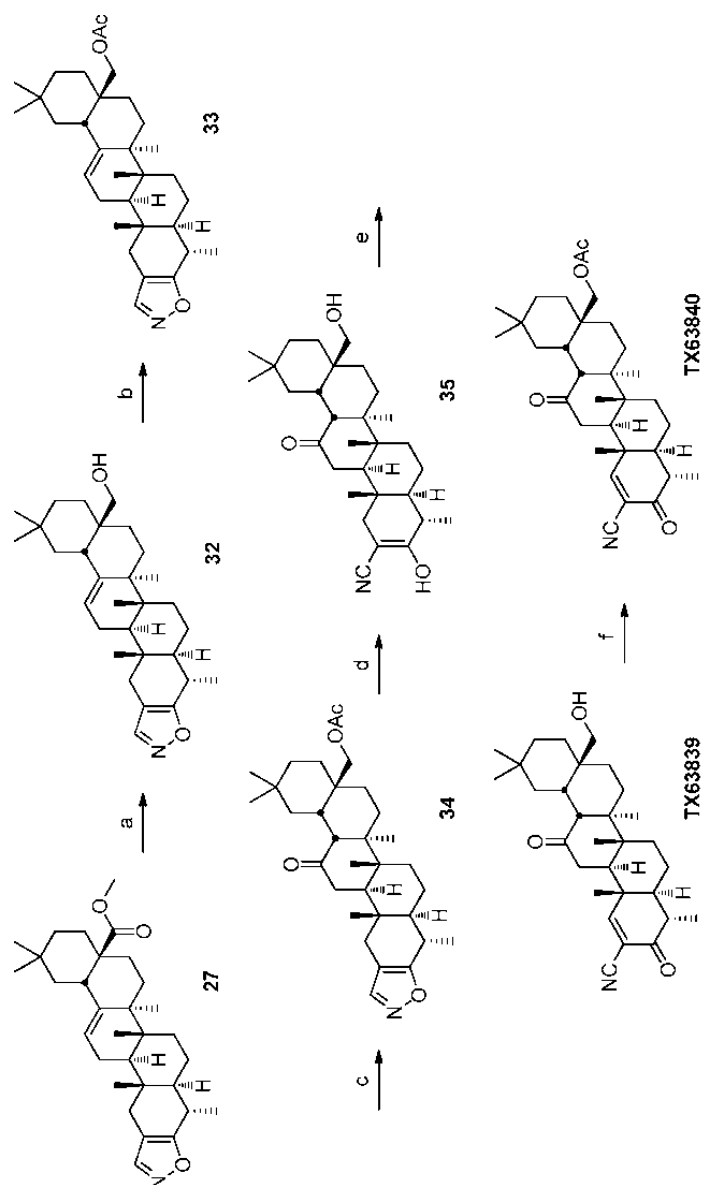
**Esquema 25**

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

**Esquema 26****Scheme 26**

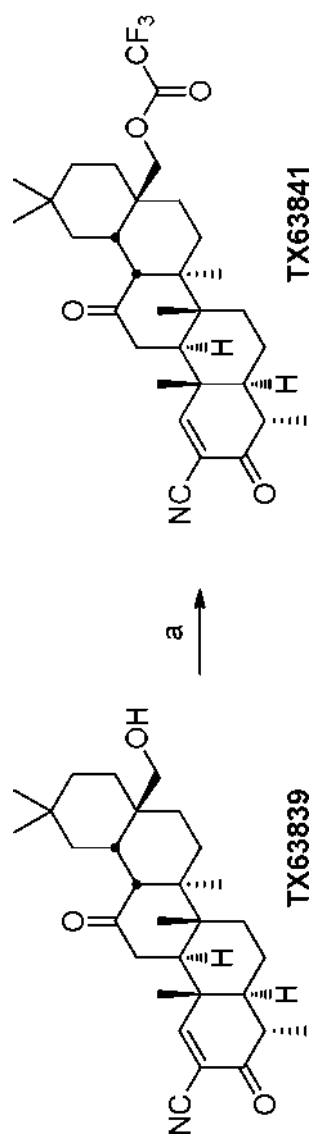
Reactivos y condiciones: a) n-BuNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min, 69%.

Esquema 27



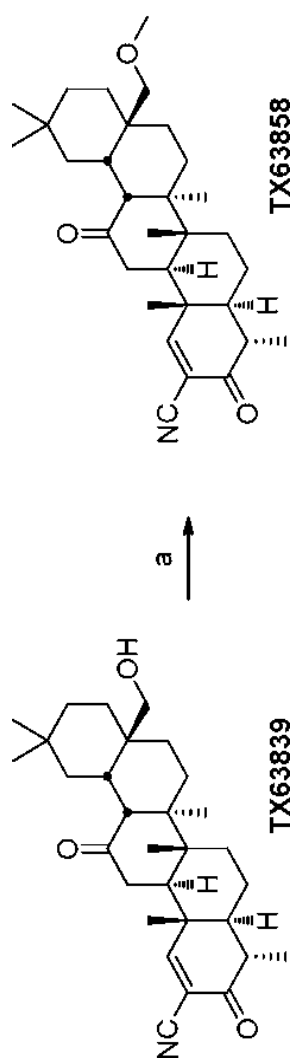
Reactivos y condiciones: a) DIBAL-H, THF, 0 °C, 2 h, 96%; b) Ac<sub>2</sub>O, piridina, DMAP, temperatura ambiente, 10 min, 96%; c) AcOH, 55 °C, 20 h, 80%; d) NaOMe, MeOH, 55 °C, 1 h, 99%; e) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1,5 h, 99%; e) (ii) piridina, 55 °C, 1,5 h, 81%; f) Ac<sub>2</sub>O, piridina, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 10 min, 99%.

## Esquema 28



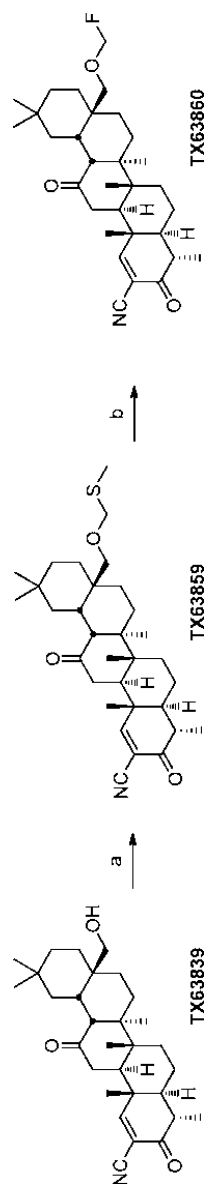
Reactivos y condiciones: a) TFAA, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, 87%.

## Esquema 29



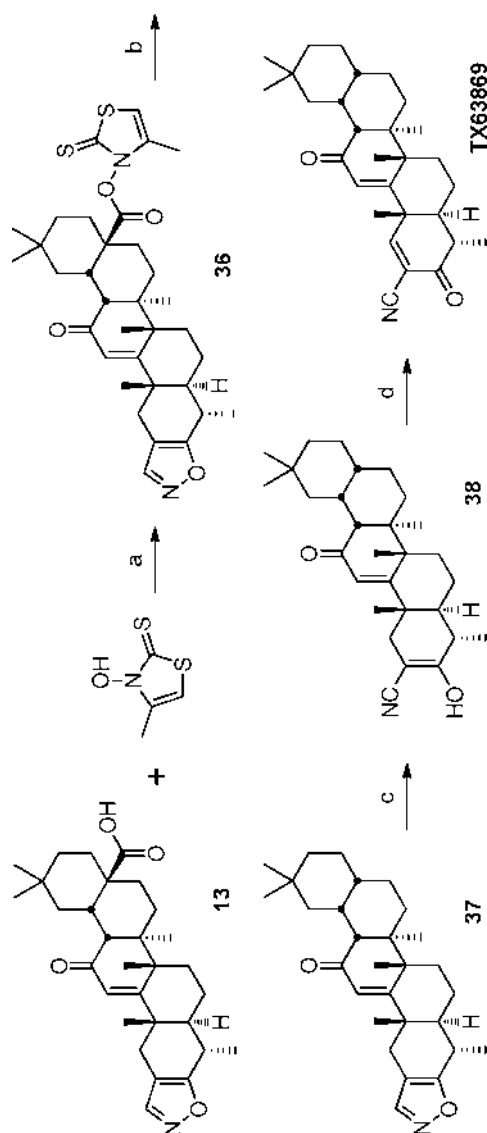
Reactivos y condiciones: a) MeOTf, 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 16 h, 75%.

## Esquema 30



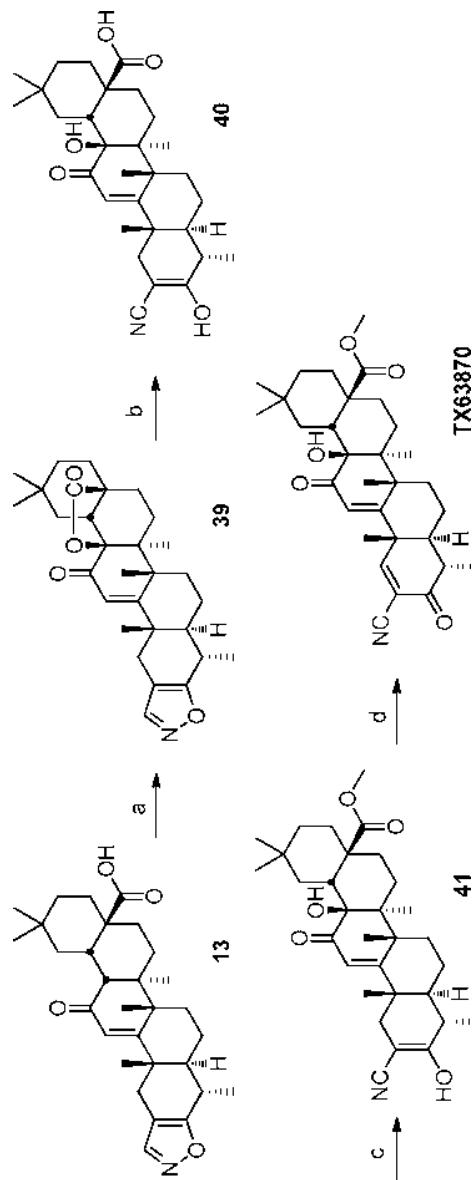
Reactivos y condiciones: a) DMSO, AcOH, Ac<sub>2</sub>O, temperatura ambiente, 20 h, 80%; b) DAST, NBS, MS 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 50 min, 52%.

## Esquema 31



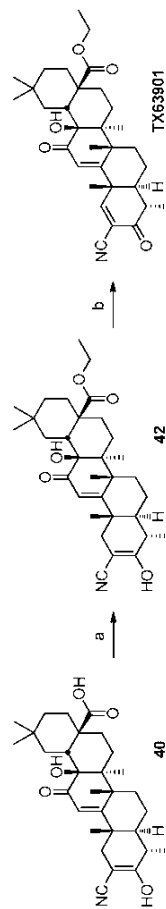
Reactivos y condiciones: a) DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 5 h, 80%; b) Bu<sub>2</sub>SnH, AIBN, benceno, reflujo, 25 min, 89%; c) NaOMe, MeOH, 55 °C, 2 h, 99%; d) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 2 h, 84%.

## Esquema 32



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

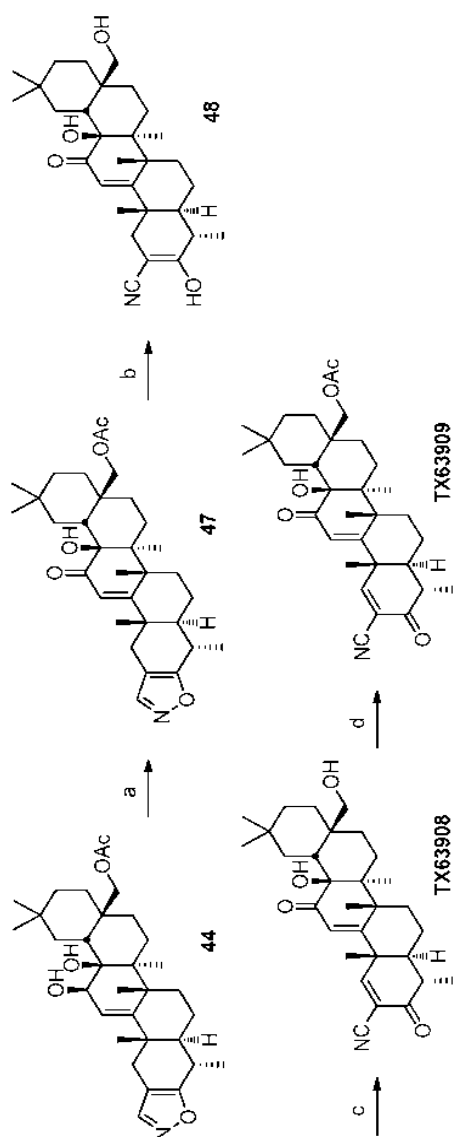
## Esquema 33



Reactivos y condiciones: a) CH<sub>2</sub>CHN<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>, MTBE, 0 °C, 15 min, 18%; b) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 2 h, 68%.

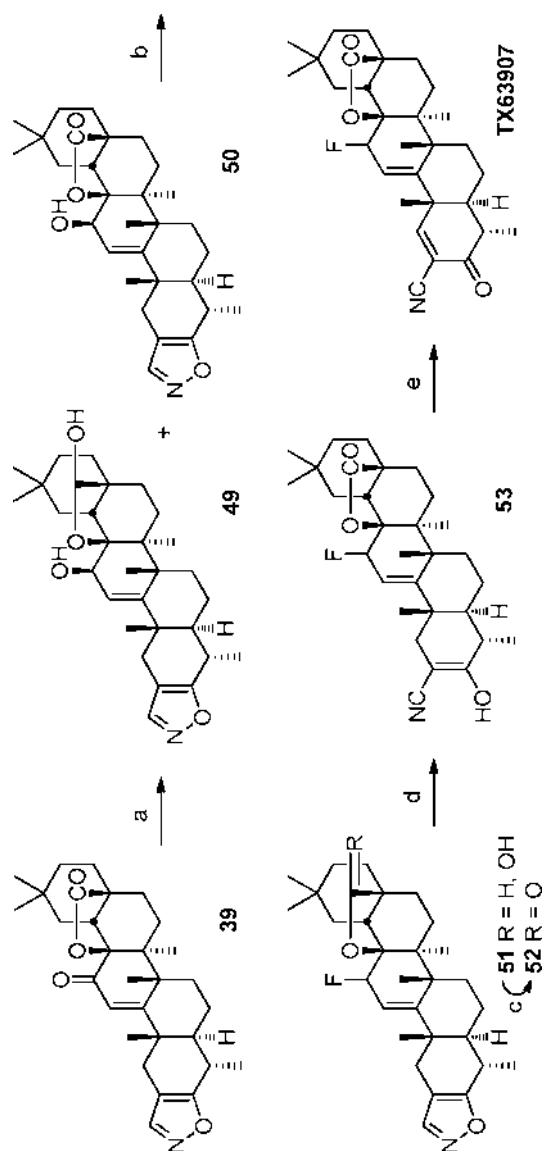


## Esquema 36



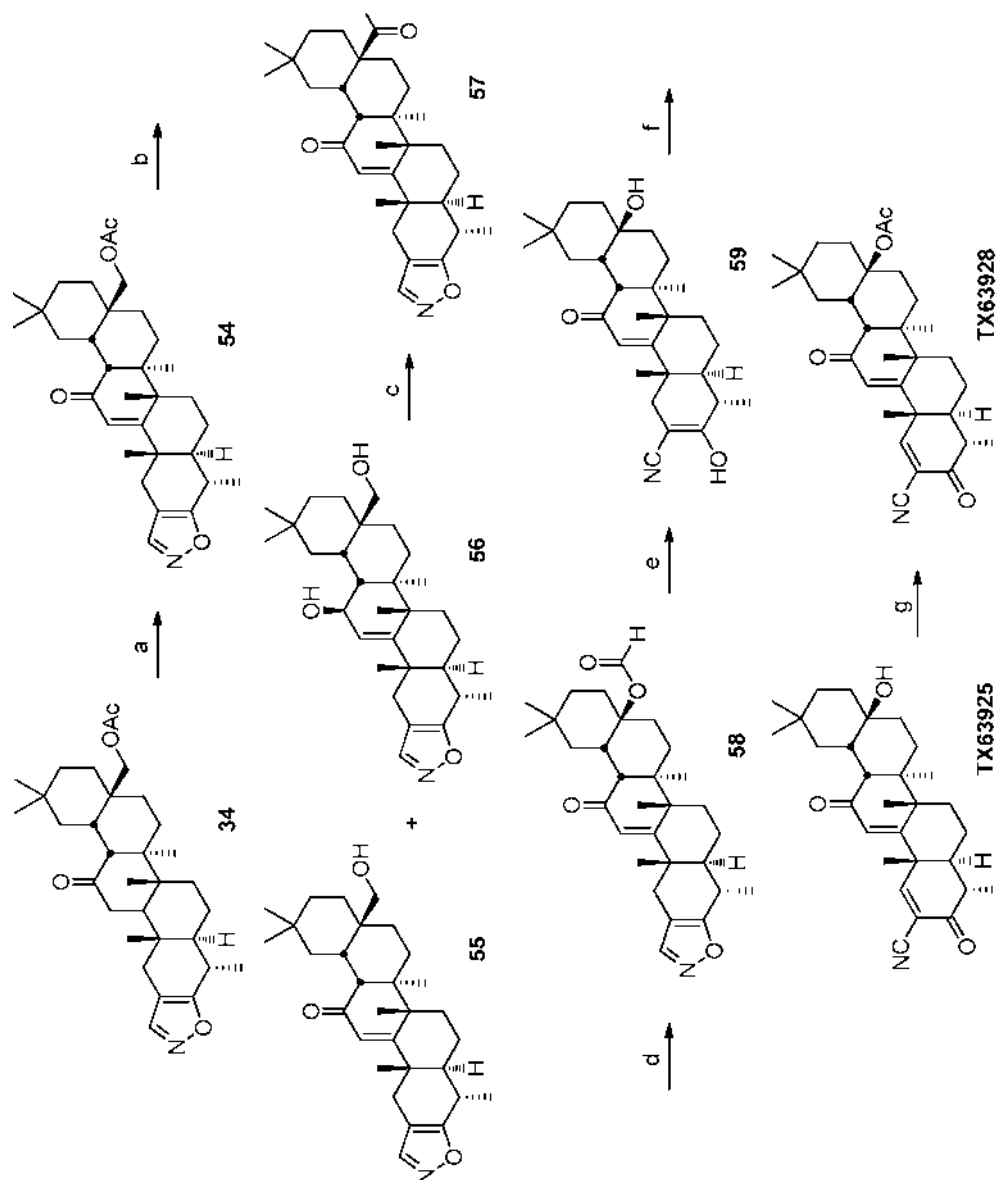
Reactivos y condiciones: a) NMO, TPAP, 4 Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 3 h, 72%; b) NaOMe, MeOH, 55 °C, 2 h, 89%; c) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 1.5 h, 86%; d) Ac<sub>2</sub>O, piridina, DMAP, temperatura ambiente, 30 min, 94%.

Esquema 37



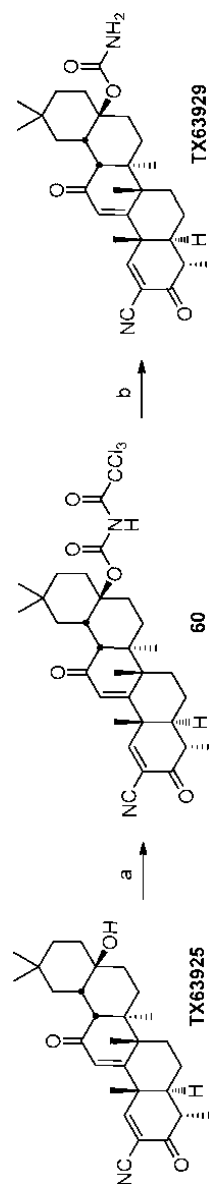
Reactivos y condiciones: a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, 72%; b) (i) DAST,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 20 min; (ii) gel de sílice; c) Reactivo de Jones, acetona,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min, 39% de 49 y 50; d) NaOMe, MeOH,  $55^\circ\text{C}$ , 2 h; e) (i) DBDMH, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h; (ii) Piridina,  $55^\circ\text{C}$ , 1.5 h, 81% de 52.

Esquema 38



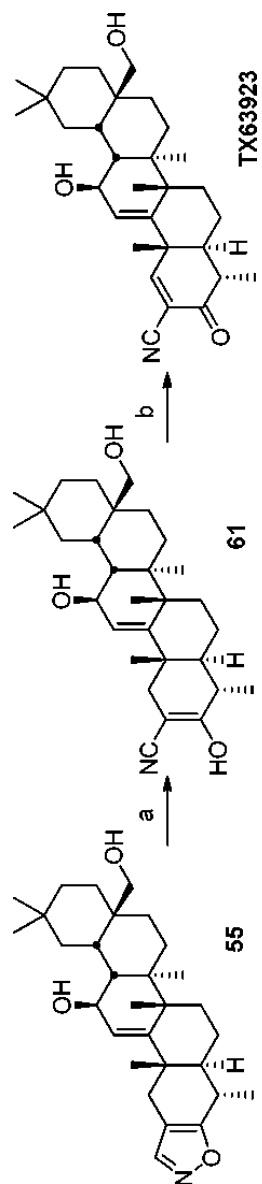
Reactivos y condiciones: a)  $\text{PyH}^+\text{Br}_3^-$ , MeCN, temperatura ambiente, 3 h, 66%; b)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, 46%; c)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 6 h, 85%; d)  $m\text{-CPBA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 10 min, 94%; e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min, 34%; f)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h, 46%; g)  $\text{NaOMe}$ , MeOH,  $55^\circ\text{C}$ , 1 h, 90%; h)  $\text{Piridina}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 3 h, 94%.

## Esquema 39



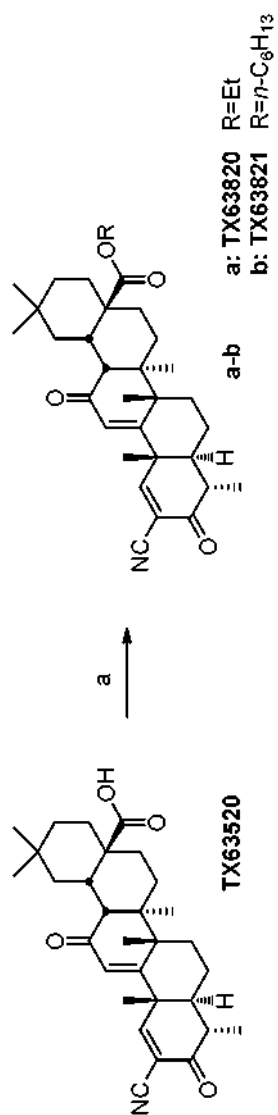
Reactivos y condiciones: a)  $\text{Cl}_3\text{CCONCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 2 h; b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, temperatura ambiente, 1 h, 61% para 2 etapas.

Esquema 40



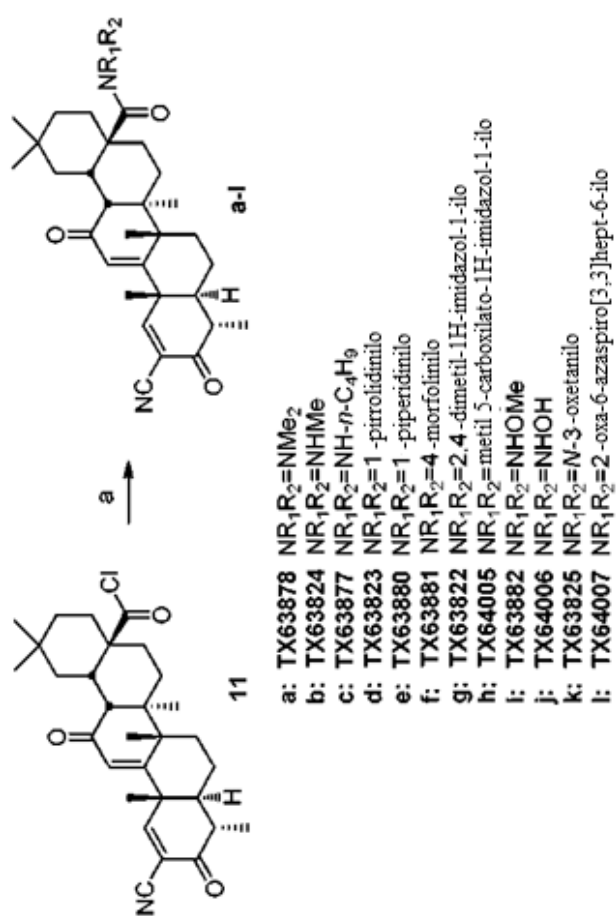
Reactivos y condiciones: a) NaOMe, MeOH, 55 °C, 1 h, 81%; b) (i) DBDMH, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) Piridina, 55 °C, 3 h, 80%.

## Esquema 41

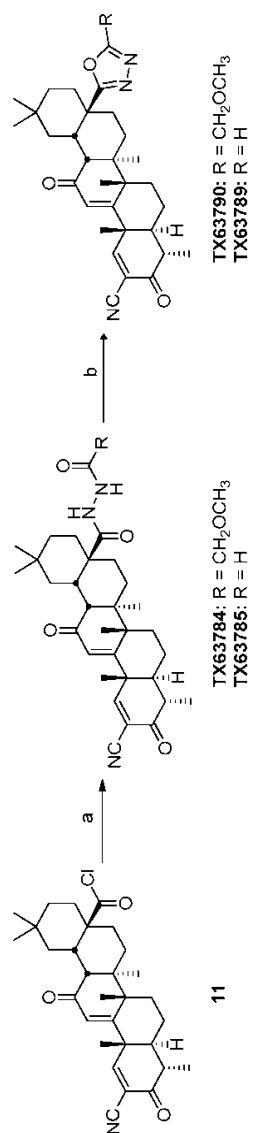


Reactivos y condiciones: a) yoduro de alquilo (RI), DBU, tolueno, TX63820: temperatura ambiente, 21 h, 18.4%; TX63821: temperatura ambiente, 18 h, después 80 °C, 2 h, 75%.

## Esquema 42



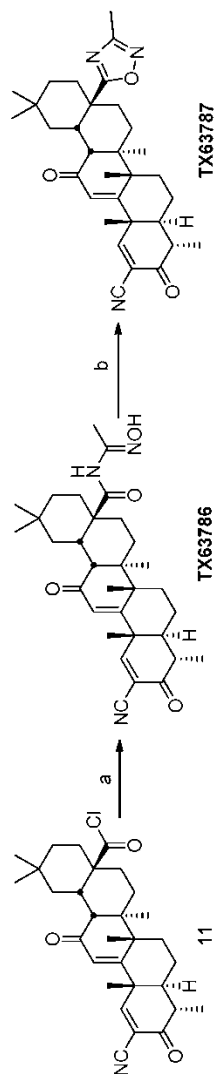
Reactivos y condiciones: a)  $(\text{COCl})_2$ , DMF (cat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 2 h; (b)  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ , condiciones de reacción: véase experimental para detalles.

**Esquema 43**

Reactivos y condiciones: a) H<sub>2</sub>NNHCOR, DCM, TEA, temperatura ambiente, TX63784: 72%, TX63785: 47%; b) TsOH-H<sub>2</sub>O, tolueno, reflujo, -H<sub>2</sub>O, TX63789: 34%, TX63790: 51%.

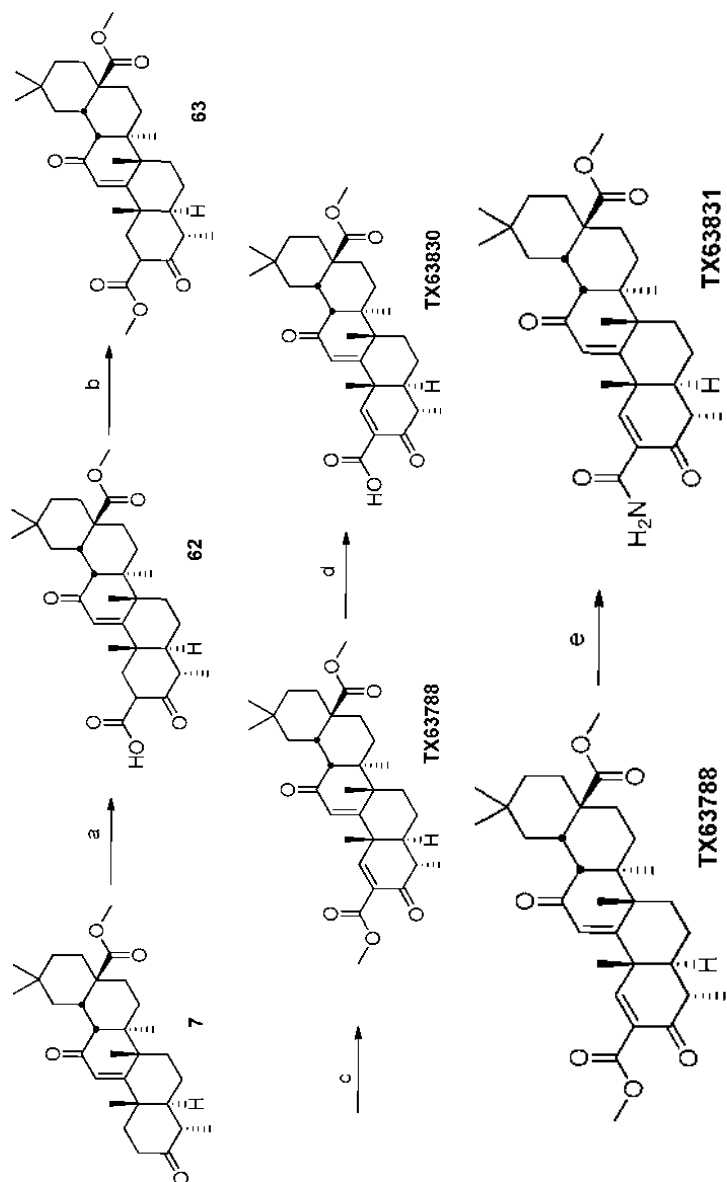
**Esquema 44**

Scheme 44

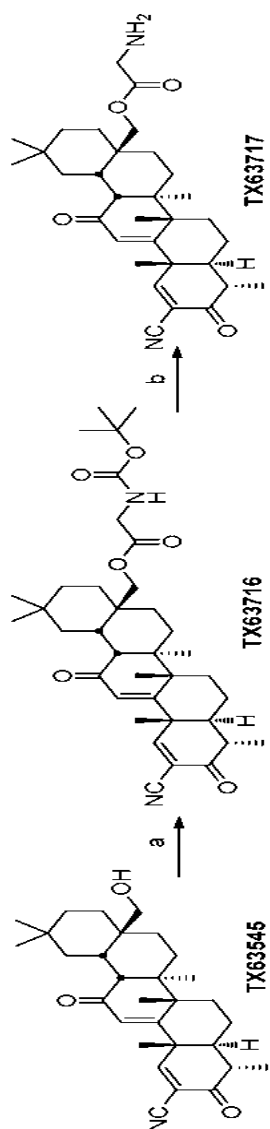


Reactivos y condiciones: a) Oxima de acetamida, DCM, TEA, temperatura ambiente, 61%; b) EtOAc, tolueno, 200 °C, microondas, 20 min, 24%.

Esquema 45

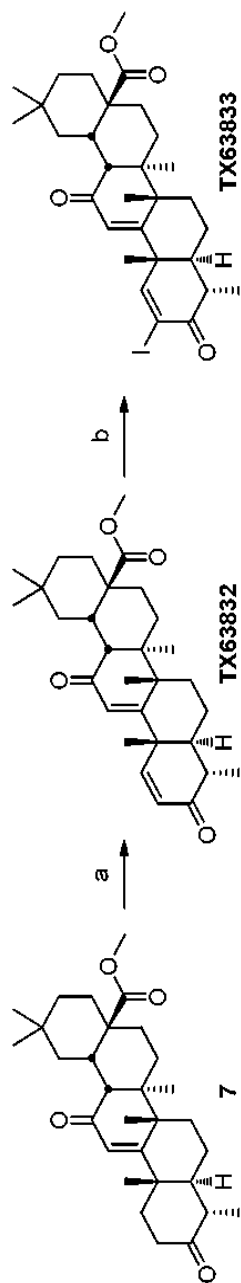


Reactivos y condiciones: a) MMC, DMF, 110 °C, burbujero de N<sub>2</sub>, 99%; b) TMSCHN<sub>2</sub>, THF, MeOH, 0 °C; c) (i) PhSeCl, piridina, DCM, 0 °C; (ii) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0 °C, 67%; d) KOH, H<sub>2</sub>O, MeOH, reflujo, 61%; e) NH<sub>3</sub>, MeOH, temperatura ambiente, 40%.

**Esquema 46**

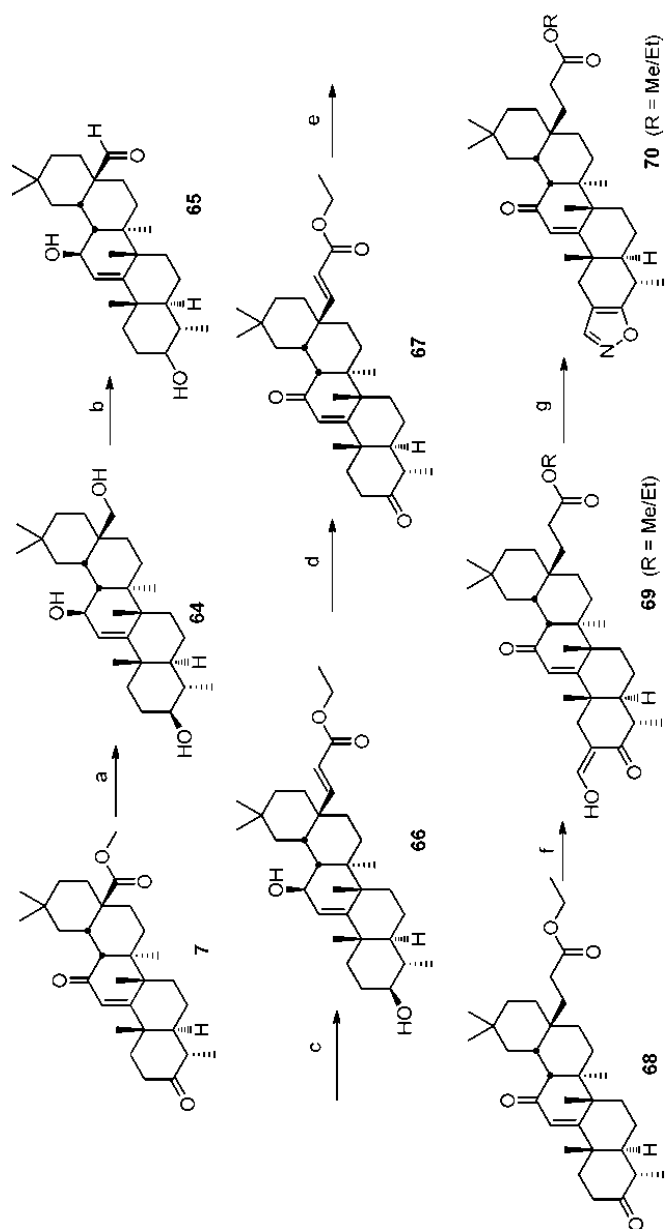
Reactivos y condiciones: a) N-Boc-Gly-OH, EDC, DMAP, DCM, temperatura ambiente, 85%; b) HCl, DCM, 1,4-dioxano, temperatura ambiente, 85%.

Esquema 47

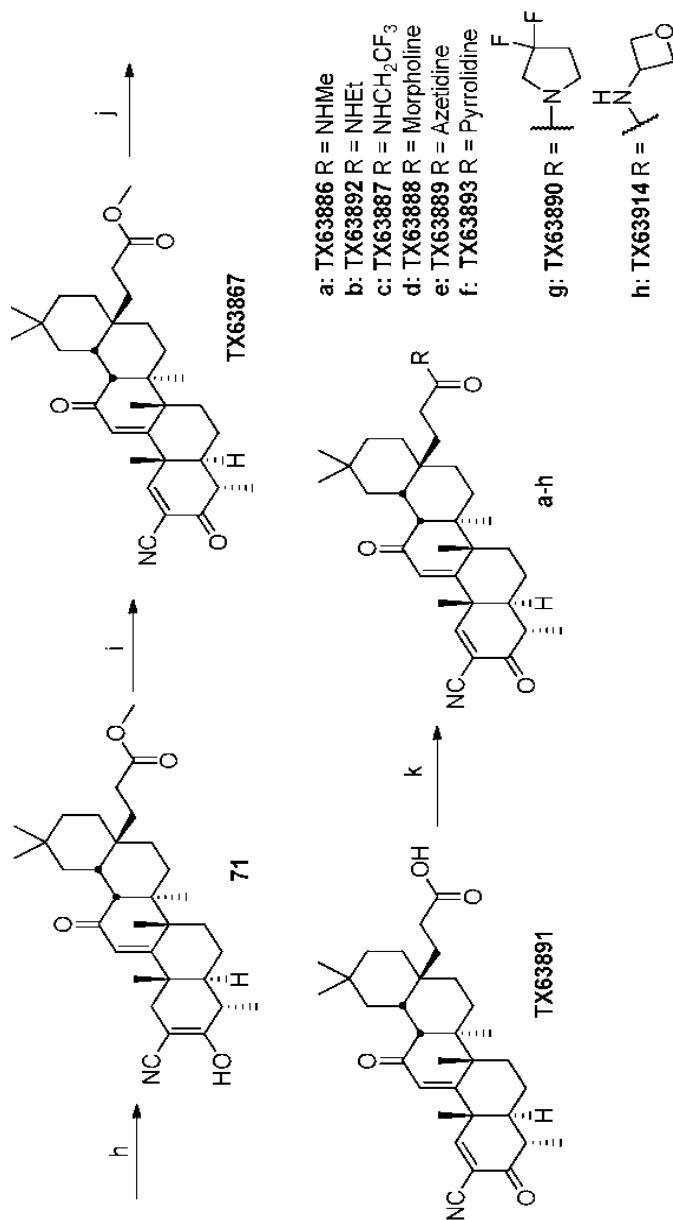


Reactivos y condiciones: a) (i) PhSeCl, EtOAc, temperatura ambiente a  $-20^{\circ}\text{C}$ ; (ii)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , THF, temperatura ambiente, 55%; b)  $\text{I}_2$ , piridina THF, reflujo, 60%.

Esquema 48 (a)

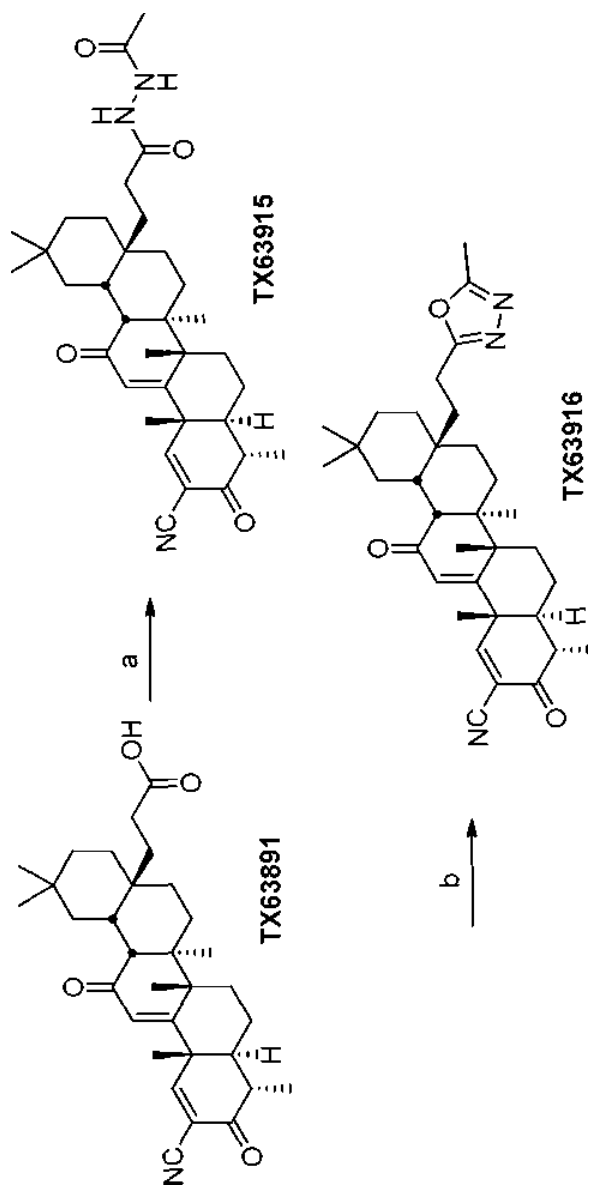


Esquema 48 (b)



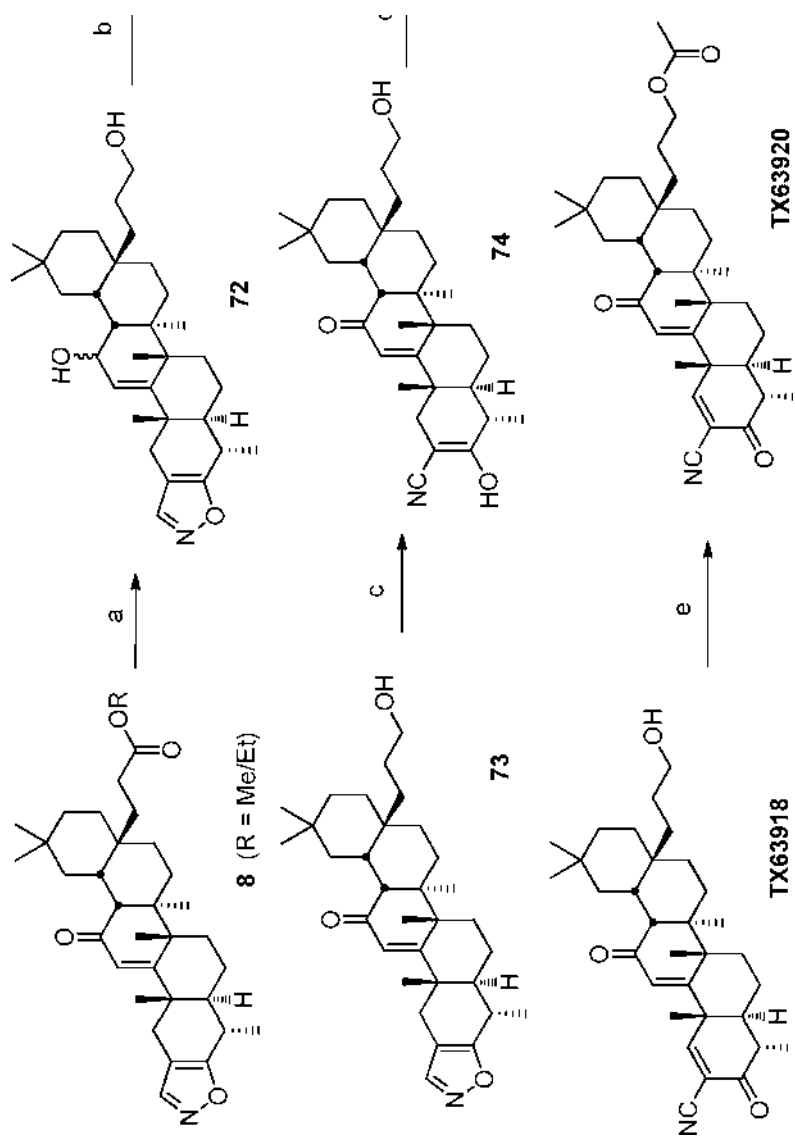
Reactivos y condiciones: a) LAH, THF, 0 °C a temperatura ambiente; b) TEMPO, PhI(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, temperatura ambiente, 27%; c) Fosfonoacetato de trietilo, NaH, 0 °C a temperatura ambiente, 67%; d) TP AP, NMO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 AMS, temperatura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

Esquema 49



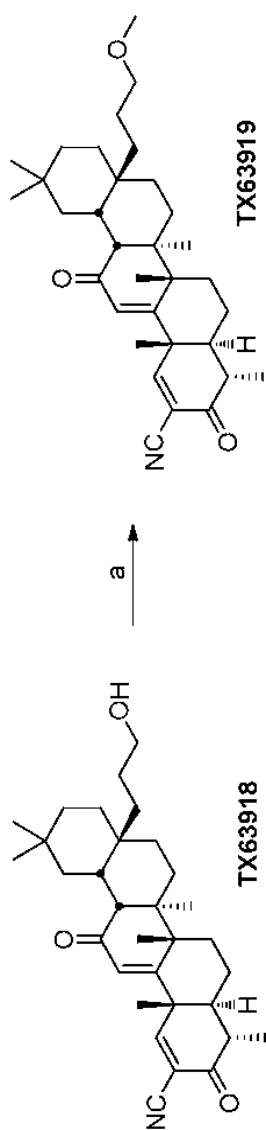
Reactivos y condiciones: a)  $\text{AcNHNH}_2$ , EDC, TEA, DMAP, DCM, temperatura ambiente, 74%; b)  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , tolueno, reflujo,  $-\text{H}_2\text{O}$ , 73%.

Esquema 50



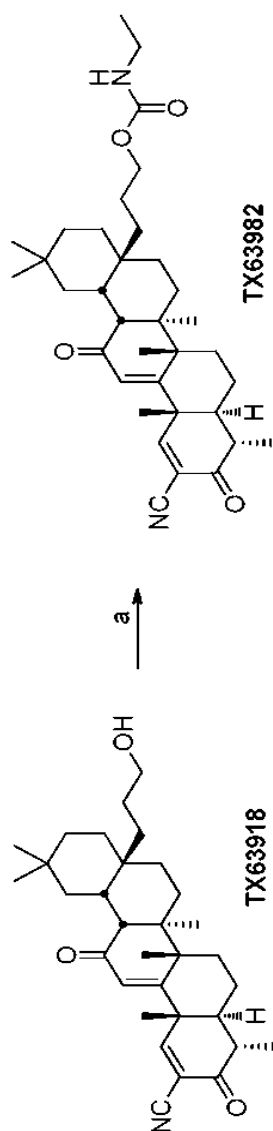
Reactivos y condiciones: a) DIBAL-H, THF, 0 ° C a temperatura ambiente; b) NBS, DME, H<sub>2</sub>O, temperatura ambiente, 81%; c) NaOMe, MeOH, temperatura ambiente, 67%; d) DBDMH, DMF, 0 ° C; después piridina, 55 ° C, 83%; e) Ac<sub>2</sub>O, TEA, DMAP, DCM, temperatura ambiente, 95%.

Esquema 51



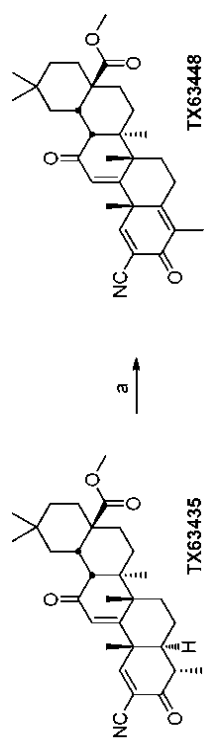
Reactivos y condiciones: a) MePTf, 2,6-tBu-4-Me-piridina, DCM, temperatura ambiente, 73%.

## Esquema 52



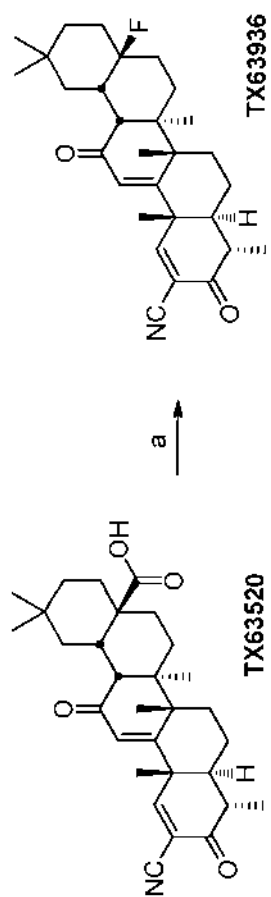
Reactivos y condiciones: a) EtNCO, tolueno, temperatura ambiente, 73%.

**Esquema 53**



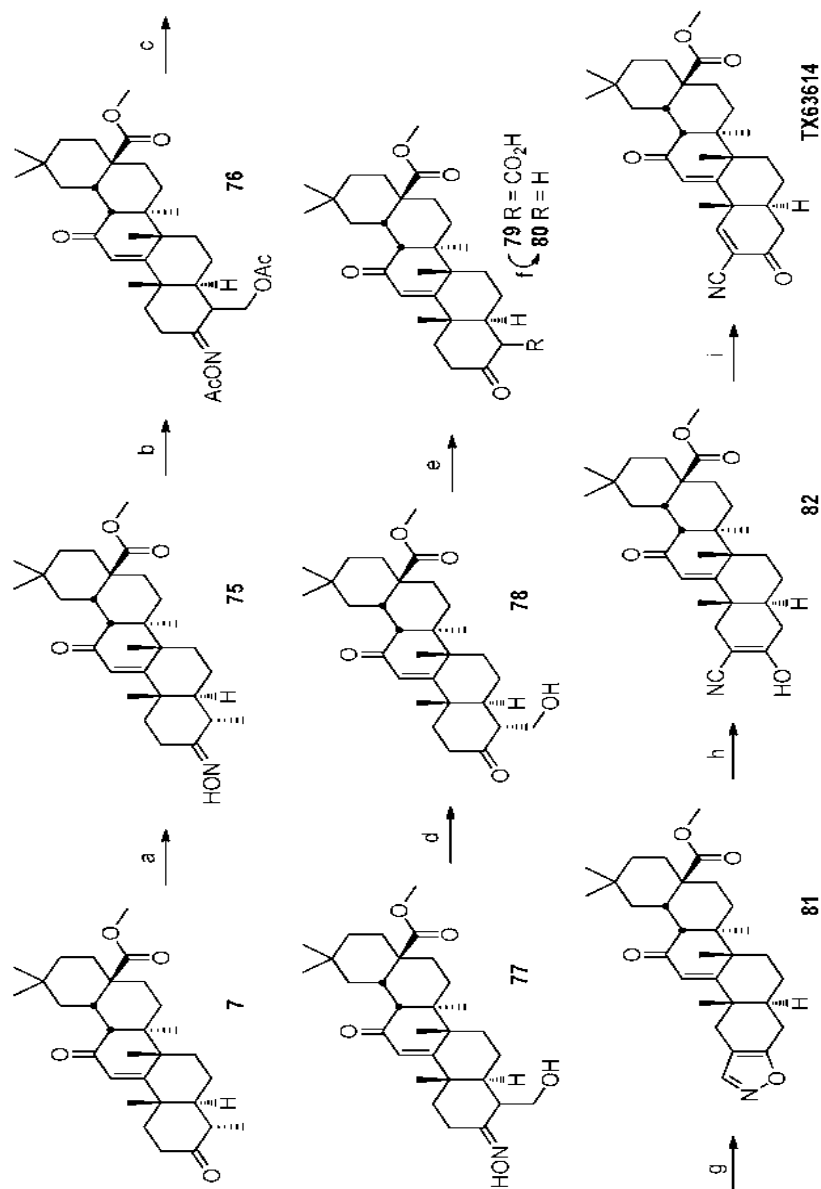
Reactivos y condiciones: a) SeO<sub>2</sub>, 1,4-dioxano, 12%.

Esquema 54



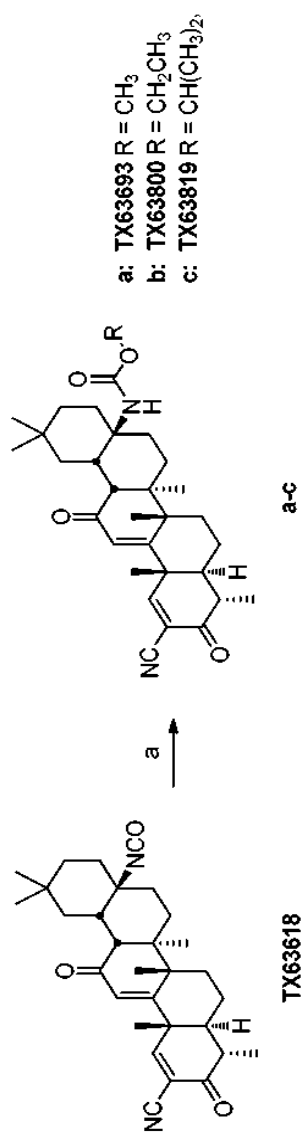
Reactivos y condiciones: a) XeF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 16 h, 9%.

Esquema 55



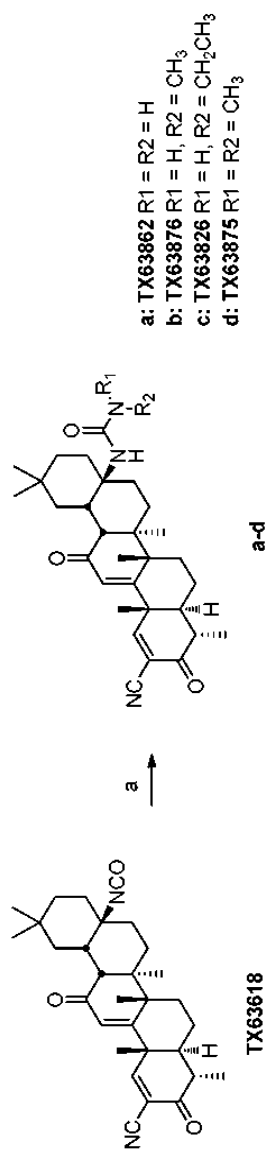
Reactivos y condiciones: a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaOAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 1,5 h; b)  $\text{AcOH}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , temperatura ambiente, 1 h; ii)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , 15 h, después  $80^\circ\text{C}$ , 6 h, 44% de **7**; c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ -temperatura ambiente, 1,5 h; d)  $\text{NaHSO}_3$ ,  $\text{ac. EtOH}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 4 h, 73% de **78**; e) Reactivo de Jones,  $0^\circ\text{C}$ ; f)  $80^\circ\text{C}$ , 2 h, después,  $120^\circ\text{C}$ , 30 min, vacío, 80% desde **81**; g) i)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $0^\circ\text{C}$ -temperatura ambiente, 5 h; ii)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{ac. EtOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 18 h, 45%; h)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $55^\circ\text{C}$ , 3,5 h, 51%; i)  $\text{DBDMH}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 1 h; Py,  $55^\circ\text{C}$ , 3 h, 81%.

Esquema 56



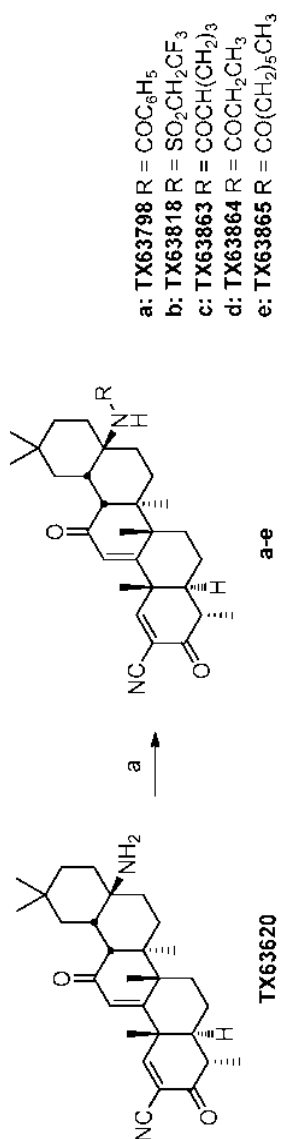
Reactivos y condiciones: a) ROH, Benceno, 85 °C, 20 h.

## Esquema 57



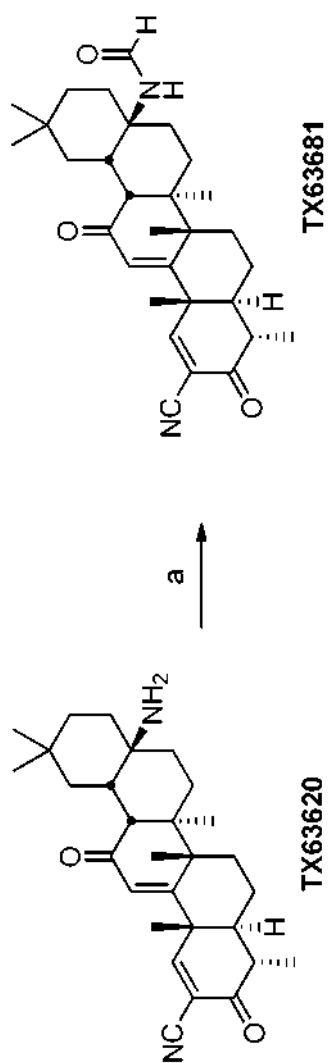
Reactivos y condiciones: a)  $R_1R_2NH$ , THF, 0 °C a temperatura ambiente, 2-20 h.

## Esquema 58

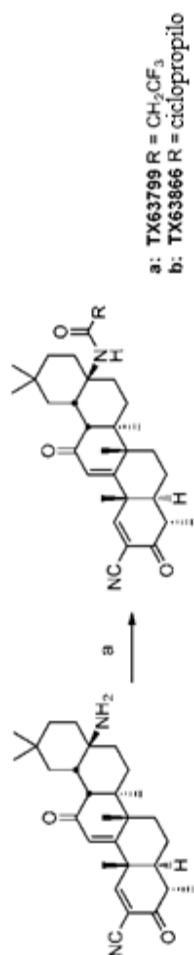


Reactivos y condiciones: a) RCl, TEA, DCM, 0 °C o temperatura ambiente, 1-2 h.

Esquema 59



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

**Esquema 60**

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

## Síntesis y caracterización de compuestos e intermedios

- Compuesto 2: El compuesto 1 (40 g, 83.0 mmol),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (13.33 g, 191.8 mmol),  $\text{NaOAc}$  (15.60 g, 190.2 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml) y  $\text{MeOH}$  (400 ml) se mezclaron en un matraz de 2 L. La mezcla de reacción heterogénea se agitó a 70 °C (temperatura del baño de aceite) durante 1.5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó en un rotavapor. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el producto bruto como un sólido de espuma blanca. El producto bruto se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la disolución se filtró a través de un lecho de 5.08 cm (2 pulgadas) de gel de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (1:1, 1 L). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron para dar la oxima 2 (43.44 g) en forma de un sólido de espuma blanca: m/z 498,3 (M+1).
- Compuesto 3: El Compuesto 2 (43.44 g, 87.22 mmol) obtenido anteriormente se disolvió en  $\text{AcOH}$  (217 mL) y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (217 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (42.13 g, 131 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.98 g, 4.37 mmol, 0.05 eq.). El matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió tolueno y la mayor parte del  $\text{AcOH}$  se eliminó mediante evaporación azeotrópica con tolueno en un rotavapor. El aceite rojo obtenido se vertió lentamente en una suspensión de  $\text{NaHCO}_3$  (150 g) en agua (500 mL). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{NaHCO}_3$  ac., se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) para dar el producto 3 (23.56 g, 47.5% de rendimiento de 1) como un sólido de espuma amarilla. El compuesto 3 es una mezcla 4.4:1 de diastereoisómeros C4: m/z 598.4 (M+1), 538.4 (M-OAc).
- Compuestos 4 y 5:  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27.38 g, 197.1 mmol) se añadió a una disolución del compuesto 3 (23.56 g, 39.4 mmol) en  $\text{MeOH}$  (390 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se eliminó en un rotavapor. El residuo se trató con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{HCl}$  12 N (33 mL, 396 mmol). Después la mezcla se agitó durante 5 min, se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) para dar el producto 4 (15.25 g, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo claro: m/z 514.1 (M+1). De la columna, también se obtiene el producto 5 (2.20 g, 11% de rendimiento) como una espuma amarilla: m/z 514.1 (M+1).
- Compuesto 6: El compuesto 4 (17.25 g, 33.6 mmol),  $\text{NaHSO}_3$  (12.21 g, 117.4 mmol),  $\text{EtOH}$  (135 mL) y agua (68 mL) se mezclaron, y se calentaron en un baño de aceite a 80 °C durante 3 h. Cantidad adicional de  $\text{NaHSO}_3$  (3.49 g, 33.6 mmol) se añadió, y la reacción se calentó durante 1 hora más. Después de eliminar el  $\text{EtOH}$  en un rotavapor, el residuo se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron para dar el producto bruto, que se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se filtró a través de una almohadilla de 2.54 cm (1 pulgada) de gel de sílice, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (1:1, 800 mL). El filtrado se concentró para dar el Compuesto 6 (14.20 g, rendimiento del 85%) como un sólido blanco: m/z 499.3 (M+1).
- Compuesto 7: El compuesto 6 (14.20 g, 28.5 mmol) se disolvió en xileno (600 mL) y se calentó a reflujo durante 28 horas. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó en un rotavapor para dar el producto bruto 7 en forma de un sólido amarillo. El bruto 7 se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) y  $\text{EtOH}$  (50 mL), y la disolución se evaporó en un rotavapor hasta que la mayor parte del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  fue eliminado. Se añadió una cantidad adicional de  $\text{EtOH}$  (25 mL). La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 10 minutos, después de lo cual, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con  $\text{EtOH}$  y se secó a vacío durante 16 horas para dar el compuesto 7 (11.40 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. El compuesto 7 es una mezcla 15:1 de los dos epímeros C4: m/z 469.3 (M+1).
- Compuesto 8: Se añadió  $\text{NaOMe}$  (29.40 mL, 128.6 mmol) a una disolución del compuesto 7 (4.02 g, 8.57 mmol) en THF (8.6 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción durante 10 min, se trató con  $\text{HCO}_2\text{Et}$  (20.70 mL, 257.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadieron MTBE (90 mL) y  $\text{HCl}$  12 N (11 mL). La mezcla se agitó durante 2 minutos y se repartió entre agua y  $\text{EtOAc}$ . El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto 8 como un sólido de espuma rosa: m/z 497.3 (M+1).
- Compuesto 9: El compuesto 8 obtenido anteriormente,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (900 mg, 12.9 mmol),  $\text{EtOH}$  (86 mL) y agua (8.6 mL) se mezclaron, y se calentaron a 55 °C durante 3 horas. Después, el  $\text{EtOH}$  se eliminó en un rotavapor, el residuo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. El producto bruto se trituró con  $\text{EtOH}$  (20 mL) a reflujo durante 20 minutos, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con  $\text{EtOH}$  y se secó a vacío durante 16 horas para dar el compuesto 9 (2.40 g, 57% de rendimiento a partir de 7) como un sólido blanco. Las aguas madres se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 25% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) para dar una segunda cosecha del producto 9 (820 mg, 19% de rendimiento de 7) como un sólido blanco. Compuesto 9: m/z 494.3 (M+1).
- Compuesto 10 (TX63778): Se añadió  $\text{NaOMe}$  (2.05 mL, 8.96 mmol) a una suspensión del compuesto 9 (3.195 g, 6.47 mmol) en  $\text{MeOH}$  (65 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2 horas, se enfrió

a temperatura ambiente. Se añadió MTBE y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto 10 en forma de un sólido blanquecino:  $m/z$  494.3 (M+1); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.82 (s, 1H), 3.72 (dd, 1H,  $J$  = 5.7, 13.6 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.91 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 2.68 (dd, 1H,  $J$  = 5.6, 13.1 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.01 (dd, 1H,  $J$  = 13.2, 13.4 Hz), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.13 (d, 3H,  $J$  = 6.4 Hz), 1.10-1.95 (m, 15H), 1.00 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Compuesto TX63435: Se añadió una disolución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (939 mg, 3.28 mmol) en DMF (10 mL) a una disolución del compuesto 10 obtenido anteriormente en DMF (25 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 hora, se añadió piridina (1.68 mL, 20.8 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3.5 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., disolución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac., y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en hexanos) para dar TX63435 (2.727 g, 85% de rendimiento a partir de 9) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.026 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J$  = 6.5 Hz), 1.20-1.95 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  492.3 (M+1).

Compuesto TX63520: Se añadió Lil (14.85 g, 110.8 mmol) a una disolución del compuesto 10 (2.727 g, 5.54 mmol) en DMF (40 mL) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se calentó a 150 °C con  $\text{N}_2$  burbujeado durante 4 horas, se enfrió y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl 1 N ac., y agua. Los lavados ac. se extrajeron de nuevo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac. y agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar TX63520 (1.700 g, rendimiento del 64%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.01-3.05 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (d, 3H)  $J$  = 6.8 Hz), 1.18-1.97 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H);  $m/z$  478.3 (M+1).

Compuesto TX63521: Se añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (0.35 mL, 4.13 mmol) y DMF (11 mL, 0.14 mmol) a una disolución de TX63520 (660 mg, 1.38 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró en un rotavapor. El residuo se evaporó junto con tolueno (3 X 10 mL) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El compuesto 11 se obtuvo como un sólido de espuma amarilla clara.

El cloruro de ácido 11 se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 mL), y se enfrió a 0 °C. Se añadió  $\text{EtNH}_2$  (disolución 2.0 M en THF, 2.07 mL, 4.14 mmol). Después de agitar la reacción a 0 °C durante 30 minutos, se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar TX63521 (704 mg, 100% de rendimiento) como un sólido blanco, que se contaminó con una pequeña cantidad de impurezas. El TX63521 obtenido se purificó adicionalmente mediante trituración con EtOH (5 mL) a 55 °C durante 10 min. Después de dejar reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó a vacío durante 16 h para dar TX63521 (504 mg) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.74 (t, 1H,  $J$  = 5.4 Hz), 3.30 (m, 2H), 3.06 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz), 2.84 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (d, 3H,  $J$  = 6.6 Hz), 1.14-1.96 (m, 15H), 1.12 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  505.3 (M+1).

Compuesto 12: Se añadió Lil (67.89 g, 506.6 mmol) a una disolución del compuesto 7 (11.88 g, 25.3 mmol) en DMF (180 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 150 °C con  $\text{N}_2$  burbujeado durante 7.5 h. Después de enfriar la reacción, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N ac., y agua. Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac. y agua, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron en un rotavapor hasta aproximadamente 40 mL. La mezcla heterogénea amarilla se sometió a reflujo durante 20 minutos, después de lo cual, se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 5 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc/hexano (1:1) y se secó a vacío durante 16 h para dar el compuesto 12 (9.15 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. Las aguas madres se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% de EtOAc en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar una segunda cosecha de compuesto 12 (1.65 g, 14% de rendimiento) como un sólido blanco. Compuesto 12:  $m/z$  455.3 (M+1).

Compuesto 13: Se añadió NaOMe (87 mL, 380.5 mmol) a una suspensión del compuesto 12 (11.54 g, 25.4 mmol) en  $\text{HCO}_2\text{Et}$  (61 mL, 758.4 mmol) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente MTBE (250 mL) y HCl 6 N ac. (67.6 mL, 405.6 mmol). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N ac., y agua, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron.

El residuo se mezcló con  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (2.66 g, 38.3 mmol), EtOH (250 mL) y agua (25 mL), y se calentó a 55 °C durante 3 h. Después el EtOH se eliminó en un rotavapor, el residuo se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar el producto bruto como un sólido de color rosa. El bruto 7 se trituró con EtOAc (25 mL) a reflujo durante 10 min, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc/hexano (1:1) y se secó a vacío durante 16 h para dar el compuesto 13 (9.70 g, 80% de rendimiento) como un sólido rosa claro:  $m/z$  480.3 (M+1).

Compuesto 14: Se añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (3.31 mL, 39.0 mmol) y DMF (0.10 mL, 1.29 mmol) a una disolución del compuesto 13 (6.25 g, 13.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (130 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró en un rotavapor. El residuo se evaporó junto con tolueno (3 X 50 mL) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El cloruro de ácido bruto se obtuvo como un sólido marrón claro.

- 5 El cloruro de ácido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (130 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió  $\text{EtNH}_2$  (disolución 2.0 M en THF, 19.5 mL, 39.0 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El producto bruto se disolvió en la cantidad mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió EtOH (10 mL). Después la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min para evaporar el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se dejó en reposo a 4 °C durante 16 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó a vacío durante 16 h para dar el compuesto 14 (5.66 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 507.3 (M+1).

- 10 Compuesto 15: Se añadió NaOMe (5.11 mL, 22.3 mmol) a una disolución del compuesto 14 (5.66 g, 11.2 mmol) en MeOH (112 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE (200 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., y agua. Los lavados acuosos se extrajeron de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar el producto bruto 15 como un sólido blanco. El bruto 15 se trituró con EtOAc (20 mL) a reflujo durante 5 min, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó a vacío durante 16 h para dar el compuesto 15 (5.22 g, rendimiento del 92%) como un sólido blanco. El compuesto 15 es una mezcla 1.75:1 de isómeros de enol y cetona en el anillo A: m/z 507.3 (M+1).

- 20 Compuestos TX63521 y TX63597: Se añadió una disolución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1.472 g, 5.15 mmol) en DMF (26 mL) a una disolución del compuesto 15 (5.218 g, 10.3 mmol) en DMF (25 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (2.50 mL, 31.0 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac.,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , ac y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con 1:1 EtOAc:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 mL). El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se trituró en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOH para dar TX63521 (4.37 g, 84% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 505.3 (M+1). Las aguas madres estaban concentradas. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% de EtOAc en (10:1 hexanos: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )) para dar una segunda cosecha de TX63521 (0.67 g, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. De las aguas madres, también se obtuvo el compuesto TX63597 (12 mg, 2% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 503.3 (M+1); RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.76 (t, 1H,  $J$  = 5.3 Hz), 3.33 (m, 2H), 3.13 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 2.94 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.15-1.85 (m, 11H), 1.15 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

- 25 Compuesto TX63522: Se añadió imidazol (75 mg, 1.10 mmol) a una disolución del compuesto 11 (184 mg, 0.37 mmol) en benceno (3.7 mL) a 10 °C. Después de agitar la reacción durante 40 minutos, se añadió una cantidad adicional de imidazol (25 mg, 0.37 mmol). Después de que la reacción se continuó agitando durante otros 30 minutos, se diluyó con EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% de EtOAc en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar TX63522 (150 mg, 77% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (d, 3H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.20-2.04 (m, 14H), 1.04 (s, 6H), 0.95 (s, 3H); m/z 528.3 (M+1).

- 30 Compuesto TX63523: Se añadió  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$  (359 mg, 3.62 mmol) a una disolución del compuesto 11 (600 mg, 1.21 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se trituró con EtOH a 55 °C durante 10 min. Después de dejar reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, el precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó a vacío durante 16 h para dar TX63523 (320 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco. Las aguas madres se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar una segunda cosecha de TX63523 (235 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. Compuesto TX63523: RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.99 (t, 1H,  $J$  = 6.6 Hz), 3.88-4.05 (m, 2H), 3.05 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 2.92 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, 3H,  $J$  = 6.0 Hz), 1.18-1.89 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 559.3 (M+1).

- 35 Compuesto 16: Se añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (2.10 mL, 24.8 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a una disolución del compuesto 13 (3.99 g, 8.32 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (83 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró en un rotavapor. El residuo se evaporó junto con tolueno (3 x 30 mL) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El cloruro de ácido bruto se obtuvo como un sólido marrón claro.

- 40 El cloruro de ácido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (83 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$  (1.90 mL, 24.9 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de

silíce, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 16 (3.95 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 561.3 (M+1).

Compuesto 17: Se añadió NaOMe (2.30 mL, 10.1 mmol) a una disolución del compuesto 16 (3.95 g, 7.04 mmol) en MeOH (70 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE (200 mL) y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., y agua. El extracto orgánico se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 60% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 17 (3.18 g, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 561.3 (M+1).

Compuesto TX63523: Se añadió una disolución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1.22 g, 4.27 mmol) en DMF (15 mL) a una disolución del compuesto 17 (4.80 g, 8.55 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C mediante una jeringa. La jeringa se enjuagó con DMF (8 mL) y se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (2.07 mL, 25.7 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, ac. y agua. El extracto orgánico se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto bruto TX63523 (4.70 g, 98% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. El compuesto bruto TX63523 se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y EtOH (15 mL). La disolución se evaporó en un rotavapor hasta que se eliminó la mayor parte del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo durante 20 min, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOH y se secó a vacío durante 16 h para dar el compuesto TX63523 (4.04 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 559.2 (M+1).

Compuesto 18: Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (2.0 M en THF, 0.30 mL, 0.60 mmol) a una disolución del compuesto 9 (100 mg, 0.20 mmol) en THF (4.0 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 4 horas, se añadió una cantidad adicional de LiAlH<sub>4</sub> (2.0 M en THF, 0.10 mL, 0.20 mmol). Después de agitar la reacción durante otras 2 horas, se detuvo mediante la adición de EtOH. Se añadió EtOAc, y la mezcla se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 80% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 18 (56 mg, 59% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 468.3 (M+1).

Compuesto 19: Se añadió NBS (30 mg, 0.17 mmol) a una disolución del compuesto 18 (53 mg, 0.11 mmol) en DME (1 mL) y agua (0.1 mL) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se protegía de la luz durante 25 minutos, se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 60% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 19 (50 mg, 94% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 466.3 (M+1).

Compuesto 20: Se añadió NaOMe (37 mL, 0.16 mmol) a una disolución del compuesto 19 (50 mg, 0.11 mmol) en MeOH (1.1 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 80% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto 20 (47 mg, 94% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: m/z 466.3 (M+1).

Compuesto TX63545: Se añadió una disolución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (14 mg, 0.049 mmol) en DMF (0.2 mL) a una disolución del compuesto 20 (46 mg, 0.099 mmol) en DMF (0.3 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (24 mL, 0.30 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N ac., disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 80% de EtOAc en hexanos) para dar TX63545 (37 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.63 (dd, 1H, J = 6.5, 10.8 Hz), 3.54 (dd, 1H, J = 4.6, 10.8 Hz), 2.97 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10-1.93 (m, 16H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 464.3 (M+1).

Compuesto TX63546: Se añadió Ac<sub>2</sub>O (11 mL, 0.12 mmol) a una disolución del compuesto TX63545 (10.7 mg, 0.023 mmol) y piridina (19 mL, 0.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.23 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl 1 N ac., y agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 80% de EtOAc en hexanos) para dar TX63546 (9 mg, 77% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.11 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.01 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.00 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.10-1.91 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 506.3 (M+1).

Los compuestos TX63555 y TX63556: TX63520 (65 mg, 0.14 mmol), IPh(OH)(OTs) (64 mg, 0.16 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.7 mL) se mezclaron y se calentaron a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% de EtOAc en hexanos) para dar TX63555

(34 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz),  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.22-1.93 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 6H);  $m/z$  476.2 (M+1).

De la columna, también se obtuvo TX63556 (24 mg, 37%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 2.97 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 2.49 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.22-2.02 (m, 14H), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.17 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H);  $m/z$  476.3 (M+1).

Compuesto TX63557: Se añadió  $\text{NH}_3$  (2.0 M en MeOH, 0.50 mL, 1.00 mmol) a una disolución del compuesto 11 (104 mg, 0.21 mmol) en THF (2.1 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 30 minutos, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar TX63557 (95 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.74 (bs, 1H), 5.31 (bs, 1H), 3.15 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.88 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.19-2.04 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  477.3 (M+1).

Compuesto TX63558: Se añadieron secuencialmente  $\text{Et}_3\text{N}$  (51 mL, 0.37 mmol) y TFAA (30 mL, 0.22 mmol) a una disolución de TX63557 (70 mg, 0.15 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% de EtOAc en hexanos) para dar TX63558 (51 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.29 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 1.18-2.08 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  459.2 (M+1).

Compuesto 21: Una mezcla del compuesto 11 (176 mg, 0.35 mmol) en éter (3.0 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente  $\text{Et}_3\text{N}$  (99 mL, 0.71 mmol) y  $\text{AcNHNH}_2$  (40 mg, 0.53 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual, se añadió una cantidad adicional de  $\text{AcNHNH}_2$  (40 mg, 0.53 mmol). Después de agitar durante otras 2 h, la mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con IN ac. HCl y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 21 (130 mg, 68% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca:  $m/z$  534.2 (M+1).

Compuesto TX63616: Una mezcla del compuesto 21 (28 mg, 0.052 mmol),  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 mg, 0.026 mmol) y tolueno (2 mL) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 2 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 65% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63616 (20 mg, 74% de rendimiento) como un sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.97 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 2.54 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.20-2.03 (m, 14H), 1.20 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H);  $m/z$  516.2 (M+1).

Compuesto 22: Se añadieron secuencialmente  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.44 mL, 3.16 mmol) y DPPA (103 mL, 0.48 mmol) a una disolución del compuesto TX63520 (76 mg, 0.16 mmol) en tolueno (1.6 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 4 h, el disolvente se eliminó por evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0 a 30% en hexanos) para dar la azida 22 (63 mg, 79%) como un sólido de espuma blanca:  $m/z$  503.2 (M+1).

Compuesto TX63618: Una disolución del compuesto 22 (63 mg, 0.13 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 3% de EtOAc en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto TX63618 (54 mg, 91%) como un sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.30 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.15-2.14 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H);  $m/z$  475.2 (M+1).

Compuesto TX63620: Se añadió HCl 12 N ac., (0.5 mL, 6.00 mmol) a una disolución del compuesto TX63618 (49 mg, 0.10 mmol) en MeCN (0.5 mL) a 0 °C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 10% ac. NaOH (2.4 mL, 6.00 mmol). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto TX63620 (45 mg, 97% de rendimiento) como una sólido de espuma blanquecina: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.65 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 2.50 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.00 (s, 6H), 0.98-2.14 (m, 15 H), 0.90 (s, 3H);  $m/z$  449.2 (M+1).

Compuesto TX63621: Se añadieron secuencialmente  $\text{Et}_3\text{N}$  (59 mL, 0.42 mmol) y  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  (5 mL, 0.064 mmol) a una disolución del compuesto TX63620 (19 mg, 0.042 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.42 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 70% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63621 (8 mg, 36%) como sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.22 (d, 1H,  $J =$

4.4 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95-2.18 (m, 15H), 0.93 (s, 3H);  $m/z$  432.2 (M-MeSO<sub>2</sub>).

Compuesto TX63622: Se añadieron secuencialmente Et<sub>3</sub>N (18 mL, 0.13 mmol) y AcCl (6 mL, 0.085 mmol) a una disolución del compuesto TX63620 (19 mg, 0.042 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.42 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 70% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63622 (20 mg, 96%) sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.10 (d, 1H,  $J = 4.7$  Hz), 2.60 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz), 1.15-2.15 (m, 14H), 1.04 (s, 6H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  491.2 (M+1).

Compuesto TX63682: TX63620: (77 mg, 0.17 mmol), CH<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H (22.7 mg, 0.21 mmol) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Se añadieron DCC (53 mg, 0.26 mmol) y DMAP (8.4 mg, 0.069 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar TX63682 (75 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.02 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 2.79 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.78 (t, 3H,  $J = 19.3$  Hz), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz), 1.17-2.35 (m, 15 H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $m/z = 541.3$  (M+1).

Compuesto TX63984: Se añadió Pd/C al 10% (30 mg) a una disolución de TX63682 (100 mg, 0.18 mmol) en EtOAc (2 mL). Después de que la mezcla se hidrogenó (globo) durante 2 horas a temperatura ambiente, el catalizador se eliminó por filtración a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar TX63984 (85 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco: 3:1 mezcla de isómeros cetona:enol,  $m/z = 543.3$  (M+1); isómero cetona: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.89 (s ancho, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.72 (dd, 1H,  $J = 5.8, 13.6$  Hz), 2.97 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 2.74 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H,  $J = 5.9, 13.2$  Hz), 2.46 (m, 1H), 1.76 (t, 3H,  $J = 19.3$  Hz), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.12 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.10-2.15 (m, 16H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

Compuesto 24: Se añadió TMSCHN<sub>2</sub> (disolución 2.0 M en éter, 10.60 mL, 21.20 mmol) a una mezcla del compuesto 23 (10.00 g, 21.16 mmol) en tolueno (150 mL) y MeOH (50 mL) a 0 °C. Después de que la mezcla de reacción heterogénea se agitó a 0-10 °C durante 1 h, se añadió una cantidad adicional de TMSCHN<sub>2</sub> (disolución 2.0 M en éter, 5.30 mL, 10.60 mmol). Después de 1 h más, la reacción se detuvo con AcOH. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó con EtOH para dar el compuesto 24 (5.20 g, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. Las aguas madres se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0 a 70% en hexanos) para dar una segunda cosecha del compuesto 24 (4.60 g, 45% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  487.3 (M+1), 451.4.

Compuesto 25: Se añadió gota a gota DMSO (6.75 mL, 95.03 mmol) a una disolución de cloruro de oxalilo (4.02 mL, 47.51 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, el compuesto 24 (4.63 g, 9.51 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) se añadió a -78 °C. Después de agitar durante 1 h, la reacción se trató con Et<sub>3</sub>N (26.5 mL, 190.2 mmol), y continuó la agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto 25:  $m/z = 483.3$  (M+1). El compuesto 25 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 26: Se añadió NaOMe (3.30 mL, 14.43 mmol) a una mezcla del compuesto 25 en MeOH (95 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron MTBE y HCl 6 N ac. (2.50 mL, 15.00 mmol). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El lavado acuoso se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y EtOH (30 mL). La disolución se evaporó en un rotavapor para eliminar el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de dejar reposar la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 60 h, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOH para dar el compuesto 26 (3.29 g, 76% de rendimiento a partir de 24) como un sólido blanco:  $m/z = 455.3$  (M+1).

Compuesto 27: Se añadió NaOMe (24.80 mL, 108.5 mmoles) a una mezcla del compuesto 26 (3.29 g, 7.24 mmoles) y HCO<sub>2</sub>Et (17.4 mL, 216.3 mmoles) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió THF (5 mL). Después de otras 2 h, se añadió nuevamente THF (5 mL) y la reacción se agitó durante otras 3 h. La reacción se enfrió a 0 °C. Se añadieron MTBE y HCl 6 N (19 mL, 114 mmol). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se mezcló con NH<sub>2</sub>OH-HCl (760 mg, 10.94 mmol), EtOH (162 mL) y agua (8 mL), y la reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. Después de eliminar el EtOH en un rotavapor, el residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto bruto se trituró con MeOH (10 mL) a reflujo durante 10 minutos, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó a vacío durante 16 h para dar el compuesto 27 (2.87 g, 83% de rendimiento) como un sólido blanquecino:  $m/z$  480.3 (M+1).

Compuesto 28: Se añadió  $\text{AcO}_2\text{H}$  (39% en  $\text{AcOH}$ , 410 mL, 3.15 mmol) a una disolución del compuesto 27 (1.00 g, 2.08 mmol) en  $\text{AcOH}$  (10.4 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar a 55 °C durante 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una disolución  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac. El producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac., y  $\text{NaHCO}_3$  ac., se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25% en hexanos) para dar el compuesto 28 (825 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 496.3$  (M+1).

Compuesto 29: Se añadió NaOMe (570 mL, 2.49 mmol) a una mezcla del compuesto 28 (823 mg, 1.67 mmol) y MeOH (17 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar el compuesto 29 como un sólido blanco:  $m/z = 496.3$  (M+1). El compuesto 29 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto TX63749: Se añadió una disolución de DBDMH (236 mg, 0.83 mmol) en DMF (4 mL) a una disolución de cianocetona 29 en DMF (4.25 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (0.40 mL, 4.96 mmol). Después de que la reacción se calentó a 55 °C durante 3 h, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac.,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se trituró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  para dar el compuesto TX63749 (744 mg, rendimiento del 90% a partir de 28) como un sólido blanco:  $m/z$  494.3 (M+1), 434.3 (M-CO<sub>2</sub>Me); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.68 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 2.48 (dd, 1H,  $J = 4.4$ , 16.3 Hz), 2.33-2.46 (m, 2H), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.14 (s, 3H), 1.09-2.00 (m, 16H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Compuesto TX63797: Se añadió LiBr (1.20 g, 13.82 mmol) a una mezcla de TX63749 (684 mg, 1.39 mmol), NaOAc (280 mg, 3.41 mmol) y DMAc (14 mL) a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se calentó a 150 °C con  $\text{N}_2$  burbujeado durante 6 h. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac., y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30% en hexanos y después, MeOH al 0-5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto TX63797 (404 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 480.3$  (M+1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.76 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 2.51 (dd, 1H,  $J = 4.5$ , 16.4 Hz), 2.35-2.47 (m, 2H), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.15-2.05 (m, 16H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

Compuesto 30: Se añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (0.22 mL, 2.60 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a una disolución de TX63797 (407 mg, 0.85 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró en un rotavapor. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 mL) para eliminar el cloruro de oxalilo residual. El compuesto 30 (490 mg) se obtuvo en forma de un sólido de espuma amarilla clara. El compuesto 30 se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional.

Compuesto TX63680: Se añadió  $\text{EtNH}_2$  (disolución 2.0 M en THF, mL, mmol) a una disolución del compuesto 30 (mg, mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la reacción se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% de EtOAc en hexanos) para dar TX63680 (18 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 507.3$  (M+1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 5.66 (t, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 3.33 (m, 2H), 2.87 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 2.75 (m, 1H), 2.50 (dd, 1H,  $J = 4.5$ , 16.2 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 3H), 1.72-1.84 (m, 3H), 1.14-1.65 (m, 13H), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Compuesto 31: Se añadió NaOMe (71 mL, 0.31 mmol) a una mezcla del compuesto 27 (100 mg, 0.21 mmol) y MeOH (2.1 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 10 minutos, se añadió THF (0.4 mL). La reacción se calentó durante otras 2 h, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 31 (95 mg, 95% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 480.3$  (M+1).

Compuestos TX63779 y TX63795: Se añadió DDQ (47 mg, 0.21 mmol) a una disolución del compuesto 31 (95 mg, 19.8 mmol) en benceno (2 mL) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se calentó a reflujo durante 20 min, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. hasta que la fase orgánica era casi incolora. El extracto orgánico se separó, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se filtró a través de una capa de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc/hexanos (1/1). El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) y se trató con  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.1 mL, 1.06 mmol), piridina (0.2 mL, 2.48 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac.,  $\text{NaHCO}_3$  ac., y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25% en hexanos) para dar el compuesto TX63779 (26 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 478.3$  (M+1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (s, 1H), 5.36 (t, 1H,  $J = 3.4$  Hz), 3.64 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.87-2.18 (m, 4H), 1.07-1.75 (m, 14H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.14 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

De la columna, también se obtiene el compuesto TX63795 (44 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 522.3$  ( $M+1$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.33 (t, 1H,  $J = 3.4$  Hz), 3.63 (s, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.86-2.08 (m, 4H), 1.00-1.74 (m, 18H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

- 5 Compuesto TX63807: Se añadió  $CF_3CH_2NH_2$  (19 mL, 0.24 mmol) a una disolución del compuesto 30 (40 mg, 0.08 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (0.80 mL) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 15% de EtOAc en  $CH_2Cl_2$ ) para dar TX63807 (28 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 561.3$  ( $M+1$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 5.93 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 4.08 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.84 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 2.78 (m, 1H), 2.49 (dd, 1H,  $J = 4.6$ , 16.3 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.11 (ddd, 1H,  $J = 4.0$ , 14.2, 14.2 Hz), 1.98 (m, 2H), 1.22-1.85 (m, 13H), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

- 15 Compuesto TX63811: Se añadió imidazol (16 mg, 0.24 mmol) a una disolución del compuesto 30 (40 mg, 0.08 mmol) en benceno (0.80 mL) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0% a 65% en hexanos) para dar TX63811 (34 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 530.3$  ( $M+1$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.95 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 2.51 (dd, 1H,  $J = 4.6$ , 16.4 Hz), 2.34-2.47 (m, 2H), 2.26 (ddd, 1H,  $J = 3.6$ , 14.3, 14.3 Hz), 2.10 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.72-1.92 (m, 3H), 1.30-1.62 (m, 8H), 1.19 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

- 20 Compuesto TX63812: Se añadió morfolina (27  $\mu$ L, 0.25 mmol) a una disolución del compuesto 30 (40 mg, 0.08 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (0.80 mL) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0% a 60% en hexanos) para dar TX63812 (30 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 549.3$  ( $M+1$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 3.61-3.77 (m, 8H), 3.16 (bs, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.34-2.50 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 3H), 1.12-1.85 (m, 13H), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

- 25 Compuesto TX63814: Se añadieron secuencialmente  $Et_3N$  (56  $\mu$ L, 0.40 mmol) y  $NH_2OH \cdot HCl$  (21 mg, 0.30 mmol) a una disolución del compuesto 30 (50 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) y agua (0.1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc con 0% a 100% en hexanos) para dar TX63814 que estaba contaminado con algunas impurezas. El compuesto se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 5% de MeOH en  $CH_2Cl_2$ ) para dar TX63814 (24 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 495.2$  ( $M+1$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (bs, 1H), 2.79 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 2.75 (m, 1H), 2.52 (dd, 1H,  $J = 4.5$ , 16.4 Hz), 2.35-2.48 (m, 2H), 1.72-2.14 (m, 6H), 1.21-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

- 35 Compuesto TX63815: Se añadieron secuencialmente  $Et_3N$  (56  $\mu$ L, 0.40 mmol) y  $NH_2OMe \cdot HCl$  (25 mg, 0.30 mmol) a una disolución del compuesto 30 (50 mg, 0.10 mmol) en THF (1 mL) y agua (0.1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 1 h, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 65% de EtOAc en hexanos) para dar TX63815 (31 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 509.3$  ( $M+1$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.87 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 2.73 (m, 1H), 2.35-2.53 (m, 3H), 1.75-2.10 (m, 6H), 1.22-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

- 45 Compuesto TX63816: Se añadió  $NH_3$  (2.0 M en MeOH, 0.45 mL, 0.90 mmol) a una disolución del compuesto 30 (150 mg, 0.30 mmol) en MTBE (3 mL) y  $CH_2Cl_2$  (3 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a 0°C y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua, HCl 1 N ac., y agua. El extracto orgánico se secó con  $MgSO_4$  y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar TX63816 (120 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 479.3$  ( $M+1$ ); RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 5.64 (bs, 1H), 5.30 (bs, 1H), 2.91 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 2.72 (m, 1H), 2.35-2.53 (m, 3H), 1.76-2.10 (m, 6H), 1.22-1.63 (m, 10H), 1.21 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

- 55 Compuesto TX63817: Se añadieron secuencialmente  $Et_3N$  (65  $\mu$ L, 0.47 mmol) y TFAA (39  $\mu$ L, 0.28 mmol) a una disolución de TX63816 (90 mg, 0.19 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (1.9 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se añadió  $NaHCO_3$  ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $MgSO_4$  y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% de EtOAc en hexanos) para dar TX63817 (65 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z = 461.3$  ( $M+1$ ); RMN  $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 3.05 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 2.42-2.59 (m, 4H), 1.98-2.21 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.15-1.32 (m, 4H), 1.22 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

Compuesto TX63842: Una mezcla de DBU (14  $\mu$ L, 0.09 mmol), EtI (6.7  $\mu$ L, 0.08 mmol), compuesto TX63797 (40 mg,

0.083 mmol) y tolueno (0.83 mL) se calentó a 50°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc de 0% a 25% en hexanos) para dar TX63842 (26 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  = 508.4 (M+1), 434.2 (M-CO<sub>2</sub>Et); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.72 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz), 2.49 (dd, 1H,  $J$  = 4.7, 16.3 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H,  $J$  = 13.5, 16.0 Hz), 1.99 (dd, 1H,  $J$  = 4.5, 13.4 Hz), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 1.40-1.72 (m, 7H), 1.33 (ddd, 1H,  $J$  = 4.4, 13.9, 13.9 Hz), 1.26 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.20 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.10-1.26 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

Compuesto TX63843: Se añadió *n*-BuNH<sub>2</sub> (30 µL, 0.30 mmol) a una disolución del compuesto 30 (50 mg, 0.10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 30 minutos, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% de EtOAc en hexanos) para dar TX63843 (37 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  = 535.3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.4 (s, 1H), 5.65 (t, 1H,  $J$  = 5.7 Hz), 3.25 (m, 2H), 2.86 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.48 (dd, 1H,  $J$  = 4.6, 16.3 Hz), 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H,  $J$  = 13.6, 16.2 Hz), 1.92-2.08 (m, 3H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.20 (d, 3H,  $J$  = 6.8 Hz), 1.15 (s, 3H), 1.10-1.62 (m, 14H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (t, 3H,  $J$  = 7.4 Hz), 0.92 (s, 3H).

Compuesto 32: Se añadió DIBAL-H (disolución 1,0 M en tolueno, 7.3 mL, 7.30 mmol) a una disolución del compuesto 27 (1.00 g, 2.08 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 2 h, se añadieron secuencialmente agua (1 mL) y HCl 1 N ac. (50 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 32 (0.90 g, 96% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  = 452.3 (M+1).

Compuesto 33: Se añadieron Ac<sub>2</sub>O (0.8 mL, 8.47 mmol) y DMAP (10 mg, 0.08 mmol) a una disolución del compuesto 32 (400 mg, 0.88 mmol) en piridina (1.6 mL) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl 1N ac., NaHCO<sub>3</sub> ac., agua, y se secó con MgSO<sub>4</sub>. La disolución se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró para dar el compuesto 33 (420 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  = 494.3 (M+1).

Compuesto 34: Se añadió AcO<sub>2</sub>H (39% en AcOH, 210 µL, 1.62 mmol) a una disolución del compuesto 33 (533 mg, 1.08 mmol) en AcOH (5.4 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar a 55 °C durante 7 h, se añadió una cantidad adicional de AcO<sub>2</sub>H (39% en AcOH, 100 µL, 0.77 mmol). Después de otras 13 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac., y NaHCO<sub>3</sub> ac., se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 34 (440 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  = 510.3 (M+1).

Compuesto 35: Se añadió NaOMe (0.35 µL, 1.53 mmol) a una mezcla del compuesto 34 (315 mg, 0.62 mmol) y MeOH (6 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar a 55 °C durante 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-70% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 35 (290 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  = 468.3 (M+1).

Compuesto TX63839: Se añadió una disolución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (81 mg, 0.28 mmol) en DMF (1.5 mL) a una disolución del compuesto 35 (290 mg, 0.62 mmol) en DMF (1.5 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (200 µL, 2.48 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante otras 1.5 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac., y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 65% de EtOAc en hexanos) para dar TX63839 (235 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  = 466.3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 3.51 (d, 2H,  $J$  = 6.0 Hz), 2.71 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz), 2.52 (dd, 1H,  $J$  = 4.6, 16.6 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.39 (dd, 1H,  $J$  = 13.5, 16.4 Hz), 2.21 (m, 1H), 2.03 (dd, 1H,  $J$  = 4.7, 13.6 Hz), 1.43-1.90 (m, 8H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz), 1.22-1.34 (m, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Compuesto TX63840: Se añadieron AC<sub>2</sub>O (50 µL, 0.47 mmol) y la cantidad catalítica de DMAP a una disolución de compuesto TX63839 (25 mg, 0.05 mmol) y piridina (0.2 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl 1N ac., NaHCO<sub>3</sub> ac., agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar TX63840 (28 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco:  $m/z$  = 508.3 (M+1), 448.2 (M-OAc); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (s, 1H), 4.13 (d, 1H,  $J$  = 11.1 Hz), 3.88 (d, 1H,  $J$  = 11.1 Hz), 2.79 (d, 1H,  $J$  = 4.3 Hz), 2.51 (dd, 1H,  $J$  = 4.6, 16.5 Hz), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (dd, 1H,  $J$  = 4.7, 13.3 Hz), 1.94 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 4H), 1.43-1.64 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.21 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz), 1.18-1.33

(m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Compuesto TX63841: Se añadió TFAA (26  $\mu$ L, 0.18 mmol) a una disolución del compuesto TX63839 (43 mg, 0.09 mmol) y Et<sub>3</sub>N (39  $\mu$ L, 0.28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac., y agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 25% de EtOAc en hexanos) para dar TX63841 (45 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 562.3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.4 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.71 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 2.53 (dd, 1H, J = 4.6, 16.6 Hz), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.18 (s, 3H), 1.09-1.33 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

Compuesto TX63858: Se añadió triflato de metilo (17  $\mu$ L, 0.15 mmol) a una disolución del compuesto TX63839 (40 mg, 0.09 mmol) y 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina (35 mg, 0.17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se detuvo con la adición de una disolución de NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl 1 N ac., NaHCO<sub>3</sub> ac. y agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% de EtOAc en hexanos) para dar TX63858 (31 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 480.3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 3.20 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 2.80 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 2.38-2.56 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.06 (dd, 1H, J = 4.6, 13.1 Hz), 1.72-1.92 (m, 5H), 1.46-1.68 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.02-1.34 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

Compuesto TX63859: Una mezcla del compuesto TX63839 (85 mg, 0.18 mmol), DMSO (2.2 mL), AcOH (2.2 mL) y Ac<sub>2</sub>O (1.1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> ac. (80 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 40 min, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en hexanos) para dar TX63859 (77 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 478.3 (M-MeS); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 3.45 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 3.31 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 2.88 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 2.30-2.56 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 5H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.03-1.35 (m, 6H), 1.21 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

Compuesto TX63860: Se añadió DAST (24  $\mu$ L, 0.18 mmol) a una mezcla del compuesto TX63859 (63 mg, 0.12 mmol), NBS (32 mg, 0.18 mmol) y 4A MS en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) a 0 °C. Después de agitar durante 50 min, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac., NaHCO<sub>3</sub> ac. y agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% de EtOAc en hexanos) para dar TX63860 (31 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 478.3 (M-F); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (s, 1H), 5.28 (m, 2H), 3.65 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 2.75 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 2.37-2.58 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.05 (dd, 1H, J = 4.7, 13.2 Hz), 1.93 (ddd, 1H, J = 4.8, 13.9, 13.9 Hz), 1.74-1.87 (m, 4H), 1.46-1.67 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.05-1.35 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

Compuesto 36: Se añadieron DCC (171 mg, 0.83 mmol) y DMAP (26 mg, 0.21 mmol) a una disolución del compuesto 13 (300 mg, 0.63 mmol) y 3-hidroxi-4-metil-2-tiazoltionia (3 H) (123 mg, 0.84 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sucesivamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h, se añadieron hexanos (2 mL). La mezcla se filtró. El precipitado se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos (1:1, 10 mL). El filtrado combinado y los lavados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 36 (305 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 434.2 (M-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>). El compuesto 36 se contaminó con algo de *N,N'*-diciclohexilurea y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 37: Se añadieron Bu<sub>3</sub>SnH (0.33 mL, 1.24 mmol) y AIBN (9 mg, 0.05 mmol) a una disolución del compuesto 36 (305 mg, 0.50 mmol) en benceno (20 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 25 min. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0% a 20% en hexanos) para dar el compuesto 37 purificado (84 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. De la columna, también se obtiene una segunda cosecha de compuesto 37 (111 mg, 51% de rendimiento) que se contaminó con algunas impurezas. Compuesto 37: m/z = 436.3 (M+1).

Compuesto 38: Se añadió NaOMe (66  $\mu$ L, 0.29 mmol) a una mezcla del compuesto 37 (84 mg, 0.19 mmol) y MeOH (1.9 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 38 (86 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 436.3 (M+1).

Compuesto TX63869: Se añadió una disolución de DBDMH (28 mg, 0.10 mmol) en DMF (0.5 mL) a una disolución de cianocetona 38 (86 mg, 0.20 mmol) en DMF (0.5 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina

(48  $\mu$ L, 0.59 mmol). La reacción se calentó a 55°C durante 2 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 25% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63869 (72 mg, 84% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 434.3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.04 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.75 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.57 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10-1.92 (m, 16H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

Compuesto 39: Una mezcla de compuesto 13 (600 mg, 1.21 mmol), DDQ (305 mg, 1.34 mmol) y tolueno (12 mL) se calentó a 115 °C en un reactor de microondas Biotage durante 3 h. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 39 (272 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 478.3 (M+1).

Compuesto 40: El compuesto 39 (180 mg, 0.38 mmol) se disolvió en EtOH (4.8 mL), THF (2.4 mL) y agua (0.6 mL). Se añadió NaOH (disolución acuosa 2.5 N, 0.75 mL, 1.88 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 6 h, se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto 40 (180 mg) como un sólido blanco: m/z = 478.3 (M-17). El compuesto 40 se usó en los siguientes pasos sin purificación adicional.

Compuesto 41: El compuesto 40 (80 mg, 0.16 mmol) se disolvió en tolueno (1.2 L) y MeOH (0.4 mL), y la mezcla se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota TMSCHN<sub>2</sub> (disolución 2.0 M en éter, 96  $\mu$ L, 0.19 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadieron sucesivamente AcOH y EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 41 (36 mg, 42% de rendimiento de 39) como un sólido blanco: m/z = 492.3 (M-17).

Compuesto TX63870: Se añadió una disolución de DBDMH (10 mg, 0.035 mmol) en DMF (0.17 mL) a una disolución del compuesto 41 (36 mg, 0.07 mmol) en DMF (0.18 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (17  $\mu$ L, 0.21 mmol). La reacción se calentó a 55°C durante 2 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63870, que se contaminó con algunas impurezas. El producto se purificó de nuevo por PTLC (gel de sílice, eluyendo con 40% de EtOAc en hexanos) para dar TX63870 purificado (26 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 490.3 (M-17); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.67-2.00 (m, 7H), 1.55 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95-1.45 (m, 7H), 0.89 (s, 3H).

Compuesto 42: El compuesto 40 (100 mg, 0.20 mmol) se disolvió en MTBE (2 mL) y CHCl<sub>3</sub> (2 mL) y la disolución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota CH<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub> (disolución 1.0 M en MTBE, preparada in situ a partir de N-nitroso-N-etilurea y KOH) hasta que el compuesto 40 se consumió por completo. Se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 5 min para eliminar el exceso de CH<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 42 (19 mg, 18% de rendimiento de 39) como un sólido blanco: m/z = 506.3 (M-17).

Compuesto TX63901: Se añadió una disolución de DBDMH (5.2 mg, 0.018 mmol) en DMF (0.09 mL) a una disolución del compuesto 42 (19 mg, 0.036 mmol) en DMF (0.09 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (9  $\mu$ L, 0.11 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por PTLC (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 33% en hexanos) para dar el compuesto TX63901 (13 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 504.3 (M-17); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.67-1.89 (m, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.25 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95-1.47 (m, 7H), 0.89 (s, 3H).

Compuesto 43: Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (2.0 M en THF, 0.73 mL, 1.46 mmol) a una disolución del compuesto 39 (350 mg, 0.73 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 3 h, la reacción se detuvo con agua. Se añadieron EtOAc y HCl 1 N ac. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. El extracto orgánico se separó, se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 43 (165 mg, 47% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 484.3 (M+1).

Compuestos 44 y 45: Se añadió Ac<sub>2</sub>O (40  $\mu$ L, 0.42 mmol) a una disolución del compuesto 43 (163 mg, 0.34 mmol), piridina (136  $\mu$ L, 1.68 mmol) y DMAP (4 mg, 0.03 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.3 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl 1N ac., NaHCO<sub>3</sub> ac. y agua, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 44 (133 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 526.3 (M+1). De la columna, también

obtenga algunos compuestos 43 y 45 (58 mg en general).

Compuesto 46: Se añadió NaOMe (82  $\mu$ L, 0.36 mmol) a una disolución de compuesto 43 y 45 (58 mg) obtenida de la última reacción en MeOH (1.2 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 60% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 46 (33 mg, 60%) como un sólido blanco: m/z = 466.3 (M-17), 448.3.

Compuesto TX63904: Se añadió una disolución de DBDMH (9.5 mg, 0.033 mmol) en DMF (0.16 mL) a una disolución del compuesto 46 (32 mg, 0.066 mmol) en DMF (0.17 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (16  $\mu$ L, 0.20 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63904 (28 mg, 88% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 446.3 (M-35); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.16 (s, 1H), 5.50 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 2.1, 8.4 Hz), 3.92 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 3.13 (b, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.13 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 1.89 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.00-1.80 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

Compuesto 47: Una mezcla del compuesto 44 (132 mg, 0.25 mmol), NMO (45 mg, 0.38 mmol) y 4 A MS en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió TPAP (9 mg, 0.025 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 h se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto 47 (95 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 524.3 (M+1), 508.3.

Compuesto 48: Se añadió NaOMe (103  $\mu$ L, 0.45 mmol) a una disolución del compuesto 47 (94 mg, 0.18 mmol) en MeOH (1.8 mL) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se calentó a 55 °C durante 2 h, se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 48 (77 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 464.3 (M-17).

Compuesto TX63908: Se añadió una disolución de DBDMH (23 mg, 0.080 mmol) en DMF (0.4 mL) a una disolución del compuesto 48 (77 mg, 0.16 mmol) en DMF (0.4 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0°C durante 1 h, se añadió piridina (39  $\mu$ L, 0.48 mmol). La reacción se calentó a 55°C durante 1,5 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63908 (66 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 462.2 (M-17); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.12 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 3.40 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 2.89 (bs, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.69-1.88 (m, 7H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.25 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.05-1.35 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

Compuesto TX63909: Se añadieron AC<sub>2</sub>O (26  $\mu$ L, 0.28 mmol) y DMAP (1 mg, 0.008 mmol) a una disolución del compuesto TX63908 (32 mg, 0.067 mmol) y piridina (54  $\mu$ L, 0.67 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl 1N ac., NaHCO<sub>3</sub> ac. y agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63909 (30 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 504.3 (M-17); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.39 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 2.48 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.70-1.82 (m, 6H), 1.58 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10-1.39 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

Compuestos 49 y 50: Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (2.0 M en THF, 0.10 mL, 0.20 mmol) a una disolución del compuesto 39 (200 mg, 0.42 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se detuvo con agua. Se añadieron EtOAc y HCl 1 N ac. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar una mezcla de los compuestos 49 y 50 (relación 3:1, 145 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. Compuesto 49: m/z = 482.3 (M+1). Compuesto 50: m/z = 480.3 (M+1).

Compuestos 51 y 52: Una disolución del compuesto 49 y 50 (145 mg, 0.30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (59  $\mu$ L, 0.45 mmol). Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió CaCl<sub>2</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de

silíce, eluyendo con 0% a 25% de EtOAc en hexanos) para dar una mezcla del compuesto 51 y 52 (66 mg) como un sólido blanco.

- Compuesto 52: La mezcla de los compuestos 51 y 52 se disolvió en acetona (3 mL) y se enfrió a 0 °C. El reactivo de Jones se añadió gota a gota hasta que persistió el color naranja. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 10 minutos, se añadió *i*-PrOH. Después de agitar durante otros 5 minutos a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 25% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 52 (57 mg, 39% de rendimiento de 49 y 50) como un sólido blanco: *m/z* = 482.2 (M+1).
- 10 Compuesto 53: Se añadió NaOMe (41 µL, 0.18 mmol) a una disolución del compuesto 52 (57 mg, 0.12 mmol) en MeOH (1.2 mL) y THF (0.6 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el compuesto 53 (57 mg) como un sólido blanco: *m/z* = 482.2 (M+1).
- 15 Compuesto TX63907: Se añadió una disolución de DBDMH (17 mg, 0.059 mmol) en DMF (0.30 mL) a una disolución del compuesto 53 (57 mg, 0.12 mmol) en DMF (0.29 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (29 µL, 0.36 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 1.5 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 45% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63907 (46 mg, 81% de rendimiento de 52) como un sólido blanco: *m/z* = 480.3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 5.84 (dd, 1H, *J* = 2.6, 12.2 Hz), 5.09 (dd, 1H, *J* = 2.6, 45.1 Hz), 2.56 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.30-1.85 (m, 14 H), 1.25 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).
- 20 Compuesto 54: Se añadió una disolución de tribromuro de piridinio (311 mg, 0.88 mmol) en MeCN (3 mL) a una disolución del compuesto 34 (388 mg, 0.76 mmol) en MeCN (4.6 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 2 h, se añadió una cantidad adicional de tribromuro de piridinio (62 mg, 0.17 mmol) en MeCN (1 mL). La reacción se agitó durante 1 h más. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N ac. y agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 54 (256 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco.
- 25 Compuestos 55 y 56: Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (2.0 M en THF, 0.25 mL, 0.50 mmol) a una disolución del compuesto 54 (250 mg, 0.49 mmol) en THF (4.9 mL) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se añadió una cantidad adicional de LiAlH<sub>4</sub> (2.0 M en THF, 0.25 mL, 0.50 mmol). La reacción se continuó agitando durante 1 h más. Se añadió agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadieron EtOAc y HCl 1 N ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 0% al 100% en hexanos) para dar el compuesto 55 (106 mg, 46% de rendimiento). De la columna, también se obtiene el compuesto 56 (107 mg, 46% de rendimiento).
- 30 Compuesto 57: Los compuestos 55 (103 mg, 0.21 mmol) y 56 (60 mg, 0.12 mmol), NMO (82 mg, 0.70 mmol), 4 A MS y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió TPAP (16 mg, 0.045 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice, que se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (2:1). El filtrado y los lavados combinados se transfirieron a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 57 (140 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 8.08 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.75 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 2.71 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 2.55 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.39 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz), 1.28 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.15-1.70 (m, 12H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).
- 35 Compuesto 58: El compuesto 57 (133 mg, 0.29 mmol), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (71 mg, 0.5 mmol), *m*-CPBA (94 mg, 0.42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.5 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. La mezcla se agitó durante 5 min, y se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 58 (117 mg, 85% de rendimiento): *m/z* = 480.3 (M+1), 434.3.
- 40 Compuesto 59: Se añadió NaOMe (140 µL, 0.61 mmol) a una disolución del compuesto 58 (117 mg, 0.24 mmol) en MeOH (2.4 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con acetona del 0% al 35% en hexanos) para dar el compuesto 59 (96 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco: *m/z* =

452.3 (M+1), 434.3.

Compuesto TX63925: Se añadió una disolución de DBDMH (30 mg, 0.10 mmol) en DMF (0.5 mL) a una disolución del compuesto 59 (96 mg, 0.21 mmol) en DMF (0.5 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (51 µL, 0.63 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63925 (90 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 450.2 (M+1), 432.2; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.48 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.50 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.18-1.81 (m, 11H), 1.10 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 1H), 0.90 (s, 3H).

Compuesto TX63928: Se añadieron secuencialmente AC<sub>2</sub>O (30 µL, 0.32 mmol) y BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (15 µL, 0.12 mmol) a una disolución de compuesto TX63925 (30 mg, 0.067 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. y agua, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63928 (11 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 432.2 (M-OAc); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.33 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.20-1.95 (m, 12H), 1.16 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Compuesto TX63929: Se añadió isocianato de tricloroacetilo (11 µL, 0.092 mmol) a una disolución del compuesto TX63925 (30 mg, 0.066 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 2 h, el disolvente se eliminó por evaporación para dar el compuesto 60. Compuesto 60 se disolvió en MeOH (1 mL), y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 mg, 0.20 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63929 (20 mg, 61% de rendimiento de TX63925) como un sólido blanco: m/z = 432.2 (M-CONH<sub>2</sub>); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 3.33 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.69 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 1.55-2.00 (m, 9H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.37 (m, 1H), 1.24-1.33 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).




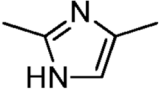
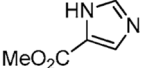
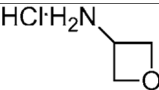
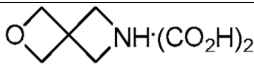
Compuesto 61: Se añadió NaOMe (31 µL, 0.14 mmol) a una disolución del compuesto 55 (43 mg, 0.089 mmol) en MeOH (0.89 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 1 h, se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac. y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 61 (35 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco.

Compuesto TX63923: Se añadió una disolución de DBDMH (10.7 mg, 0.037 mmol) en DMF (0.37 mL) a una disolución del compuesto 61 (35 mg, 0.074 mmol) en DMF (0.37 mL) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (18 µL, 0.22 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1N ac., Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y agua. El extracto orgánico se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 65% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63923 (28 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 448.3 (M-17), 430.3 (M-35); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 5.72 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 4.30 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.22-1.84 (m, 13H), 1.22 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

Compuesto TX63820: El compuesto TX63520 (95.5 mg, 0.2 mmol), yoduro de alquilo (0.2 mmol), DBU (33.5 mg, 0.22 mmol) se disolvieron en tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-20% en hexanos) para dar TX63820 (18.6 mg, 18.4%, solo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 3.01 a 3.09 (m, 1H), 2.97 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.60-1.79 (m, 5H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.16-1.36 (m, 9H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 506 (M+1).

Compuesto TX63821: El compuesto TX63520 (95.5 mg, 0.2 mmol), yoduro de alquilo (0.2 mmol), DBU (33.5 mg, 0.22 mmol) se disolvieron en tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-20% en hexanos) para dar TX73821 (84.1 mg, 75%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.09 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.93-3.10 (m, 1H), 2.96 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.40-1.95 (m, 15H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.16-1.40 (m, 10H), 1.25 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (t, 3H, J = 6.8 Hz); m/z 562 (M+1).

Tabla 2

Nombre del producto	Amina Sustituída (mmol)		Temperatura/tiempo	Rendimiento (%)
TX63878	HNMe <sub>2</sub> 2.0 M en THF	(1.0)	80 °C/3.5 h	63.5
TX63824	H <sub>2</sub> NMeHCl	(1.0)	Temperatura ambiente /19 h	10
TX63877	H <sub>2</sub> N-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(1.0)	80 °C/3 h	45.6
TX63823		(1.0)	Temperatura ambiente /1.5 h	60
TX63880		1.0)	Temperatura ambiente /3 h	58
TX63881		(1.0)	Temperatura ambiente /3.5 h	55
TX63822		(0.6)	Véase el experimento para más detalles	22
TX64005		(1.5)	Temperatura ambiente /16 h	30
TX63882	H <sub>2</sub> NOMe·HCl	(1.0)	Temperatura ambiente /3.5 h	8.2
TX64006	H <sub>2</sub> NOH·HCl	(0.9)	Temperatura ambiente /20 h	30
TX63825		(0.6)	Temperatura ambiente /19 h	27
TX64007		(0.66)	Temperatura ambiente /5h	34

Compuesto TX63822: El compuesto 11 (0,2 mmol) y 2,4-dimetil-1H-imidazol (19.2 mg, 0.2 mmol) se recogieron en tolueno (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h, la reacción no sucedió. Se añadió 2,4-dimetil-1H-imidazol adicional (76.8 mg, 0.8 mmol) y tolueno (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se filtró a través de un tapón de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entonces cargado directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, dos veces, 0-65% de EtOAc en hexanos, después EtOAc al 0-60% en hexanos) para dar el compuesto TX63822 en forma de un sólido blanco (22.2 mg, 22%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95-2.16 (m, 3H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.58-1.77 (m, 4H), 1.15-1.45 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); m/z 556 (M+1).

Compuesto TX64005: El compuesto 11 (0.3 mmol) y metil 4-imidazolcarboxilato (185 mg, 1.5 mmol) se recogieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La fase orgánica combinada se lavó por NaCl (Sat.), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entonces cargado directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-70% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX64005 como un sólido blanco (52.6 mg, 30%) (solo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.23 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.83-2.05 (m, 4H), 1.56-1.79 (m, 4H), 1.15-1.52 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); m/z 586 (M+1).

- Compuesto TX64006: El compuesto 11 (0.3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (62.6 mg, 0.9 mmol) se recogieron en THF (4.5 mL). Se añadieron Et<sub>3</sub>N (0.5 mL) y H<sub>2</sub>O (0.3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lavó por NaCl (Sat.), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo sólido, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto TX64006 como un sólido blanco (44.4 mg, 30%) (solo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.21 (s, br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (s, br, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.01 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.15-1.79 (m, 12H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 493 (M+1).
- Compuesto TX64007: El compuesto 11 (0.3 mmol) y oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanos (124.7 mg, 0.66 mmol) se recogieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Se añadió Et<sub>3</sub>N (418 µL, 3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (5 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó por NaCl (Sat.), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entonces cargado directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-75% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX64007 como una espuma blanca (56.8 mg, 34%) (solo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.79 (s, 4H), 4.33 (s, br, 4H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.41-2.51 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.13-1.82 (m, 13H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 559 (M+1).
- Método general A: El compuesto 11 (~0.2 mmol) y la amina sustituida (véase la Tabla 2 para la cantidad) se recogieron en tolueno (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 min. Se añadió NaOH (10%, 1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (véase la Tabla 2 para el tiempo de reacción). La mezcla de reacción se inactivó con HCl (5 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaCl (Sat.), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entonces cargado directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar los correspondientes derivados:
- Compuesto TX63823: Sólido blanco (59.1 mg, 60%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.57 (s, br, 4H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.15 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 2.44-2.51 (m, 1H), 1.52-2.03 (m, 14H), 1.14-1.52 (m, 5H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 531 (M+1).
- Compuesto TX63880: Espuma blanca (63.3 mg, 58%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.62 (s, br, 4H), 3.29-3.45 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.14-1.92 (m, 20H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 545 (M+1).
- Compuesto TX63881: Espuma blanca (60.4 mg, 55%). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.59-3.79 (m, 8H), 3.38 (s, br, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.15-1.52 (m, 12H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 547 (M+1).
- Método general B: El compuesto 11 (~0.2 mmol) y la amina sustituida (véase la Tabla 2 para la cantidad) se recogieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Se añadió Et<sub>3</sub>N (0.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (véase la Tabla 2 para el tiempo de reacción). La mezcla de reacción se inactivó con HCl (5 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (Sat.), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entonces cargado directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos) para dar los correspondientes derivados:
- Compuesto TX63824: Sólido blanco (9.9 mg, 10%); (gel de sílice, 0-30% de EtOAc en hexanos; solo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.75-2.89 (m, 4H), 2.45-2.52 (m, 1H), 1.53-2.01 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.13-1.40 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 491 (M+1).
- Compuesto TX63882: Espuma blanca (8.3 mg, 8,2%); (gel de sílice, dos veces, EtOAc al 0-15% en hexanos, después EtOAc al 0-35% en hexanos; solo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.11 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.15-1.92 (m, 14H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); m/z 507 (M+1).
- Compuesto TX63825: Sólido blanco (29.0 mg, 27%) (gel de sílice, EtOAc al 0-20% en hexanos; solo se recogieron las fracciones puras, la purificación no se optimizó). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.16 (s, br, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.90-5.00 (m, 3H), 4.40-4.52 (m, 2H), 3.06 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.44-2.52 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.15-1.93 (m, 14H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 533 (M+1).
- Método general C: El compuesto 11 (~0.2 mmol) y la amina sustituida (véase la Tabla 2 para la cantidad) se recogieron en tolueno (2 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C (véase la Tabla 2 para el tiempo de reacción). La mezcla de reacción se inactivó con HCl (5 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La fase orgánica combinada se lavó NaCl (Sat.), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, entonces cargado directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos) para dar los correspondientes derivados:

Compuesto TX63878: Espuma blanca (64.1 mg, 63.5%); (gel de sílice, 0-15% de EtOAc en hexanos). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.43-2.50 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.15-1.91 (m, 14H), 1.44 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz), 1.02 (s, 6H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  505 (M+1).

5 Compuesto TX63877: Sólido amarillo muy claro (48.6 mg, 45.6%); (gel de sílice, 0-15% de EtOAc en hexanos). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.76 (t, 1H,  $J = 5.0$  Hz), 3.20-3.33 (m, 2H), 3.07 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.15-1.84 (m, 17H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  533 (M+1).

10 Compuesto 11: Se añadió DMF (5 gotas) a una disolución a 0 °C de TX63520 (771 mg, 1.61 mmol) y  $(\text{COCl})_2$  (0.41 mL, 4.8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) y se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución resultante se concentró a una espuma amarilla, se destiló azeotrópicamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL), y se secó a vacío para dar 11 como una espuma amarilla. La espuma amarilla se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) para dar una disolución patrón (~0.1 M) que se usó en reacciones posteriores.

15 Compuesto TX63784: Se añadieron hidrazida de ácido metoxiacético (67.2 mg, 0.645 mmol) y TEA (0.21 mL, 1.5 mmol) al patrón 11 (0.1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3.7 mL, 0.37 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  100% de EtOAc en hexanos) para dar TX63784 (151 mg, 72%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 6.02 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.18 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 3.03 (m, 1H), 2.47 (qd, 1H,  $J = 6.7, 12.8$  Hz), 1.99 (m, 4H), 1.63 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.25 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  564.3 (M+1).

20

25 Compuesto TX63790: Una mezcla de TX63784 (136 mg, 0.241 mmol),  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (43.4 mg, 0.228 mmol) y PhMe (12 mL) se calentó a reflujo vigoroso con la eliminación de agua con Dean-Stark durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con una disolución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL) y salmuera (15 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  70% de EtOAc en hexanos) para dar TX63790 (67.0 mg, 51%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.03 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 2.46 (qd, 1H,  $J = 6.6, 12.8$  Hz), 2.21 (dt, 1H,  $J = 4.0, 13.2$  Hz), 1.91 (m, 4H), 1.65 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (m, 5H), 1.24 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.95 (s, 3H);  $m/z$  546.3 (M+1).

30 Compuesto TX63785: Se añadieron hidrazida de ácido fórmico (55.9 mg, 0.931 mmol) y TEA (0.26 mL, 1.9 mmol) al patrón 11 (0.1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.6 mL, 0.46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  100% de EtOAc en hexanos) para dar TX63785 (112 mg, 47%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 8.10 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 6.03 (s, 1H), 3.17 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz), 3.02 (m, 1H), 2.47 (qd, 1H,  $J = 6.8, 12.6$  Hz), 2.09 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 1.64 (m, 8 H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (m, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H);  $m/z$  520.3 (M+1).

35

40 Compuesto TX63789: Una mezcla de TX63785 (94 mg, 0.181 mmol),  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (34.4 mg, 0.181 mmol) y PhMe (12 mL) se calentó a reflujo vigoroso con eliminación de agua con Dean-Stark durante 45 min. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con una disolución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  75% de EtOAc en hexanos) para dar TX63789 (31.0 mg, 34%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.93 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 2.46 (qd, 1H,  $J = 6.2, 12.4$  Hz), 2.22 (dt, 1H,  $J = 3.9, 14.1$  Hz), 1.91 (m, 4H), 1.64 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (m, 5H), 1.24 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 0.95 (s, 3H);  $m/z$  502.3 (M+1).

45 Compuesto TX63786: se añadió oxima de acetamida (34.4 mg, 0.464 mmol) y TEA (0.14 mL, 1.00 mmol) al patrón 11 (0.1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.5 mL, 0.25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La disolución resultante se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  100% de EtOAc en hexanos) para dar TX63786 (82 mg, 61%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.68 (br s, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.06 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.47 (qd, 1H,  $J = 6.7, 12.6$  Hz), 1.98 (s, 3H), 1.81 (m, 7H), 1.51 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (m, 6H), 1.24 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H);  $m/z$  534.3 (M+1).

50

55 Compuesto TX63787: Una disolución de TX63786 (74 mg, 1 mmol) en EtOAc (0.15 mL) y PhMe (1.35 mL) se cerró en un vial de microondas y se calentó a 200 °C durante 20 min. La disolución se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  55% de EtOAc en hexanos) para dar TX63787 (17.2 mg, 24%) como un sólido de color blanquecino: (500 MHz RMN  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 2.46 (qd, 1H,  $J = 6.5, 12.8$  Hz), 2.38 (s, 3H), 2.20 (dt, 1H,  $J = 4.0, 14.0$  Hz), 1.90 (m, 3H), 1.65 (m, 7H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.23 (d, 3H,  $J = 8.0$  Hz), 1.12 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.94 (s, 3H);  $m/z$  516.3 (M+1).

Compuesto 62: Una mezcla de carbonato de metilmagnesio (2.0 M en DMF, 2.25 mL, 4.50 mmol) y 7 (238 mg, 0.508

mmol) se calentó a 110 °C con un burbujeo constante de N<sub>2</sub> durante 1.5 h. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 mL), se lavó con HCl 1 M (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 62 (257 mg, 99%) como un sólido blanquecino: m/z 513.3 (M+1).

5 Compuesto 63: Se añadió TMSCHN<sub>2</sub> (2.0 M en THF, 0.51 mL, 1.02 mmol) a una disolución a 0 °C de 62 (257 mg, 0.501 mmol) en THF (8.0 mL) y MeOH (2.0 mL). La disolución resultante se agitó durante 1.5 h a 0 °C, se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con una disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 → 45% en hexanos) para dar 63 como un sólido vítreo que se usó como está en la siguiente reacción: m/z 527.4 (M+1).

10 Compuesto TX63788: Se añadió piridina (77 µL, 0.95 mmol) a una disolución de 0 °C de PhSeCl (168 mg, 0.876 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Después de 15 minutos, se añadió una disolución de 63 (228 mg, 0.433 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.7 mL) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. La disolución resultante se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), se lavó con HCl 1 M (2 x 5 mL), se enfrió a 0 °C, y se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 0.42 mL). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 1 h, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se lavó con 10% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 50% de EtOAc en hexanos) para dar TX63788 (175 mg, 67% a partir de 63) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.94 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.42 (qd, 1H, J = 6.5, 11.8 Hz), 1.87 (m, 3H), 1.59 (m, 8H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.22 (d, 3H J = 6.4 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 525.3 (M+1).

20 Compuesto TX63830: Una suspensión de TX63788 (353 mg, 0.673 mmol), KOH (1.89 g, 33.7 mmol), H<sub>2</sub>O (7 mL) y MeOH (21 mL) se calentó a reflujo durante 10 min. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 mL), se lavó con HCl 1 M (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 60% de EtOAc en hexanos conteniendo cada uno 0.5% de HOAc) para dar TX63830 (210 mg, 61%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.50 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 2.60 (qd, 1H, J = 6.7, 12.7 Hz), 1.79 (m, 7H), 1.53 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.00 (s, 6H), 0.89 (s, 3H); m/z 511.4 (M+1).

30 Compuesto TX63831: Una mezcla de TX63788 (100.6 mg, 0.192 mmol) y NH<sub>3</sub> (2.0 M en MeOH, 9.5 mL, 19 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 12 d. La disolución resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 100% de EtOAc en hexanos) para dar TX63831 (39 mg, 40%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.91 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.49 (qd, 1H, J = 6.7, 12.2 Hz), 1.87 (m, 3H), 1.69 (m, 5H), 1.50 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.26 (m, 4H), 1.23 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.00 (s, 6H), 0.89 (s, 3H); m/z 510.3 (M+1).

35 Compuesto TX63716: Se añadió EDCI (192 mg, 1.00 mmol) a una disolución a temperatura ambiente de TX63545 (286 mg, 0.617 mmol), N-Boc-Gly-OH (165 mg, 0.942 mmol), DMAP (20.7 mg, 0.169 mmol), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 75% de EtOAc en hexanos) para dar TX63716 (326 mg, 85%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.98 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 2.48 (qd, 1H, J = 6.0, 12.6 Hz), 2.35 (br d, 1H, J = 12.5 Hz), 1.89 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 5H), 1.26 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.12 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 565.3 (M-55) (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H).

45 Compuesto TX63717: Se añadió HCl (4.0 M en 1,4-dioxano, 0.94 mL, 3.76 mmol) a una disolución a temperatura ambiente de TX63716 (293 mg, 0.472 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Después de 6 h, la disolución se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con una disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 50 → 100% de EtOAc en hexanos, cada uno con 0.5% de TEA) para dar TX63717 (209 mg, 85%) como un sólido de color amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.18 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 11.3 Hz), 3.48 (s, 2H), 3.01 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.49 (qd, 1H, J = 6.6, 12.7 Hz), 2.37 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (m, 7H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.26 (m, 5H), 1.09 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 521.3 (M+1).

50 Compuesto TX63832: Se añadió PhSeCl (334 mg, 1.74 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de 7 (469 mg, 1.00 mmol) en EtOAc (20 mL). Después de 6 h, la disolución resultante se lavó con agua (2 x 25 mL) y la mezcla se almacenó a -20 °C durante toda la noche. La disolución se calentó a temperatura ambiente y se añadieron THF (8 mL) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 1.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con 10% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 30% de EtOAc en hexanos) para dar TX63832 (255 mg, 55%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 6.05 (s, 1H), 5.89 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.92 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.38 (qd, 1H, J = 5.8, 12.5 Hz), 1.87 (m, 3H), 1.57 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 467.4 (M+1).

Compuesto TX63833: Una disolución de TX63832 (231 mg, 0.495 mmol), I<sub>2</sub> (251 mg, 0.989 mmol), piridina (0.12 mL,

- 1.48 mmol) y THF (10 mL) se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente; se diluyó con EtOAc (100 mL); se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  sat. (40 mL), HCl 1 M (50 mL), y  $\text{NaHCO}_3$  sat. (25 mL); se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  30% de EtOAc en hexanos) para dar TX63833 (175 mg, 60%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.55 (qd, 1H,  $J = 6.1, 12.6$  Hz), 1.69 (m, 11H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  593.2 (M+1).
- 5 Compuesto 64: Se añadió LAH (2.0 M en THF, 32 mL, 64 mmol) a una disolución a 0 °C de 7 (6.06 g, 12.9 mmol) en THF (225 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h; se calentó a temperatura ambiente durante 26 h; se enfrió a 0 °C; se inactivó mediante la adición sucesiva de agua (2.4 mL), NaOH 4 M (2.4 mL y agua (2.4 mL); se calentó a temperatura ambiente; se diluyó con MTBE (100 mL); se agitó durante 1 h; se filtró a través de celite; se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) y se concentró para dar 64 (5.79 g, cuantitativo) como una espuma blanca que se utilizó sin purificación adicional:  $m/z$  427.3 (M-17), (M-H<sub>2</sub>O+H).
- 10 Compuesto 65: Una disolución bifásica de 64 (todo lo obtenido anteriormente, ~12.9 mmol),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (9.35 g, 29.0 mmol), TEMPO (2.01 g, 12.9 mmol), agua (13 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.3 L) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0  $\rightarrow$  100% en hexanos) para dar 65 (1.56 g, 27%) como un sólido blanco:  $m/z$  425.3 (M-17), (M-H<sub>2</sub>O+H).
- 15 Compuesto 66: Se añadió fosfonoacetato de trietilo (3.52 mL, 17.7 mmol) a una suspensión a 0 °C de NaH (60%, 712 mg, 17.8 mmol) en THF (53 mL) y se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La disolución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una disolución de 65 (1.56 g, 3.52 mmol) en THF (17.5 mL) y la transferencia se completó con THF (5 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 17.5 h, se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) y HCl 1 M (25 mL), y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL, después 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una disolución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) y salmuera (50 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  100% de EtOAc en hexanos) para dar 66 (1.212 g, 67%) como un sólido blanco:  $m/z$  495.3 (M-17), (M-H<sub>2</sub>O+H).
- 20 Compuesto 67: Se añadió TPAP (82 mg, 0.233 mmol) a una disolución a temperatura ambiente de 66 (1.212 g, 2.364 mmol), NMO (831 mg, 7.09 mmol) y tamices moleculares 4 Å (3.04 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, se concentró hasta ~3 mL y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0  $\rightarrow$  64% en hexanos) para dar 67 (1.057 g, 88%) como un sólido blanco:  $m/z$  509.3 (M+1).
- 25 Compuesto 68: Un matraz que contiene una suspensión a temperatura ambiente de 67 (1.057 g, 2.078 mmol) y Pd/C (10%, 260 mg) en THF (42 mL) se purgó con  $\text{N}_2$ , después  $\text{H}_2$ . La suspensión se agitó bajo  $\text{H}_2$  (globo) durante 17 h, se burbujó con  $\text{N}_2$ , se filtró a través de celite, se eluyó con THF (50 mL) y se concentró para dar 68 (1.094 g, cuantitativo) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional:  $m/z$  511.3 (M+1).
- 30 Compuesto 69: Una disolución de 68 (todo lo obtenido anteriormente, ~2.078 mmol), NaOMe (25% en MeOH, 5.25 mL) y EtOCHO (15.75 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h, se diluyó con HCl 1 M (50 mL), y se extrajo con EtOAc (2 X 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron para dar 69 (mezcla de Me- y Et-ésteres ~1:2.4) como una espuma blanquecina que se usó sin purificación adicional: Me-éster  $m/z$  525.3 (M+1), Et-éster  $m/z$  539.3 (M+1).
- 35 Compuesto 70: Una mezcla de 69 (todo lo obtenido anteriormente, ~2.078 mmol),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (192 mg, 2.76 mmol), EtOH (18 mL) y agua (3 mL) se calentó a 55 °C durante 17 h. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL, después 75 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en MeOH (100 mL), se trató con HCl 12 M (0.25 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0  $\rightarrow$  60% en hexanos) para dar 70 (876 mg, Me-Et-éster = 41:57, 80% a partir de 68) como un sólido blanco: Me-éster  $m/z$  522.3 (M+1), Et-éster  $m/z$  536.3 (M+1).
- 40 Compuesto 71: Una disolución de 70 (876 mg, Me-Et-éster = 41:57, 1.65 mmol), NaOMe (1.0 mL, 25% en MeOH) y MeOH (21 mL) se calentó a 55 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL, después 2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron para dar 71 (900 mg, cuantitativo) como un sólido de espuma blanca que se utilizó sin purificación adicional:  $m/z$  522.3 (M+1).
- 45 Compuesto TX63867: Se añadió DBDMH (236.5 mg, 0.827 mmol) a una disolución a 0 °C de 71 (todo obtenido anteriormente, ~1.65 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2.5 h, se añadió piridina (0.53 mL, 6.6 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente; se diluyó con EtOAc (200 mL); se lavó con HCl 1 M (25 mL), 10% de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (25 mL) y salmuera (25 mL); se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  75% de EtOAc en hexanos)
- 55

para dar TX63867 (708 mg, 82%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J = 6.7, 12.3$  Hz), 2.30 (m, 3H), 1.68 (m, 11H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.25 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H);  $m/z$  520.3 ( $M+1$ ).

Compuesto TX63891: Una suspensión de TX63867 (643 mg, 1.24 mmol) en MeCN (37.5 mL) y HCl 1 M (12.5 mL) se calentó a 65 °C durante toda la noche. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se extrajo con EtOAc (150 mL, después 100 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0  $\rightarrow$  100% en hexanos que contenían HOAc al 0.5%), se combinaron fracciones similares, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con PhMe (100 mL), después EtOH (50 mL) y se secaron para dar TX63891 (583 mg, 93%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.88 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.08 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J = 6.7, 12.6$  Hz), 2.32 (m, 3H), 1.69 (m, 11H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.04 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  506.3 ( $M+1$ ).

Compuesto TX63886: Se añadió EDCI (39.3 mg, 0.205 mmol) a una disolución de TX63891 (50.5 mg, 0.0999 mmol),  $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$  (16.3 mg, 0.241 mmol), TEA (28  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) y DMAP (25.8 mg, 0.211 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  100% de EtOAc en hexanos), como fracciones se combinaron, se concentraron, se destiló azeotrópicamente con EtOH, y se secaron para dar TX63886 (39.3 mg, 76%) como un sólido de color blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.10 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz), 2.80 (d, 3H,  $J = 4.5$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J = 6.5, 12.4$  Hz), 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.59 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  519.3 ( $M+1$ ).

Compuesto TX63892: Se añadió EDCI (39.0 mg, 0.203 mmol) a una disolución de TX63891 (50.3 mg, 0.0995 mmol),  $\text{EtNH}_2\cdot\text{HCl}$  (18.5 mg, 0.227 mmol), TEA (28  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) y DMAP (24.8 mg, 0.203 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  100% de EtOAc en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63892 (44.9 mg, 85%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.28 (dq, 2H,  $J = 6.6, 7.0$  Hz), 3.11 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J = 6.5, 12.5$  Hz), 2.23 (m, 1H), 2.12 (t, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 1.89 (m, 4H), 1.60 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.23 (m, 4H), 1.13 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz), 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  533.4 ( $M+1$ ).

Compuesto TX63887: Se añadió EDCI (39.0 mg, 0.203 mmol) a una disolución de TX63891 (50.6 mg, 0.100 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (27.7 mg, 0.204 mmol), TEA (28  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) y DMAP (25.0 mg, 0.205 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (10 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0  $\rightarrow$  100% de EtOAc en hexanos), como fracciones se combinaron, se concentraron, se destilaron azeotrópicamente con EtOH, y se secaron para dar TX63887 (45.0 mg, 77%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.08 (d, 1H,  $J = 4.1$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J = 6.5, 11.9$  Hz), 2.22 (m, 3H), 1.78 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.25 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H);  $m/z$  587.3 ( $M+1$ ).

Compuesto TX63888: Se añadió EDCI (38.5 mg, 0.201 mmol) a una disolución de TX63891 (49.8 mg, 0.0985 mmol), morfina (18  $\mu\text{L}$ , 0.207 mmol), TEA (28  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) y DMAP (24.5 mg, 0.201 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (10 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0  $\rightarrow$  100% en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63888 (38.9 mg, 69%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.48 (m, 2H), 3.10 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 2.48 (qd, 1H,  $J = 6.2, 12.9$  Hz), 2.33 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.77 (m, 8H), 1.50 (s, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.2$  Hz), 1.25 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H);  $m/z$  575.4 ( $M+1$ ).

Compuesto TX63889: Se añadió EDCI (39.0 mg, 0.203 mmol) a una disolución de TX63891 (50.2 mg, 0.0993 mmol), clorhidrato de azetidina (19.0 mg, 0.203 mmol), TEA (28  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) y DMAP (25.0 mg, 0.205 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0  $\rightarrow$  100% en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63889 (45.6 mg, 84%) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.00 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 3.12 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 2.48 (d, 1H,  $J = 6.6, 12.5$  Hz), 2.25 (m, 3H), 1.75 (m, 13H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.24 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H);  $m/z$  545.3 ( $M+1$ ).

Compuesto TX63893: Se añadió EDCI (39.3 mg, 0.205 mmol) a una disolución de TX63891 (51.3 mg, 0.101 mmol), pirrolidina (17  $\mu\text{L}$ , 0.206 mmol), TEA (28  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) y DMAP (25.3 mg, 0.207 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) y se agitó

a temperatura ambiente durante 17 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 100% de EtOAc en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63893 (41.5 mg, 74%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.44 (t, 4H, J = 6.7 Hz), 3.14 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 2.48 (qd, 1H, J = 6.5, 12.4 Hz), 2.22 (m, 3H), 1.91 (m, 7H), 1.60 (m, 7H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.24 (m, 5H), 1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 559.4 (M+1).

Compuesto TX63890: Se añadió EDCI (39.7 mg, 0.207 mmol) a una disolución de TX63891 (49.9 mg, 0.0987 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (28.6 mg, 0.199 mmol), TEA (28 uL, 0.20 mmol) y DMAP (23.8 mg, 0.195 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 → 100% en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63890 (46.3 mg, 79%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.11 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 2.31 (m, 6H), 1.89 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.25 (m, 4H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 595.4 (M+1).

Compuesto TX63914: Se añadió EDCI (38.8 mg, 0.202 mmol) a una disolución de TX63891 (49.9 mg, 0.0987 mmol), clorhidrato de oxetan-3-amina (22.7 mg, 0.207 mmol), TEA (40 uL, 0.29 mmol) y DMAP (25.9 mg, 0.212 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con HCl 1 M (20 mL) y salmuera (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 100% de EtOAc en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63914 (41.4 mg, 75%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.93 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 5.01 (m, 1H), 4.90 (dt, 2H, J = 2.6, 6.9 Hz), 4.46 (dt, 2H, J = 3.1, 6.5 Hz), 3.06 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.46 (qd, 1H, J = 6.7, 12.3 Hz), 2.22 (m, 1H), 2.16 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 1.67 (m, 10H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.23 (m, 5H), 1.01 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); m/z 561.3 (M+1).

Compuesto TX63915: Se añadió EDCI (59.0 mg, 0.308 mmol) a una disolución de TX63891 (76.5 mg, 0.151 mmol), hidrazida de ácido acético (22.0 mg, 0.297 mmol), TEA (0.050 mL, 0.36 mmol) y DMAP (37.3 mg, 0.305 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con HCl 1 M (20 mL) y salmuera (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 75% de EtOAc en hexanos) para dar TX63915 (63 mg, 74%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.09 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.48 (qd, 1H, J = 6.9, 12.7 Hz), 2.06 (s, 3H), 1.64 (m, 14H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.24 (m, 4H), 1.03 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); m/z 562.3 (M+1).

Compuesto TX63916: Una mezcla de TX63915 (49 mg, 0.087 mmol), TsOH·H<sub>2</sub>O (10 mg, 0.053 mmol) y PhMe (10 mL) se calentó a reflujo vigoroso con eliminación de agua con Dean-Stark durante 2 h. La mezcla resultante se concentró y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 → 100% en hexanos) para dar TX63916 (34.4 mg, 73%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.05 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.79 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 2.49 (s, 3H), 2.48 (qd, 1H, J = 6.7, 12.2 Hz), 2.28 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.63 (m, 7H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (m, 5H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.07 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 544.3 (M+1).

Compuesto 72: Se añadió DIBAL-H (1.0 M en PhMe, 5.0 mL, 5.0 mmol) a una disolución a 0 °C de 8 (R = Me:Et ~30:68, 502 mg, 0.94 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La disolución homogénea se enfrió a 0 °C, se inactivó cuidadosamente con una disolución sat. de Tartrato de NaK (10 mL), diluido con MTBE (25 mL) y agitado a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y tartrato de NaK saturado (20 mL), la fracción orgánica se separó y fase acuosa se extrajo con MTBE (25 mL x 2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el bruto 72 (509 mg, cuantitativo) como una espuma blanca que se utilizó sin purificación adicional: m/z 496.3 (M+1).

Compuesto 73: Se añadió NBS (250 mg, 1.40 mmol) en una porción a una disolución de 72 (obtenida anteriormente, ~0.94 mmol) en DME/H<sub>2</sub>O (9:1, 10 mL) a temperatura ambiente, y el matraz envuelto en papel de aluminio. Después de 2 h 2% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (60 mL), la fracción orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 → 100% en hexanos) para dar 73 (378 mg, 81% a partir de 8) como un sólido blanco: m/z 494.3 (M+1).

Compuesto 74: Una disolución de 73 (378 mg, 0.766 mmol), NaOMe (1.05 mL, 25% en MeOH) y MeOH (25 mL) se calentó a 55 °C durante 1.5 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (175 mL), se lavó con HCl 1 M (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 → 100% en hexanos) para dar 74 (254 mg, 67%) como un sólido blanco: m/z 494.3 (M+1).

Compuesto TX63918: Se añadió DBDMH (74.7 mg, 0.261 mmol) a una disolución a 0 °C de 74 (254 mg, 0.514 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2.5 h, se añadió piridina (0.17 mL, 2.1 mmoles) y la reacción se calentó a 55 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente después de 4 h y se agitó durante 16 h adicionales. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con HCl 1 M (50 mL) y salmuera (25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 100% de EtOAc en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63918 (210 mg, 83%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.68 (m, 3H), 3.07 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 2.48 (dq, 1H, J = 6.6, 12.6 Hz), 2.25 (br d, 1H, J = 13.0 Hz), 1.73 (m, 6H), 1.50 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (m, 10H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 491.9 (M+1).

Compuesto TX63920: Una disolución de TX63918 (50 mg, 0.10 mmol), Ac<sub>2</sub>O (53 uL, 0.56 mmol), piridina (90 uL, 1.1 mmol) y DMAP (4.0 mg, 0.33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con HCl 1 M (25 mL) y salmuera (15 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 100% de EtOAc en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63920 (50.6 mg, 95%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.04 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 2.48 (qd, 1H, J = 6.7, 12.6 Hz), 2.24 (br d, 1H, J = 13.6 Hz), 2.04 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.60 (m, 10H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 1.24 (m, 5H), 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 533.9 (M+1).

Compuesto TX63919: Una disolución de TX63918 (49.2 mg, 0.100 mmol), MeOTf (65 uL, 0.57 mmol) y 2,6-<sup>t</sup>Bu-4-Me-piridina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18.5 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc (70 mL), se lavó con HCl 1 M (20 mL) y salmuera (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 → 100% de EtOAc en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63919 (36.8 mg, 73%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 2.48 (qd, 1H, J = 6.6, 12.5 Hz), 2.24 (br d, 1H, J = 13.0 Hz), 1.78 (m, 6H), 1.51 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, J = 6.5 Hz), 1.24 (m, 5H), 1.03 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 505.9 (M+1).

Compuesto TX63982: Una disolución de TX63918 (39.5 mg, 0.0803 mmol) y EtNCO (64 uL, 0.81 mmol) en PhMe (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se calentó a 70 °C durante ~5 h, y se agitó a temperatura ambiente un 19 h adicionales. La disolución resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0 → 100% en hexanos), las fracciones similares se combinaron, se concentraron, se destillaron azeotrópicamente con EtOH y se secaron para dar TX63982 (33.2 mg, 73%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.04 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.48 (qd, 1H, J = 7.0, 12.3 Hz), 2.26 (td, 1H, J = 4.3, 17.3 Hz), 1.66 (m, 12H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.25 (m, 5H), 1.13 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 563.4 (M+1).

Compuesto TX63448: El compuesto TX63435 (20 mg, 0.041 mmol) y SeO<sub>2</sub> (13.5 mg, 0.12 mmol) se mezclaron con 1,4-dioxano (1 mL). Después de calentar a 100°C durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de gel de sílice, que se eluyó con EtOAc. El filtrado combinado y los lavados se concentraron para dar el producto bruto, que contiene 12% de TX63448. El producto bruto se purificó repetidamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% de EtOAc en hexanos o 0-10% de EtOAc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) hasta el compuesto TX63448 (1.1 mg) como un sólido blanco: m/z = 490.3 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.99 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.94 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.10-1.95 (m, 12H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

Compuesto TX63936: Se añadió una disolución del compuesto TX63520 (370 mg, 0.77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) a XeF<sub>2</sub> (157 mg, 0.93 mmol) a temperatura ambiente en un tubo de PTFE. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con una disolución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25% en hexanos) para dar el producto TX63936 (80 mg), que se contaminó con algunas impurezas. El producto se purificó de nuevo por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-2% de acetona en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar TX63936 purificado (32 mg, 9% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z = 452.2 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.30 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 2.70 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12-2.08 (m, 15H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

Compuesto 75: Una mezcla del compuesto 7 (1.16 g, 2.47 mmol), NH<sub>2</sub>OH-HCl (398 mg, 5.72 mmol), NaOAc (466 mg, 5.68 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) y MeOH (12 mL) se calentó a 60 °C (temperatura del baño de aceite) durante 1.5 h. Se añadió EtOAc. La mezcla se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto 77 (1.20 g) en forma de un sólido de espuma blanca: m/z 484.3 (M+1). El compuesto 75 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 76: El compuesto 75 (1.20 g, 2.47 mmol) se disolvió en AcOH (2.9 mL) y Ac<sub>2</sub>O (0.35 mL, 3.70 mmol).

- Después de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (1.195 g, 3.71 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (28 mg, 0.13 mmol, 0.05 eq.) y  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (5.8 mL). Después de calentar la reacción a 60 °C durante 15 h, y a 80 °C durante 3 h, se añadió una cantidad adicional de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (28 mg, 0.13 mmol, 0.05 eq.). Después de otras 3 horas a 80 °C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por evaporación. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el producto 76 (629 mg, 44% de rendimiento de 7) como un sólido de espuma naranja clara. El compuesto 76 es una mezcla 3:1 de 2 isómeros: m/z 584.3 (M+1).
- Compuesto 77: Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (742 mg, 5.37 mmol) a una disolución del compuesto 76 (627 mg, 1.07 mmol) en MeOH (22 mL) a 0 °C. Después de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y HCl 12 N (0.90 mL, 10.8 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. Se añadió agua. El producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron para dar el compuesto 77 como una espuma amarilla clara. El compuesto 77 era una mezcla 4.5:1 de 2 isómeros: m/z 500.2 (M+1).
- Compuesto 78: Una mezcla del compuesto 77 obtenido anteriormente,  $\text{NaHSO}_3$  (58.5%  $\text{SO}_2$ , 410 mg, 3.73 mmol), EtOH (7.5 mL) y agua (2.5 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadió una cantidad adicional de  $\text{NaHSO}_3$  (58.5%  $\text{SO}_2$ , 100 mg, 0.91 mmol). Después de que la reacción se calentó a 80 °C durante otras 3 h, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 78 (380 mg, 73% de rendimiento de 76) como un sólido blanco: m/z 485.2 (M+1).
- Compuesto 80: El reactivo de Jones se añadió gota a gota a una disolución del compuesto 78 (51.6 mg, 0.11 mmol) en acetona (1 mL) a 0 °C hasta que el color naranja persistió. La reacción se agitó hasta que el compuesto 78 se consumió completamente. Se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto bruto, una mezcla del compuesto 79 (m/z = 499.2 (M+1)) y 80 (m/z = 455.2 (M+1)), se calentó a 80 °C durante 2 h, y 120 °C durante 30 min a vacío. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos) para dar el compuesto 80 (39 mg, 81% de rendimiento de 78) como un sólido blanco: m/z 455.2 (M+1).
- Compuesto 81: Se añadió NaOMe (279 mL, 1.22 mmol) a una mezcla del compuesto 80 (37 mg, 0.08 mmol) y  $\text{HCO}_2\text{Et}$  (196 mL, 2.44 mmol) a 0 °C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió THF (0.3 mL). La reacción se continuó a temperatura ambiente durante 5 h, y se enfrió a 0 °C. Se añadieron MTBE y HCl 6 N (0.22 mL, 1.32 mmol). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto bruto se mezcló con  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (9 mg, 0.13 mmol), EtOH (4 mL) y agua (0.2 mL). Después de calentar la reacción a 55 °C durante 18 h, se añadió EtOAc. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% de EtOAc en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto 81 (18 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 480.2 (M+1). El compuesto 81 estaba contaminado con algunas impurezas.
- Compuesto 82: Se añadió NaOMe (12 mL, 0.052 mmol) a una suspensión del compuesto 81 (17 mg, 0.035 mmol) en MeOH (0.70 mL) y THF (0.35 mL) a temperatura ambiente. Después de calentar la reacción a 55 °C durante 2.5 h, se añadieron cantidades adicionales de NaOMe (12  $\mu\text{L}$ , 0.052 mmol) y MeOH (0.70 mL). La mezcla se calentó a 55 °C durante 1 hora más y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió MTBE. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos) para dar el compuesto 82 (8.7 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco: m/z 480.2 (M+1).
- Compuesto TX63614: Se añadió una disolución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2.6 mg, 0.009 mmol) en DMF (21 mL) a una disolución del compuesto 82 (8.7 mg, 0.018 mmol) en DMF (100  $\mu\text{L}$ ) a 0 °C. Después de agitar la reacción a 0 °C durante 1 h, se añadió piridina (5 mL 0.062 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación, que se lavó con HCl 1 N ac., disolución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ac., y agua. El extracto orgánico se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% de EtOAc en hexanos) para dar TX63614 (7 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.96 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.15-1.95 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 478.2 (M+1).
- Compuesto TX63693: Una disolución del compuesto TX63618 (200 mg, 0.421 mmol) en metanol (20 mL) y benceno (1 mL) se calentó a 85 °C durante 20 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63693 (149 mg, 69%) como sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.12 (d, 1H,  $J$  = 4.6 Hz), 2.71 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J$  = 6.7 Hz), 1.10-2.10 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 432.2 (M- $\text{NHCO}_2\text{CH}_3$ ).

Compuesto TX63800: Una disolución del compuesto TX63618 (200 mg, 0.421 mmol) en etanol (20 mL) y benceno (1 mL) se calentó a 85 °C durante 20 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 75% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63800 (156 mg, 71%) como sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.13 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.70 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10-2.06 (m, 18H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 432.2 (M-NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Compuesto TX63819: Una disolución del compuesto TX63618 (150 mg, 0.316 mmol) en 2-propanol (20 mL) y benceno (1 mL) se calentó a 85 °C durante 20 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0 a 60% en hexanos) para dar el compuesto TX63819 (100 mg, 59%) como un sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.13 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.69 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.21 (d, 6H, J = 5.6 Hz), 1.10-2.06 (m, 15H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); m/z 432.2 (M-NHCO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Compuesto TX63862: Se añadió NH<sub>3</sub> en metanol (disolución 2M, 0.83 mL, 1.67 mmol) a una disolución del compuesto TX63618 (158.6 mg, 0.334 mmol) en THF (2.5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por trituración en etanol para dar el compuesto TX63862 (125 mg, 76%) como sólido de espuma espesa de sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.15 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.08-2.50 (m, 17 H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); m/z 492.2 (M+1).

Compuesto TX63826: Se añadió etilamina en THF (disolución 2M, 0.193 mL, 0.386 mmol) a una disolución del compuesto TX63618 (152.8 mg, 0.322 mmol) en THF (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 90% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63826 (85 mg, 50%) como sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.32 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 3.98 (s, 1H), 3.13-3.24 (m, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (m, 3H), 1.27 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.23-1.96 (m, 13H), 1.13 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); m/z 520.3 (M+1).

Compuesto TX63875: Se añadió dimetil amina en THF (disolución 2M, 0.195 mL, 0.391 mmol) a una disolución del compuesto TX63618 (154.6 mg, 0.325 mmol) en THF (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63875 (108 mg, 63%) como sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.25 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.91 (s, 6H), 2.59 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10-1.97 (m, 13H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); m/z 520.3 (M+1).

Compuesto TX63876: Se añadió metilamina en THF (disolución 2M, 0.187 mL, 0.375 mmol) a una disolución del compuesto TX63618 (148.3 mg, 0.312 mmol) en THF (2.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 80% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63876 (100 mg, 63%) como sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.18 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 2.79 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 2.49 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.10-1.97 (m, 13H), 1.05 (s, 6H), 0.92 (s, 3H); m/z 506.3 (M+1).

Compuesto TX63798: Se añadieron secuencialmente Et<sub>3</sub>N (400 mL, 2.88 mmol) y cloruro de benzoilo (50 mL, 0.431 mmol) a una disolución del compuesto TX63620 (129 mg, 0.288 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63798 (50.4 mg, 31%) como sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.42 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 6.06 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.23 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 2.77 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.25 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.19-1.93 (m, 11H), 1.07 (s, 6H), 0.92 (s, 3H); m/z 553. (M+1).

Compuesto TX63818: Se añadieron secuencialmente Et<sub>3</sub>N (57 mL, 0.408 mmol) y 2,2,2-trifluoroetilo cloruro de sulfonilo (39 mL, 0.353 mmol) a una disolución del compuesto TX63620 (122 mg, 0.272 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 60% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63818 (77 mg, 47%) como sólido de espuma blanca: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.05 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 2.64 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.12-2.18 (m, 15H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); m/z 595.3 (M+1).

Compuesto TX63863: Se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (0.152 mL, 1.34 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de TX63620 (300 mg, 0.669 mmol), trietilamina (0.466 mL, 3.34 mmol) y DCM (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La orgánica se lavó con HCl 1 M, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera y agua, se secó

con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 70% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63863 (200 mg, 56%) como sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.06 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.95 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.10-2.30 (m, 21H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  531.3 ( $M+1$ ).

- 5 Compuesto TX63864: Se añadió cloruro de propionilo (0.048 mL, 0.274 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de TX63620 (123 mg, 0.274 mmol), trietilamina (0.191 mL, 1.37 mmol) y DCM (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La orgánica se lavó con HCl 1 M,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmuera y agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 70% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63864 (80 mg, 57%) como sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.07 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 2.61 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 2.06 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.14 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz), 1.10-1.95 (m, 13H), 1.03 (s, 6H), 0.89 (s, 3H);  $m/z$  505.3 ( $M+1$ ).

- 15 Compuesto TX63865: Se añadió cloruro de heptanoilo (0.083 mL, 0.539 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de TX63620 (0.121 mg, 0.270 mmol), trietilamina (0.190 mL, 1.36 mmol) y DCM (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La orgánica se lavó con HCl 1 M,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmuera y agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 70% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63865 (110 mg, 72%) como sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.04 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.62 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.10-2.19 (m, 27H), 1.02 (s, 6H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (3H, m);  $m/z$  561.4 ( $M+1$ ).

- 20 Compuesto TX63681: Se añadieron secuencialmente  $\text{Et}_3\text{N}$  (124 mL, 0.89 mmol) y anhídrido fórmico acético (disolución 7.4 M preparada in situ, 48 mL, 0.356 mmol) a una disolución del compuesto TX63620 (80 mg, 0.178 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) a 0 °C. Después de que la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63681 (58 mg, 68%) como sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d, 0.45H,  $J = 12.3$  Hz), 8.19 (s, 0.55H), 8.03 (s, 0.55H), 8.02 (s, 0.45H), 6.06 (s, 1H), 5.49 (d, 0.45H,  $J = 12.3$  Hz), 5.02 (s, 0.55H), 3.14 (d, 0.45H,  $J = 4.5$  Hz), 3.09 (d, 0.55H,  $J = 4.5$  Hz), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.17-2.70 (m, 17H), 1.06 (s, 1.35H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 1.65H), 0.94 (s, 1.35 H), 0.91 (s, 1.65 H);  $m/z$  477.3 ( $M+1$ ).

- 30 Compuesto TX63799: Se añadieron asecuencialmente ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (47 mL, 0.534 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (186 mL, 1.33 mmol) a una disolución del compuesto TX63620 (200 mg, 0.445 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) a temperatura ambiente. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió T3P (50% en EtOAc, 283 mg, 0.891 mmol). Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. y agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 50% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto TX63799 (50 mg, 20%) como sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.01 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.66 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.16-1.96 (m, 13H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H)  $m/z$  559.3 ( $M+1$ ).

- 40 Compuesto TX63866: Se añadieron secuencialmente ácido ciclopropanocarboxílico (25 mL, 0.326 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (111 mL, 0.816 mmol) a una disolución del compuesto TX63620 (122 mg, 0.272 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) a temperatura ambiente. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió T3P (50% en EtOAc, 330 mL, 0.543 mmol). Después de que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se transfirió a un embudo de decantación, que se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. y agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por trituración en EtOH para dar el compuesto TX63866 (60 mg, 42%) como sólido de espuma blanca: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.16 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 2.64 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.89-1.96 (m, 16H), 0.69 (m, 2H).  $m/z$  517.3 ( $M+1$ ).

- 50 Todos los compuestos, composiciones y métodos descritos y reivindicados en el presente documento pueden fabricarse y ejecutarse sin experimentación excesiva a la luz de la presente descripción.

## Referencias

- Abraham and Kappas, Free Radical Biol. Med., 39:1-25, 2005.
- Ahmad et al., Cancer Res., 68: 2920-2926, 2008.
- 55 Ahmad et al., J. Biol. Chem., 281: 35764-9, 2006.
- Araujo et al., J. Immunol., 171 (3): 1572-1580, 2003.

- Bach, Hum. Immunol., 67 (6): 430-432, 2006.
- Chauhan and Chauhan, Pathophysiology, 13(3):171-181 2006.
- Dickerson et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, 6 de Marzo, 2007.
- Dinkova-Kostova et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102(12):4584-4589, 2005.
- 5 Dudhgaonkar et al., Eur. J. Pain, 10 (7): 573-9, 2006.
- Forstermann, Biol. Chem., 387: 1521, 2006.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl and Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Hanson et al., BMC Medical Genetics, 6 (7), 2005.
- 10 Honda et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 12:1027-1030, 2002.
- Honda et al., J. Med. Chem., 43:4233-4246, 2000a.
- Honda, et al., J. Med. Chem., 43:1866-1877, 2000b.
- Honda et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7:1623-1628, 1997.
- Honda et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9(24):3429-3434, 1999.
- 15 Honda et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(19):2711-2714, 1998.
- Honda et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(24):6306-6309, 2006.
- Ishikawa et al., Circulation, 104 (15): 1831-1836, 2001.
- Kawakami et al., Brain Dev., 28 (4): 243-246, 2006.
- Kendall-Tackett, Trauma Violence Abuse, 8 (2): 117-126, 2007.
- 20 Kruger et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 319 (3): 1144-1152, 2006.
- Lee et al., Glia., 55 (7): 712-22, 2007.
- Lencz et al., Mol. Psychiatry, 12 (6): 572-80, 2007.
- Liby et al., Cancer Res., 65 (11): 4789-4798, 2005.
- Liby et al., Nat. Rev. Cancer, 7 (5): 357-356, 2007a.
- 25 Liby et al., Mol. Cancer Ther., 6 (7): 2113-9, 2007b.
- Liby et al., 2007b
- Liu et al., FASEB J., 20 (2): 207-216, 2006.
- Lu et al., J. Clin. Invest., 121 (10): 4015-29, 2011.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.
- 30 Mclver et al., Pain, 120 (1-2): 161-9, 2005.
- Morris et al., J. Mol. Med., 80(2):96-104, 2002.
- Morse and Choi, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 172 (6): 660-670, 2005.
- Morse and Choi, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 27 (1): 8-16, 2002.
- Pall, Med. Hypoth., 69: 821-825, 2007.
- 35 Place et al., Clin. Cancer Res., 9 (7): 2798-806, 2003.
- Rajakariar et al., Proc. Natl Acad Sci. USA, 104 (52): 20979-84, 2007.
- Ross et al., Am. J. Clin. Pathol., 120 (Suppl): S53-71, 2003.

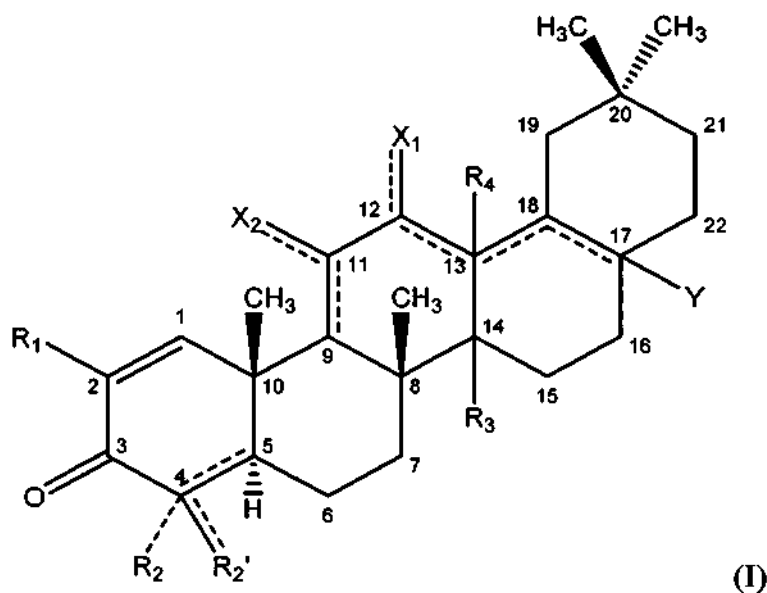
- Ross et al., Expert Rev. Mol. Diagn., 3(5):573-585, 2003.
- Ruster et al., Scand. J. Rheumatol., 34 (6): 460-3, 2005.
- Sacerdoti et al., Curr Neurovasc Res. 2 (2): 103-111, 2005.
- Salvemini et al., J. Clin. Invest., 93 (5): 1940-1947, 1994.
- 5 Sarchielli et al., Cephalalgia, 26 (9): 1071-1079, 2006.
- Satoh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103(3):768-773, 2006.
- Schulz et al., Antioxid. Redox. Sig., 10: 115, 2008.
- Strejan et al., J. Neuroimmunol., 7:27, 1984.
- Suh et al., Cancer Res., 58: 717-723, 1998.
- 10 Suh et al., Cancer Res., 59 (2): 336-341, 1999.
- Szabo et al., Nature Rev. Drug Disc., 6: 662-680, 2007.
- Takahashi et al., Cancer Res., 57: 1233-1237, 1997.
- Tamir and Tannebaum, Biochim. Biophys. Acta, 1288: F31-F36, 1996.
- Xie et al., J. Biol. Chem., 270(12):6894-6900, 1995.
- 15 Zhou et al., Am. J. Pathol., 166 (1): 27-37, 2005.

#### Listado de secuencias

- <110> ANDERSON, ERIC BENDER, CHRISTOPHER F. JIANG, XIN VISNICK, MELEAN LIU, XIAOFENG
- 20 <120> DERIVADOS TRITERPENOIDES DE C<sub>4</sub>-MONOMETILO Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS
- <130> REAT.P0068WO
- <140> DESCONOCIDO
- 25 <141> 2012-03-09
- <150> 61/452,017
- <151> 2011-03-11
- 30 <160> 1
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 35 <211> 26
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 40 <223> Cebador sintético
- <400> 1
- cagtcacagt gactcagcag aatctg 26

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

- 5  $X_1$  y  $X_2$  son independientemente hidrógeno, halo, hidroxi, amino u oxo, siempre que  $X_1$  no sea oxo cuando los átomos de carbono 12 y 13 están conectados entre sí con un doble enlace, además siempre que  $X_2$  no sea oxo cuando los átomos de carbono 9 y 11 están conectados entre sí con un doble enlace;

$R_1$  es -H, -CN, halo, -CF<sub>3</sub>, o -C(O) $R_a$ , en donde  $R_a$  es -OH, alcoxi<sub>(C1-4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>;

- 10  $R_2$  es hidrógeno o  $R_2$  está ausente cuando el átomo al que está unido forma parte de un doble enlace;

$R_2''$  es =CH<sub>2</sub>, o alquilo<sub>(C≤8)</sub>;

$R_3$  y  $R_4$  son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, metilo o como se define a continuación cuando cualquiera de estos grupos se toma junto con el grupo  $R_c$ ; e

Y es:

- 15 -H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o -NCO;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤2)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤2)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos; -alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>- $R_b$ , -alquenodiilo<sub>(C≤8)</sub>- $R_b$ , o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en donde  $R_b$  es:

- 20 hidrógeno, hidroxi, halo, amino o tio; o

heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-*t*-butilo, -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

- 25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O) $R_c$ , en donde m es 0-6 y  $R_c$  es:

hidrógeno, hidroxi, halo, amino, -NHOH,



tio; o

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤58)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>,

alquenilo<sub>(C≤8)</sub>, aritoxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤58)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤58)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤58)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R<sub>c</sub> y R<sub>3</sub>, tomados juntos, son -O- o -NR<sub>d</sub>-, en donde R<sub>d</sub> es hidrógeno o alquilo<sub>(C≤4)</sub>; o

5 R<sub>c</sub> y R<sub>4</sub>, tomados juntos, son -O- o -NR<sub>d</sub>-, en donde R<sub>d</sub> es hidrógeno o alquilo<sub>(C≤4)</sub>; o

-NHC(O)R<sub>e</sub>, en donde R<sub>e</sub> es:

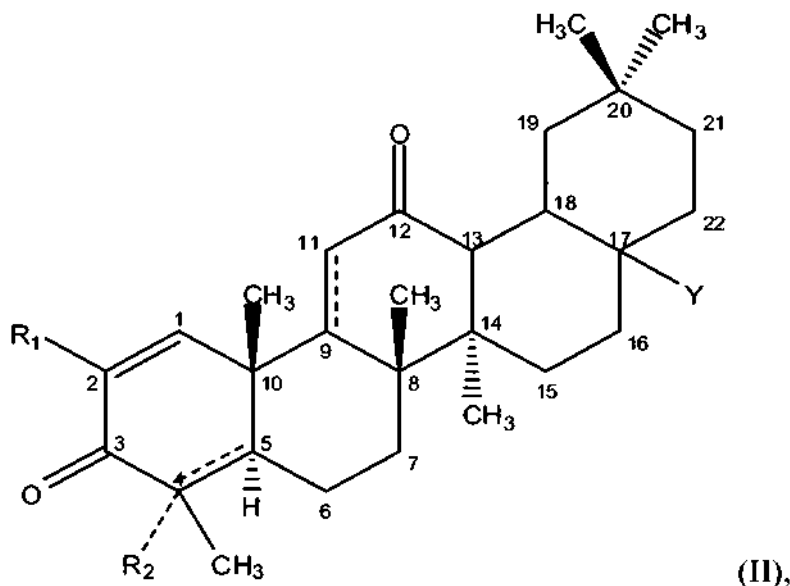
hidrógeno, hidroxilo, amino; o

10 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤58)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤58)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤58)</sub>, dialquilamina<sub>(C≤58)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

en donde los términos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcanodiilo y alquenodiilo también cubren las versiones cíclicas y cíclicas de estos grupos;

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente por la fórmula:



en donde:

R<sub>1</sub> es -H, -CN, halo, -CF<sub>3</sub>, o -C(O)R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> es -OH, alcoxi<sub>(C1-4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno o R<sub>2</sub> está ausente cuando el átomo al que está unido forma parte de un doble enlace; e

Y es:

20 -H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o -NCO;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, -alkenediilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en donde R<sub>b</sub> es:

25 hidrógeno, hidroxilo, halo, amino o tio; o

heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alqueniloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcooxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquenilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤58)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-*t*-butilo, -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>c</sub>, en donde m es 0-6 y R<sub>c</sub> es:

hidrógeno, hidroxi, halo, amino, -NHOH,



tio; o

- 5 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤58)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤58)</sub>, -NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

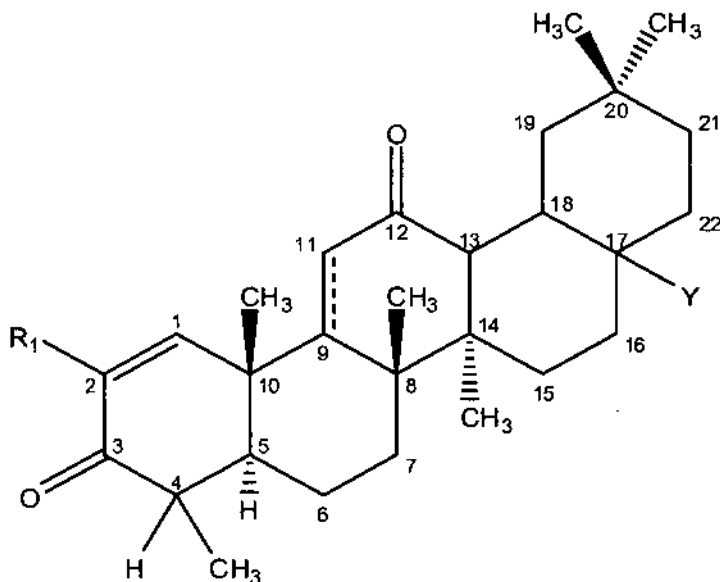
-NHC(O)R<sub>e</sub>, en donde R<sub>e</sub> es:

hidrógeno, hidroxi, amino; o

- 10 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤58)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 2, definido adicionalmente por la fórmula:



(III),

en donde:

R<sub>1</sub> es -H, -CN, halo, -CF<sub>3</sub>, o -C(O)R<sub>a</sub>, en donde R<sub>a</sub> es -OH, alcoxi<sub>(C1-4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>;

Y es:

- 20 -H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o -NCO;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, -alkenediilo<sub>(C≤8)</sub>-R<sub>b</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en donde R<sub>b</sub> es:

- 25 hidrógeno, hidroxi, halo, amino o tio; o

heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, acilo<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-*t*-butilo, -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

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

hidrógeno, hidroxi, halo, amino, -NHOH,



tio; o

- 5 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamina<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamina<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

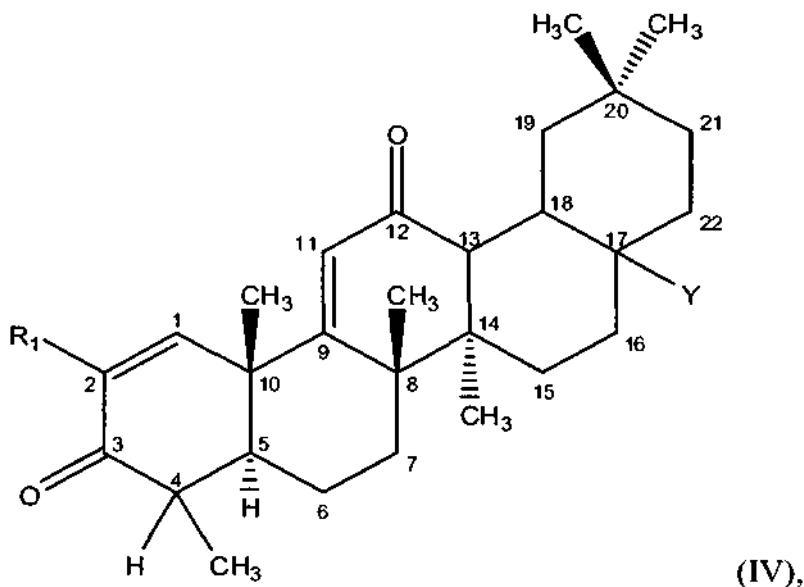
-NHC(O) $R_e$ , en donde  $R_e$  es:

- 10 hidrógeno, hidroxi, amino; o

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamina<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 4. El compuesto de la reivindicación 3, definido adicionalmente por la fórmula:



en donde:

$R_1$  es -H, -CN, halo, -CF<sub>3</sub>, o -C(O) $R_a$ , en donde  $R_a$  es -OH, alcoxi<sub>(C1-4)</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino<sub>(C1-4)</sub>, o -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C1-4)</sub>; e

- 20 Y es:

-H, -OH, -SH, -CN, -F, -CF<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> o -NCO;

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilo<sub>(C≤8)</sub>, alquinoilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤12)</sub>, aralquilo<sub>(C≤12)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤12)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤12)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamina<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, aciltio<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos;

- 25 alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>- $R_b$ , alkenediilo<sub>(C≤8)</sub>- $R_b$ , o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en donde  $R_b$  es:

hidrógeno, hidroxi, halo, amino o tio; o

heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamina<sub>(C≤8)</sub>, alquenoilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, aralquilamino<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-*t*-butilo, -OCH<sub>2</sub>-alquiltio<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

- 30

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

hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, -NHOH,



tio; o

- 5 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

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

- 10 hidrógeno, hidroxilo, amino; o

alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, heteroariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamina<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde  $R_1$  es -CN.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Y es  $-(CH_2)_mC(O)R_c$ , en donde m es 0-6 y  $R_c$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, -NHOH,



- 20 alquilo<sub>(C≤8)</sub>, alqueno<sub>(C≤8)</sub>, alquino<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, aralquilo<sub>(C≤8)</sub>, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alquenoiloxi<sub>(C≤8)</sub>, ariloxi<sub>(C≤8)</sub>, aralcoxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, arilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, amido<sub>(C≤8)</sub>, -NH-alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, -NH-heterocicloalquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NHC(NOH)-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -NH-amido<sub>(C≤8)</sub>, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos distintos de hidrógeno, hidroxilo, amino y -NHOH.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Y es alcanodiilo<sub>(C≤8)</sub>- $R_b$ .

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde Y es  $-CH_2-R_b$ .

- 25 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde  $R_b$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub> sustituido, heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)NH-alquilo<sub>(C≤8)</sub>, -OC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)O-*t*-butilo, y -OCH<sub>2</sub>-alquilo<sub>(C≤8)</sub>.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Y se selecciona del grupo que consiste en alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub>, alquilsulfonilamino<sub>(C≤8)</sub> sustituido y heteroarilo<sub>(C≤8)</sub>.

- 30 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde Y es -NHC(O) $R_e$ , en donde  $R_e$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo<sub>(C≤8)</sub>, arilo<sub>(C≤8)</sub>, alcoxi<sub>(C≤8)</sub>, aciloxi<sub>(C≤8)</sub>, alquilamino<sub>(C≤8)</sub>, dialquilamino<sub>(C≤8)</sub>, o versiones sustituidas de cualquiera de estos grupos distintos de hidrógeno, hidroxilo y amino.

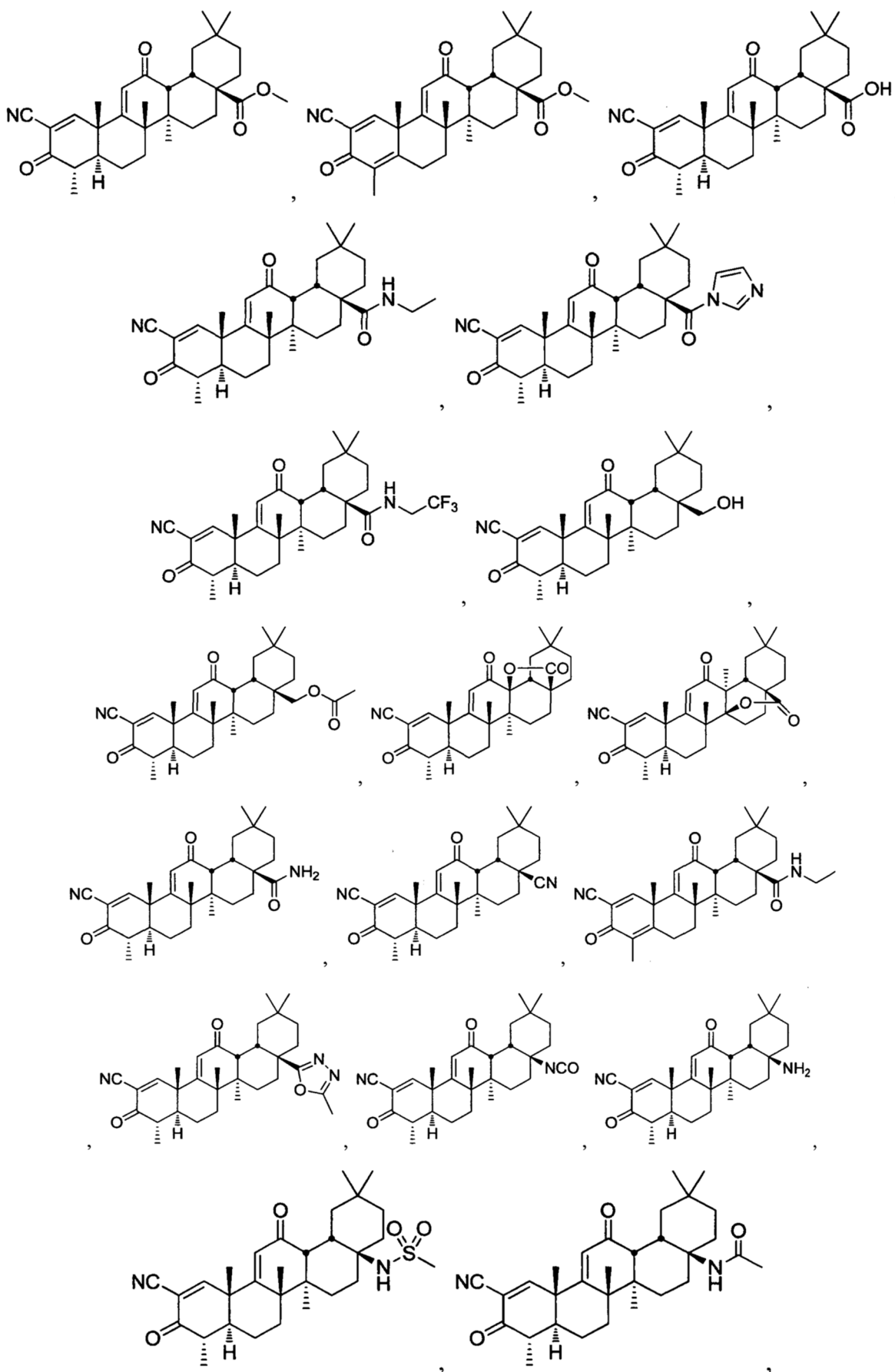
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde  $R_e$  es alquilo<sub>(C≤8)</sub> o alquilo<sub>(C≤8)</sub>.

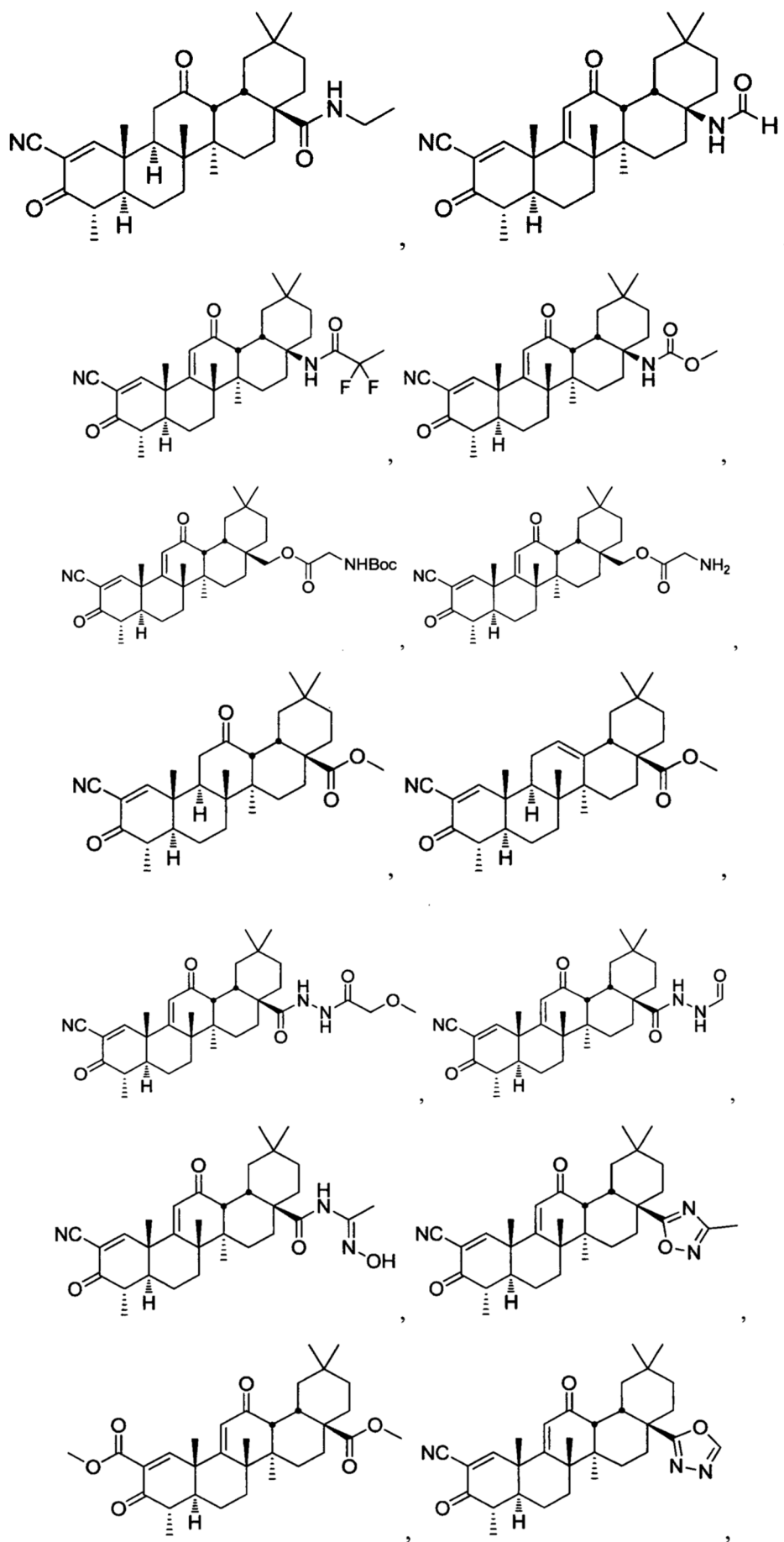
- 35 13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde  $R_e$  es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, n-hexilo, 1,1-difluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

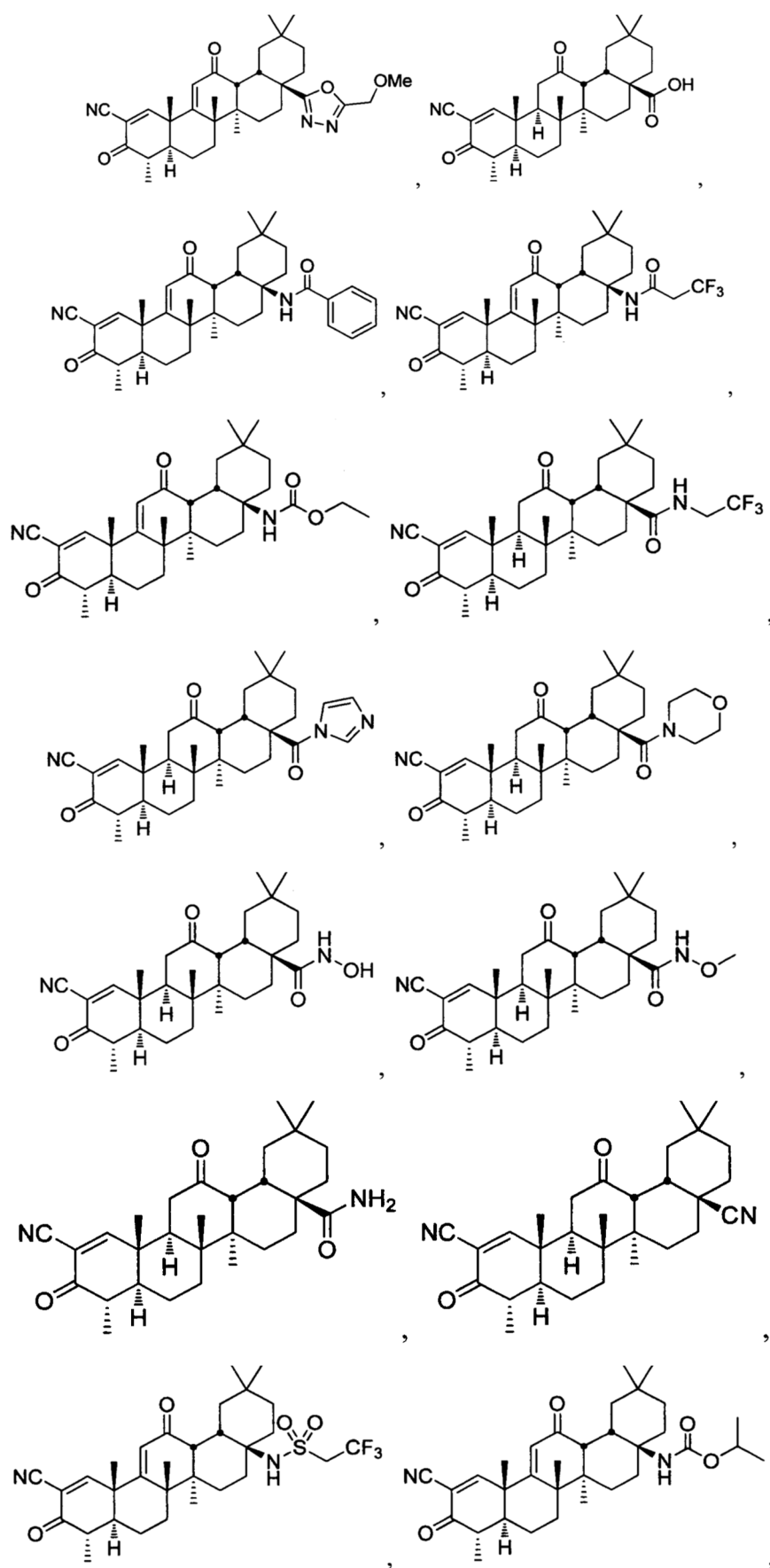
14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, en donde Y es  $-(CH_2)_mC(O)R_c$ , en donde m es 0 y en donde  $R_c$  y  $R_3$  se toman juntos y son -O-.

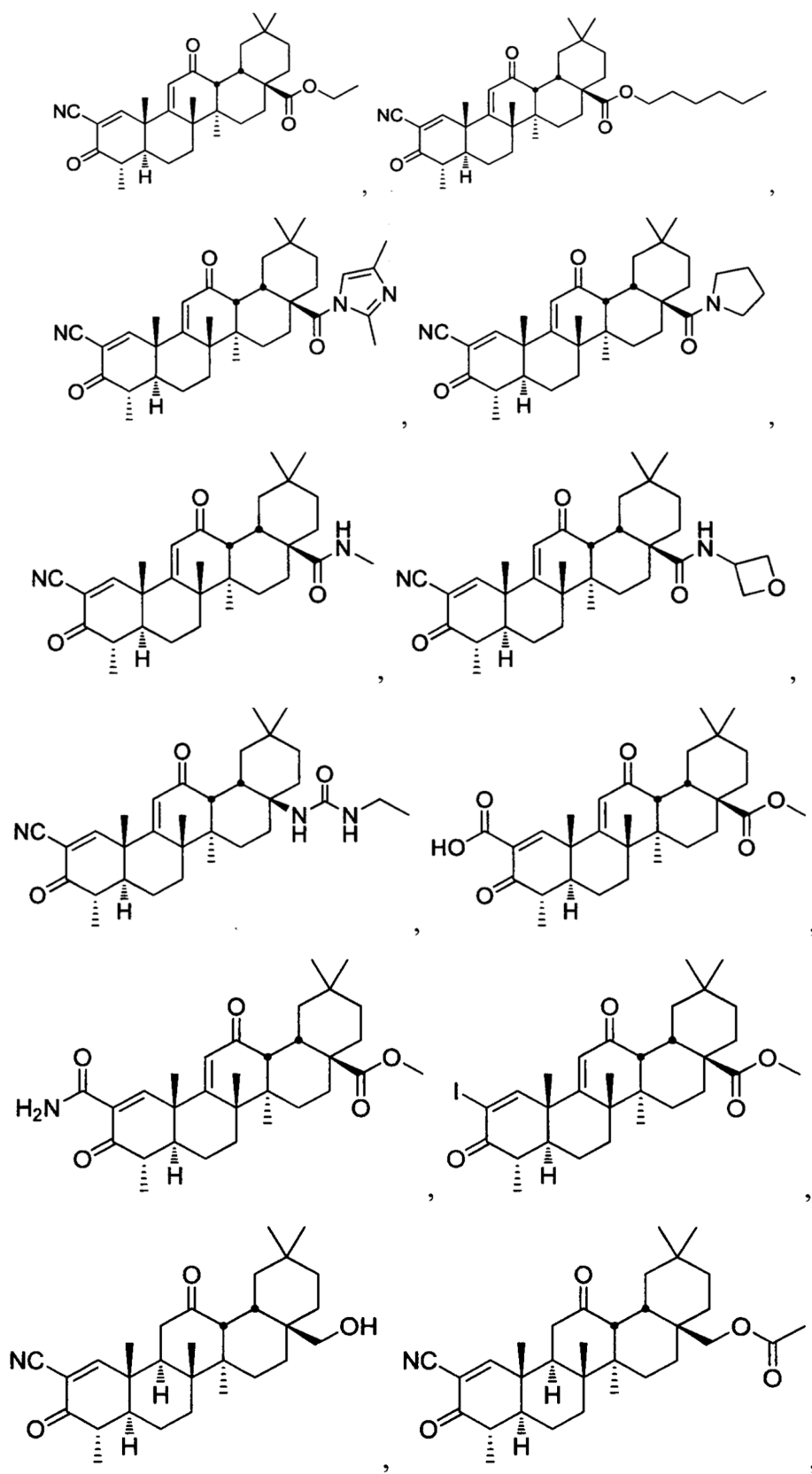
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, en donde Y es  $-(CH_2)_mC(O)R_c$ , en donde m es 0 y en donde  $R_c$  y  $R_4$  se toman juntos y son -O-.

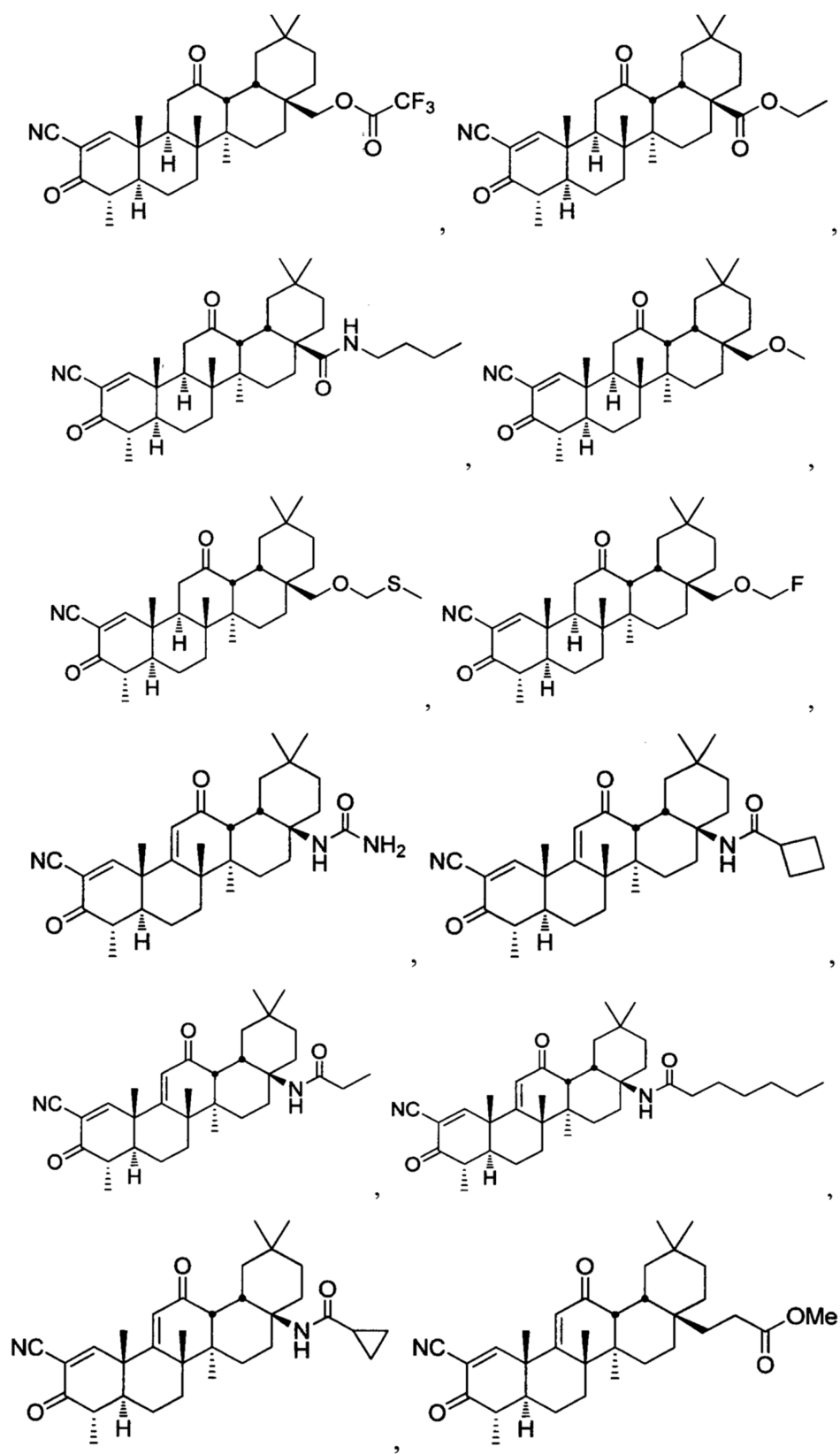
- 40 16. El compuesto de la reivindicación 1, definido adicionalmente como:

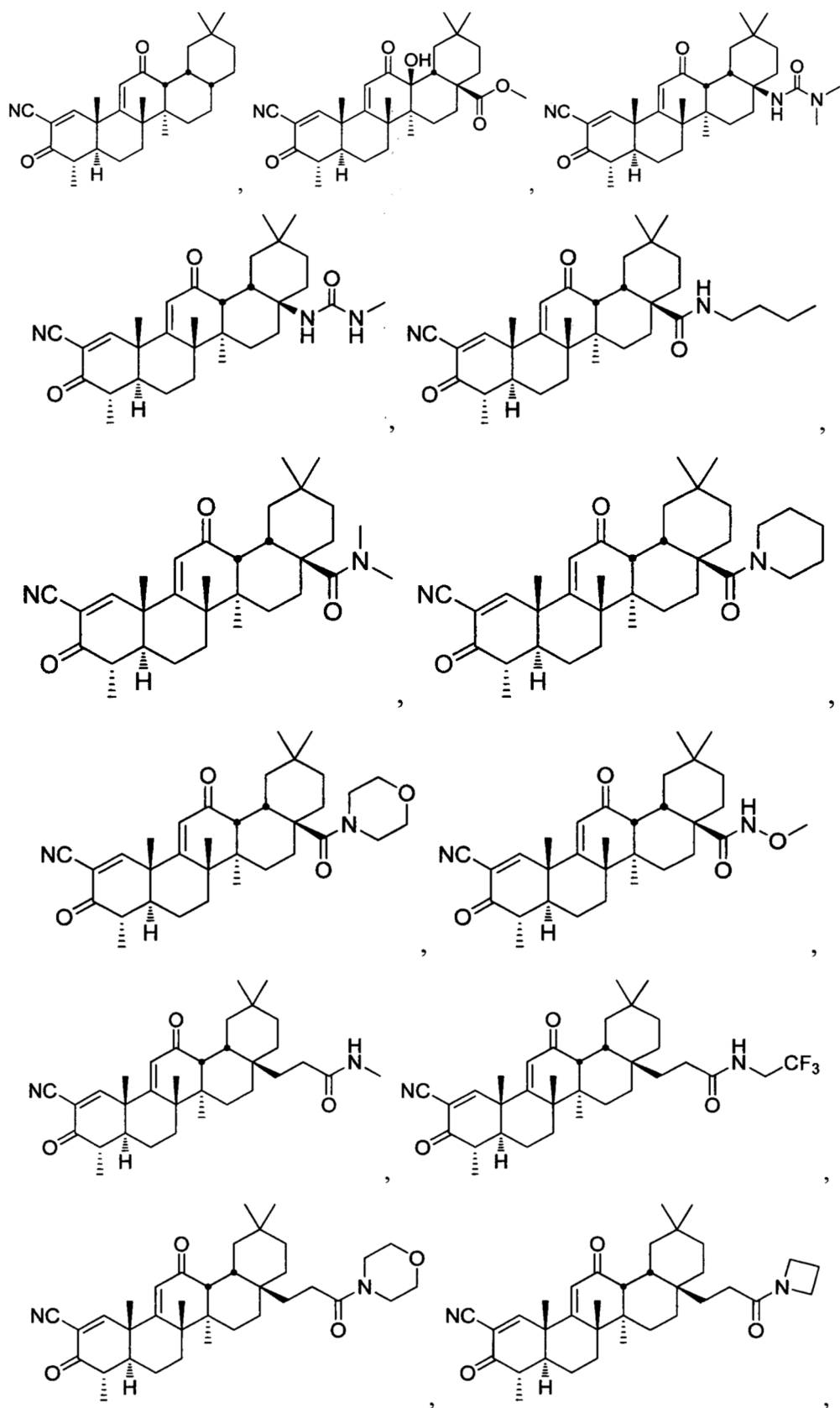


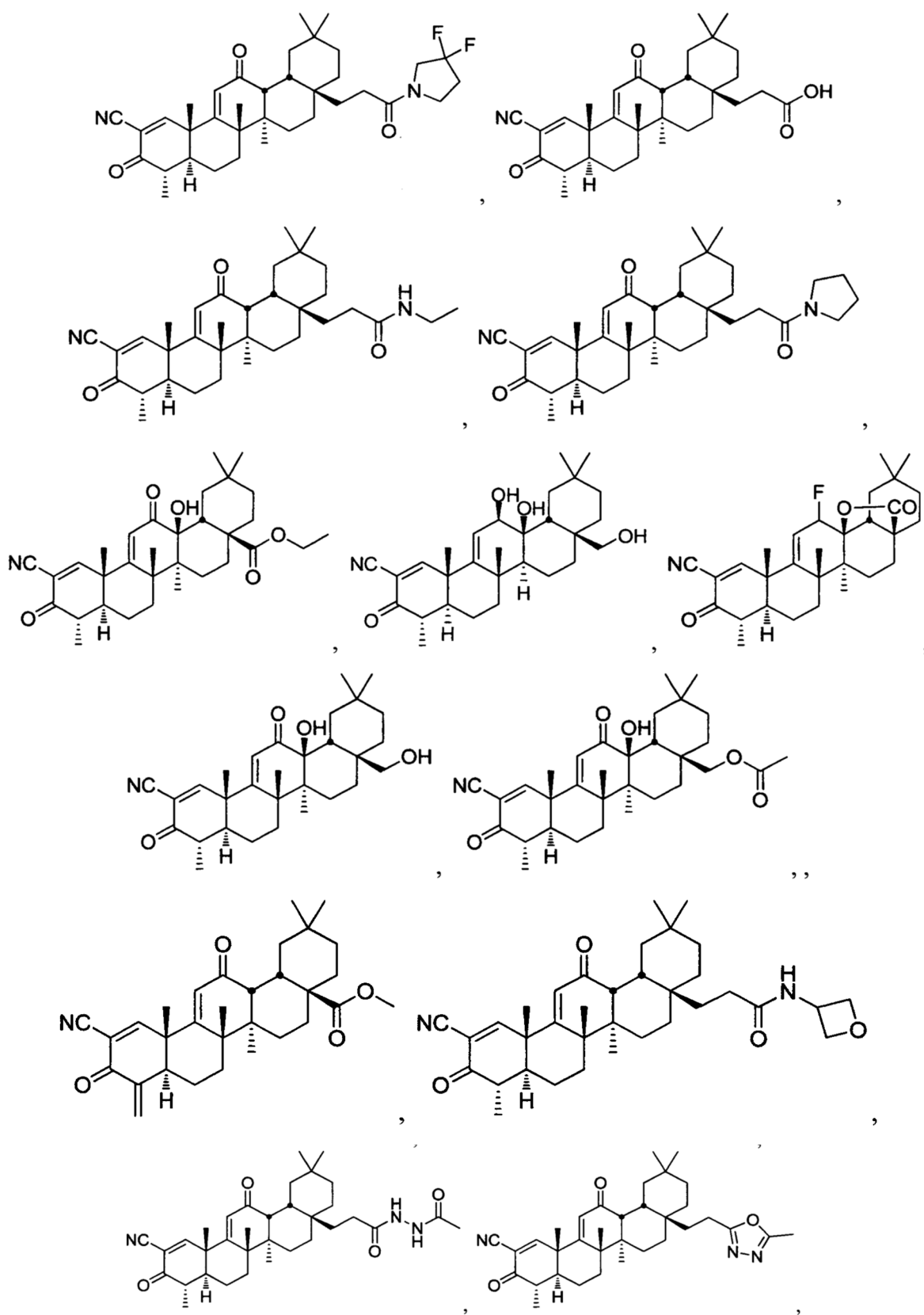


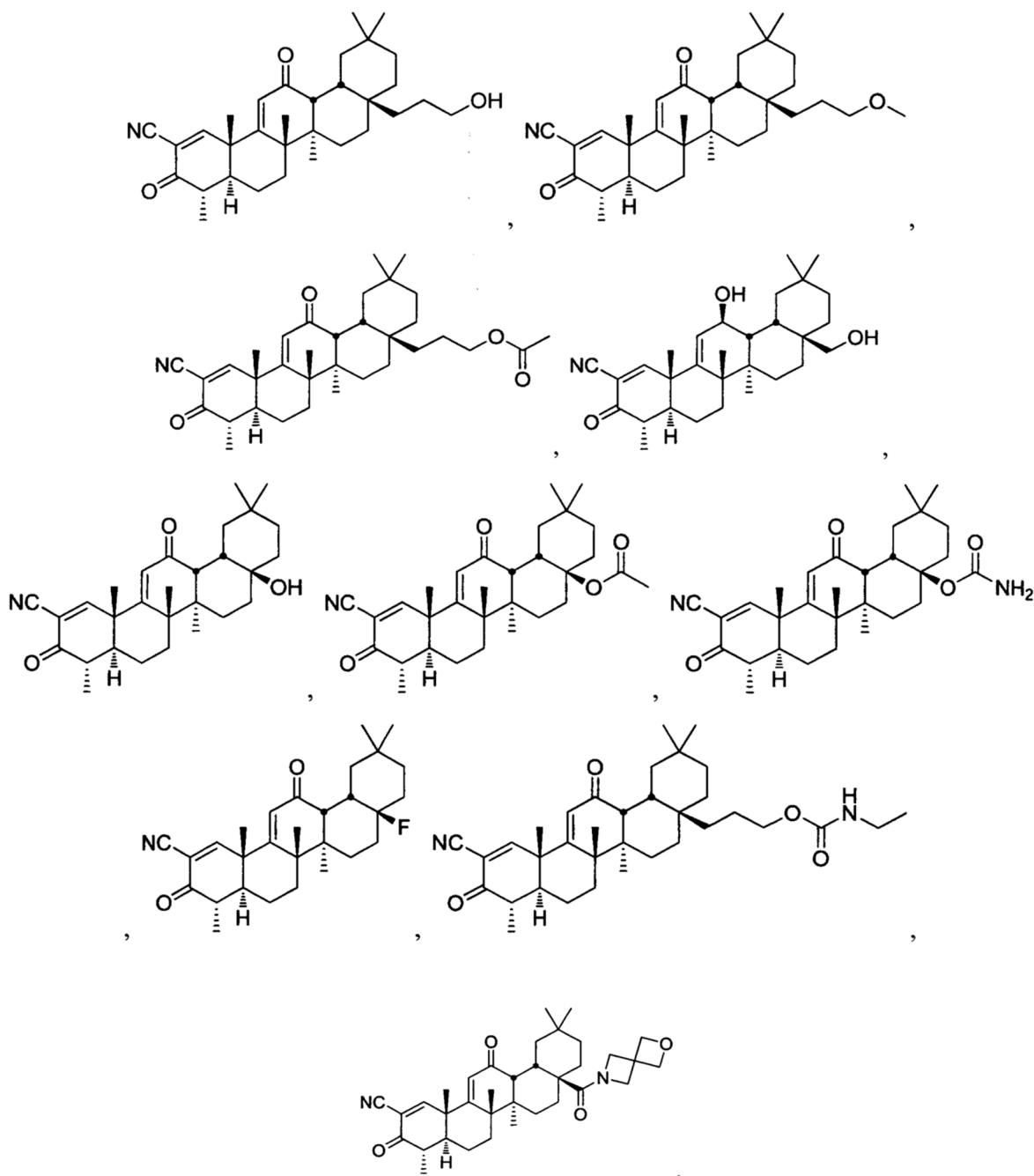












5 o

una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las fórmulas químicas anteriores.

17. Una composición farmacéutica que comprende:

a) el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16; y

10 b) un excipiente.

18. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en terapia.

15 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, una complicación de la exposición local o total del cuerpo a radiación ionizante, mucositis resultante de radioterapia o quimioterapia, una enfermedad autoinmune, una enfermedad cardiovascular, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia orgánica aguda y crónica, incluyendo insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca, una enfermedad respiratoria, diabetes, una complicación de la diabetes, alergias severas, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad ocular, dolor crónico, enfermedad ósea degenerativa, que incluye osteoartritis y osteoporosis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis, sepsis, trastorno convulsivo o trastorno neuropsiquiátrico.