

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 758**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2013 PCT/US2013/059027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14040060**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2013 E 13767176 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2892912**

54 Título: **Derivados de alcanodiil y alquenodiil de c17 del ácido oleanólico y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

10.09.2012 US 201261699122 P
13.03.2013 US 201361780540 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 731 758 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 de alcanodiil y alqueniidiil de c17 del ácido oleanólico y métodos de uso de los mismos

Antecedentes de la invención

campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general 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 la inflamación y el estrés oxidativo.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 La actividad antiinflamatoria y antiproliferativa del triterpenoide natural, el ácido oleanólico, ha sido mejorada mediante modificaciones químicas. Por ejemplo, se ha desarrollado el ácido 2-ciano-3,12-diooxooleana-1,9(11)-dien-28-oico (CDDO) y compuestos relacionados (Honda *et al.*, 1997; Honda *et al.*, 1998; Honda *et al.*, 1999; Honda *et al.*, 2000a; Honda *et al.*, 2000b; Honda *et al.*, 2002; Suh *et al.* 1998; Suh *et al.*, 1999; Place *et al.*, 2003; Liby *et al.*, 2005 y las patentes de EE.UU. 8,129,429; 7,915,402; 8,124,799; 8,071,632; 8,338,618; y 7,943,778). El éster metílico, metil bardoxolona (CDDO-Me), se ha evaluado clínicamente para el tratamiento del cáncer y la enfermedad renal crónica (Pergola *et al.*, 2011; Hong *et al.*, 2012).

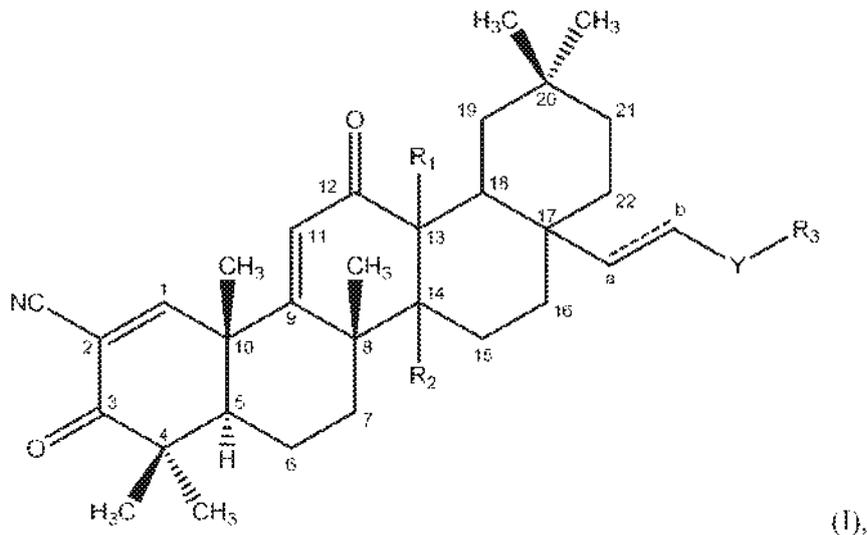
- 15 También se ha mostrado que los análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de los procesos inflamatorios celulares, como la inducción por IFN- γ de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002). También se ha mostrado 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 mostrado que los compuestos derivados del ácido oleanólico afectan la función de múltiples dianas proteicas y, por lo tanto, modulan la actividad de varias rutas de señalización celular importantes relacionadas con el estrés oxidativo, el control del ciclo celular y la inflamación (*p. ej.*, 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.

- 20 El documento WO-A-2009/129548 describe en la página 25 y en la página 67, tabla 1, el compuesto antiinflamatorio 63231 y en la página 24, y en la página 66, tabla 1, el compuesto antiinflamatorio 402-50, ambos de los cuales son análogos de CDDO.

35 Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona nuevos derivados sintéticos 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:



en donde:

Y es -C(O)-;

5 R₁ y R₂ son cada uno independientemente -H, -OH, metilo, o como se define a continuación; y

R₃ es:

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

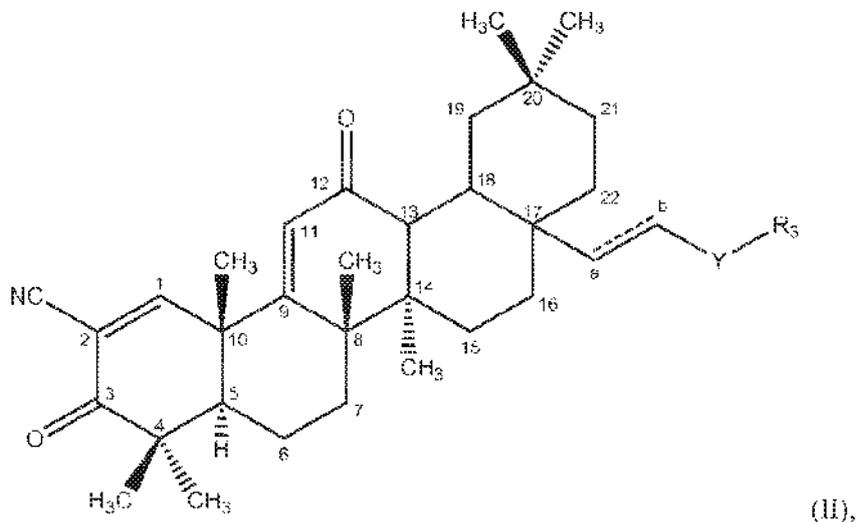
10 alquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8), acilo_(C≤8), alcoxilo_(C≤8), alquenoiloxilo_(C≤8), ariloxilo_(C≤8), aralcoxilo_(C≤8), heteroariloxilo_(C≤8), aciloxilo_(C≤8), heterocicloalcoxilo_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alquenoilamino_(C≤8), alcoxiamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₃ y R₁, tomados juntos, son -O-, -NR_a- o un enlace covalente entre Y y el átomo de carbono 13, en donde R_a es hidrógeno o alquilo_(C≤4); o

15 R₃ y R₂, tomados juntos, son -O-, -NR_a- o un enlace covalente entre Y y el átomo de carbono 14, donde R_a es hidrógeno o alquilo_(C≤4);

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los compuestos se definen adicionalmente como:



en donde:

Y es un enlace covalente, -CH₂-, -C(O)-, -O-, o -NH-; y

R₃ es:

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

5 alquilo_(C≤8), alquenilo_(C≤8), alquinilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8), acilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueniloxi_(C≤8), ariloxi_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), heteroariloxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), heterocicloalcoxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), alcoxiamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el enlace entre los átomos de carbono a y b es un enlace sencillo. En algunas realizaciones, el enlace entre los átomos de carbono a y b es un doble enlace. En algunas realizaciones, Y es un enlace covalente. En algunas realizaciones, Y es -CH₂-. En algunas realizaciones, Y es -C(O)-. En algunas realizaciones, Y es -O-. En algunas realizaciones, R₁ es -H. En algunas realizaciones, R₂ es metilo.

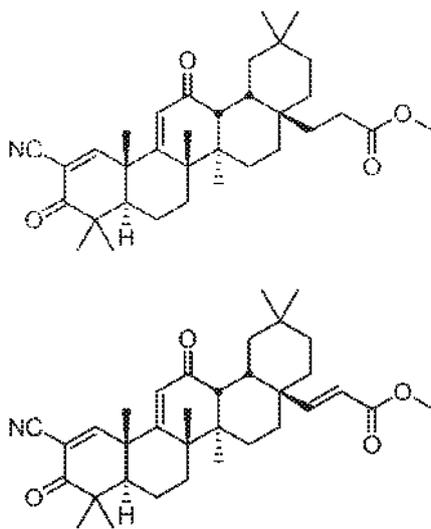
15 En algunas realizaciones, R₃ es -H. En algunas realizaciones, R₃ es -OH. En algunas realizaciones, R₃ es amino. En algunas realizaciones, R₃ es alquilo_(C≤8), p. ej. metilo. En algunas realizaciones, R₃ es heterocicloalquilo_(C≤8), p. ej., morfolinilo, pirrolidinilo, azetidino o piperazinilo. En algunas realizaciones, R₃ es heterocicloalquilo_(C≤8) sustituido, p. ej., hidroxipirrolidinilo, difluorpirrolidinilo, hidroxipiperidinilo, o *N*-Boc-piperazinilo. En algunas realizaciones, R₃ es acilo_(C≤8), p. ej., acetilo. En algunas realizaciones, R₃ es acilo_(C≤8) sustituido, p. ej., etilaminocarbonilo. En algunas

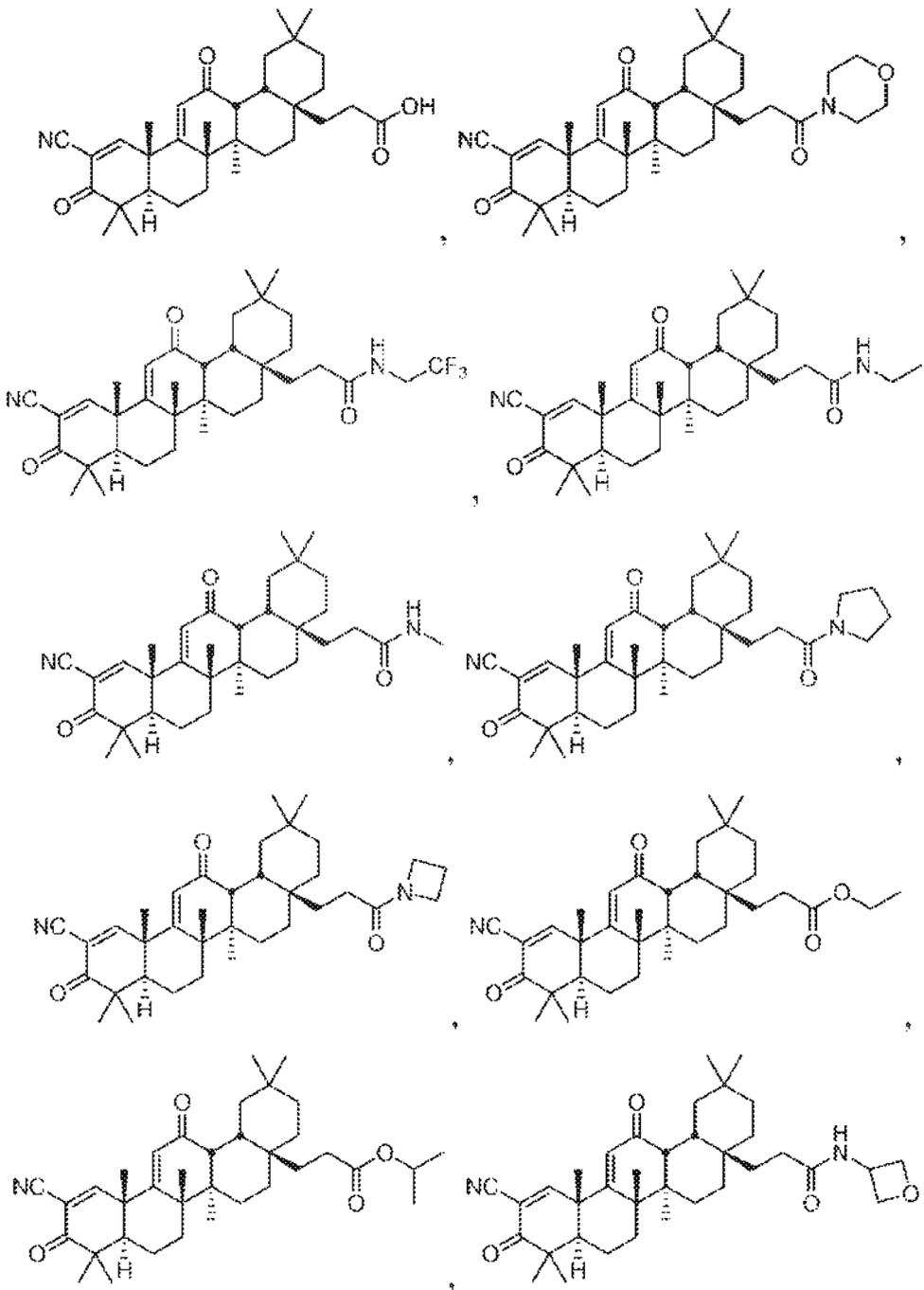
20 realizaciones, R₃ es alcoxi_(C≤8), p. ej., metoxi, etoxi, isopropoxi, *tert*-butoxi, u -O-ciclohexilo. En algunas realizaciones, R₃ es ariloxi_(C≤8), p. ej., -O-fenilo. En algunas realizaciones, R₃ es aralcoxi_(C≤8), p. ej., benciloxi. En algunas realizaciones, R₃ es aciloxi_(C≤8) sustituido, p. ej., -OC(O)NHCH₂CH₃. En algunas realizaciones, R₃ es heterocicloalcoxi_(C≤8), p. ej., -O-piperidinilo o *N*-Boc-piperidinilo. En algunas realizaciones, R₃ es alquilamino_(C≤8), p. ej., metilamino, etilamino, isopropilamino, *tert*-butilamino o ciclohexilamino. En algunas realizaciones, R₃ es alquilamino_(C≤8), sustituido, p. ej., 2,2,2-trifluoroetilamino, -NHCH₂C(O)OCH₃ o -NHCH₂C(O)OH. En algunas

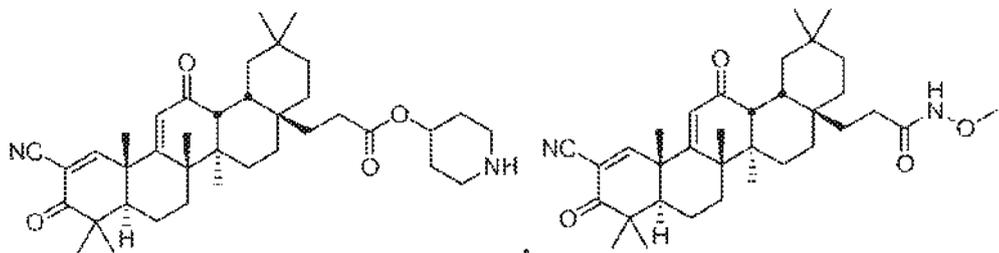
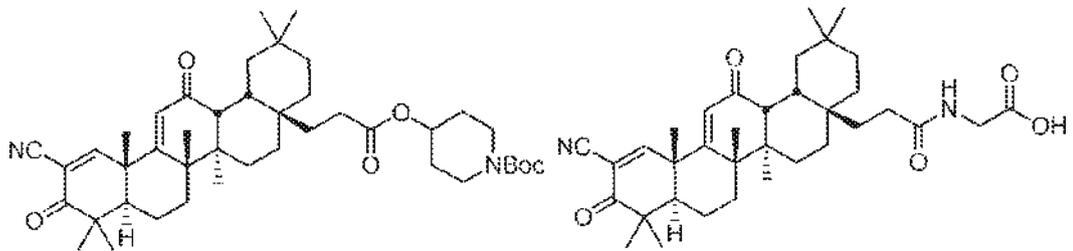
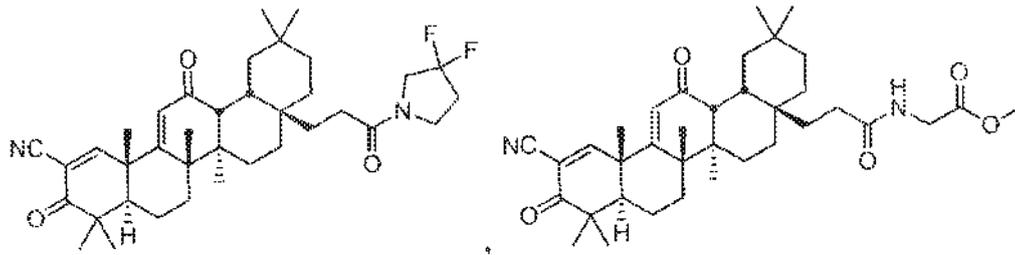
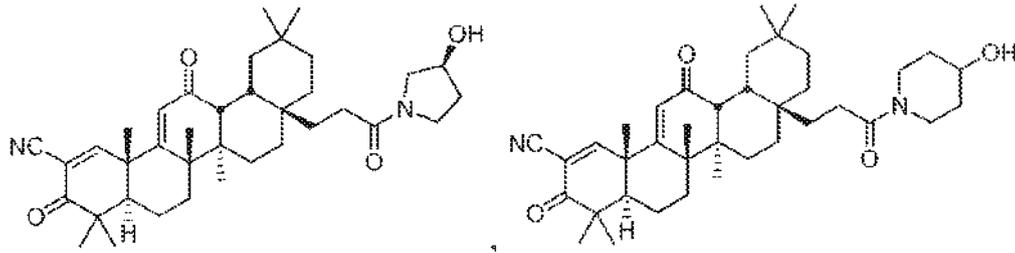
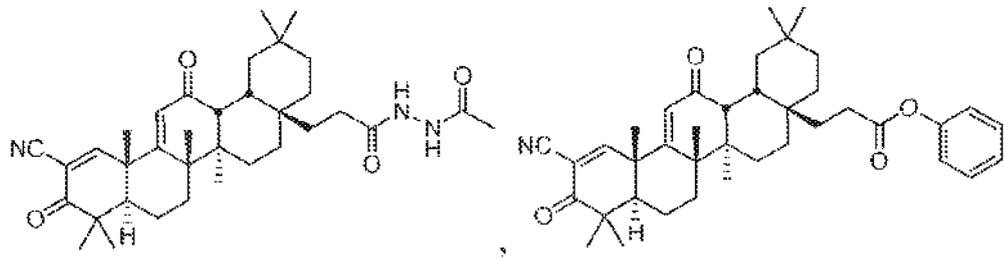
25 realizaciones, R₃ es dialquilamino_(C≤8), p. ej., dimetilamino. En algunas realizaciones, R₃ es alcoxiamino_(C≤8), p. ej., metoxiamino. En algunas realizaciones, R₃ es arilamino_(C≤8), p. ej., fenilamino. En algunas realizaciones, R₃ es aralquilamino_(C≤8), p. ej., bencilamino. En algunas realizaciones, R₃ es heteroarilamino_(C≤8), p. ej., piridinilamino. En algunas realizaciones, R₃ es heterocicloalquilamino_(C≤8), p. ej., oxetanilamino. En algunas realizaciones, R₃ es

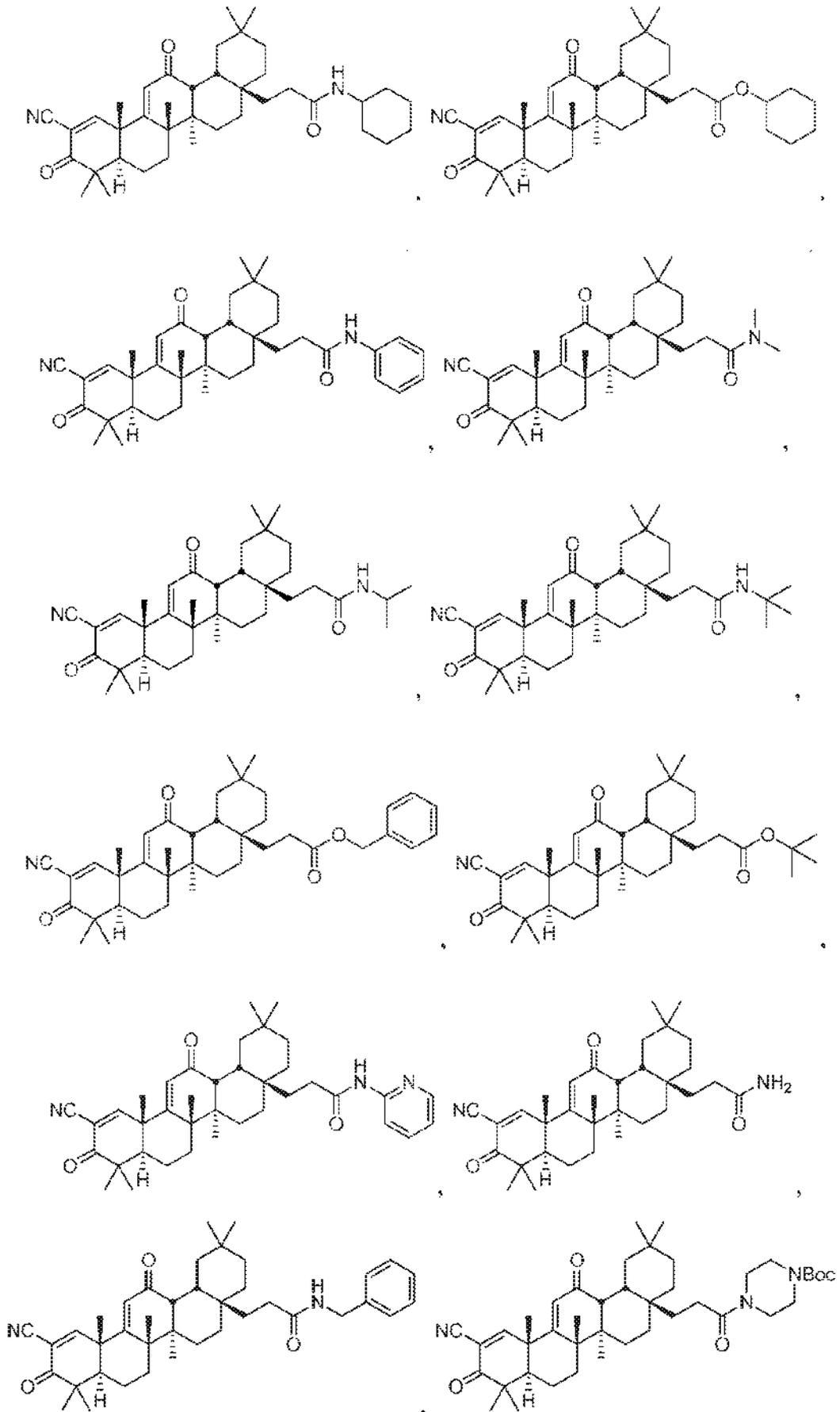
30 -NH-amido_(C≤8), p. ej., -NHNHC(O)CH₃.

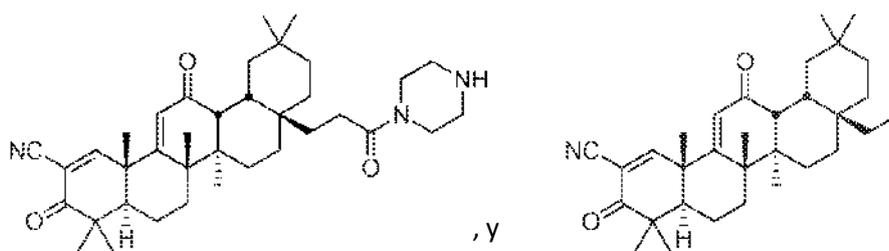
En algunas realizaciones, los compuestos se seleccionan de los grupos que comprenden:





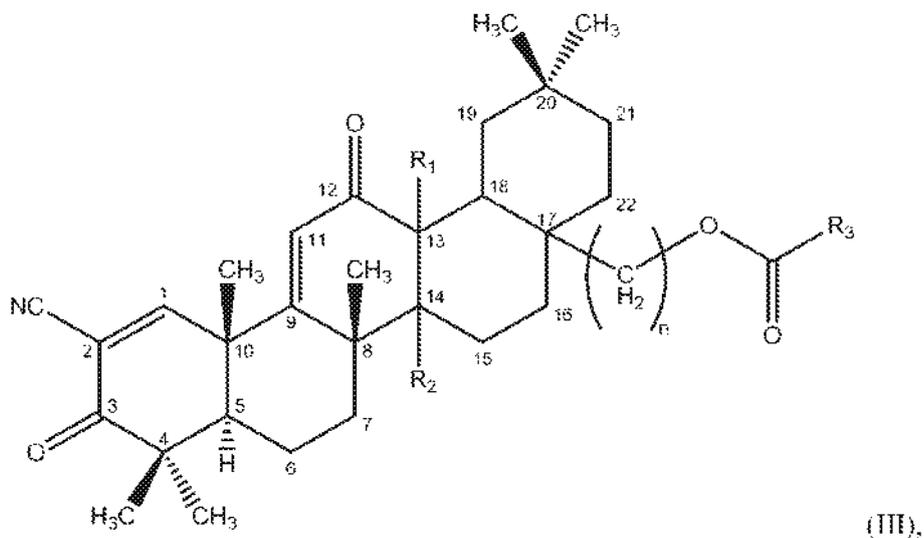






unas sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estas fórmulas. El último de estos compuestos dibujados anteriormente no está dentro del alcance de la fórmula (I) como se definió anteriormente, pero sin embargo este compuesto se reivindica en la presente memoria descriptiva y forma parte de la presente invención.

5 En un aspecto, se proporcionan compuestos de la fórmula:



en donde:

n es 1 a 6;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente -H, -OH, metilo, o como se define a continuación; y

10 R₃ es:

amino o -NHOH; o

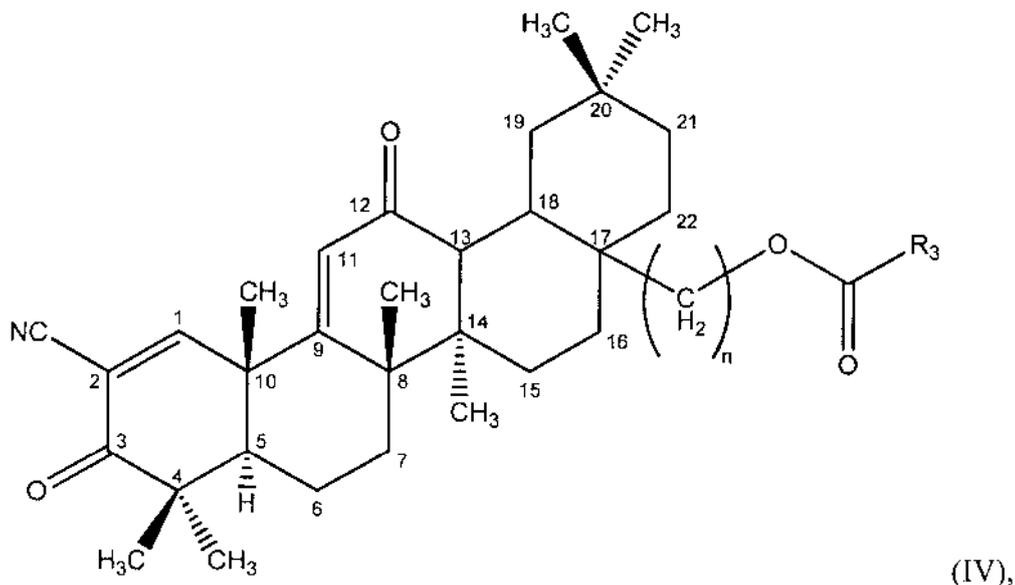
N -heteroarilo_(C≤8), N-heterocicloalquilo_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), alcoxi-amino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

15 R₃ y R₁, tomados juntos, son -NR_a-, en donde R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤8) o cicloalquilo_(C≤8); o

R₃ y R₂, tomados juntos, son -NR_a-, en donde R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤8) o cicloalquilo_(C≤8); o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los compuestos se definen adicionalmente como:



en donde:

n es 1 a 6; y

5 R₃ es:

amino o -NHOH; o

N -heteroarilo_(C≤8), N-heterocicloalquilo_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), alcoxi-amino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

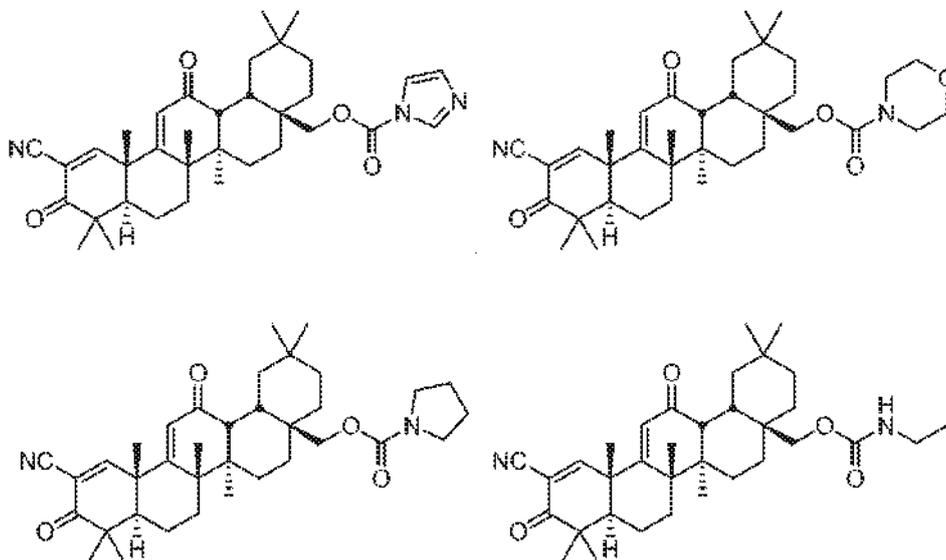
10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

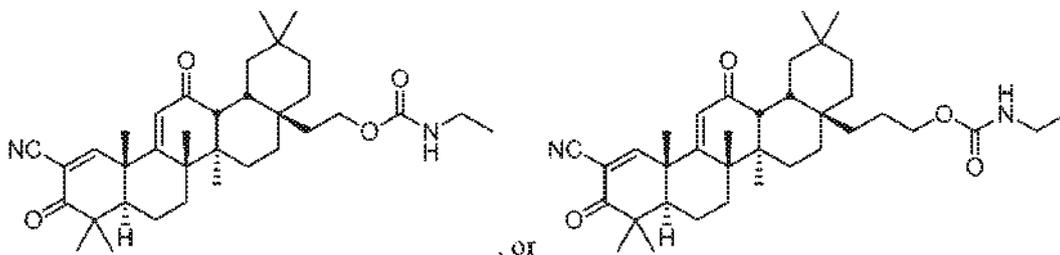
En algunas realizaciones, n es 1. En otras realizaciones, n es 2. En otras realizaciones más, n es 3.

En algunas realizaciones, R₁ es -H. En algunas realizaciones, R₂ es metilo.

15 En algunas realizaciones, R₃ es N-heteroarilo_(C≤8), p. ej., imidazolilo. En algunas realizaciones, R₃ es N-heterocicloalquilo_(C≤8), p. ej., morfolinilo o pirrolidinilo. En algunas realizaciones, R₃ es alquilamino_(C≤8), p. ej., etilamino.

En algunas realizaciones, los compuestos se seleccionan de los grupos que comprenden:





una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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.

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.

10 Definiciones

Quando se usa en el contexto de un grupo químico: "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "carbonilo" significa -C(=O)-; "carboxi" significa -C(=O)OH (también escrito como -COOH o -CO₂H); "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH₂; "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; imino significa =NH; "ciano" significa -CN; "isocianato" significa -N=C=O; "azido" significa -N₃; en un contexto monovalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)₂ o una forma desprotonada del mismo; en un contexto divalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- o una forma desprotonada del mismo; "mercapto" significa -SH; y "tio" significa =S; "sulfonilo" significa -S(O)₂-; y "sulfinilo" significa -S(O)-.

En el contexto de las fórmulas químicas, el símbolo significa un enlace simple, "=" significa un enlace doble, y "≡" significa enlace triple. 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 fórmula



incluye



y



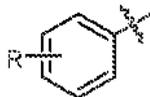
Y se entiende que ninguno de tales átomos del anillo forma parte de más de un doble enlace. Además, se observa que el símbolo de enlace covalente "-", cuando conecta uno o dos átomos estereogénicos, no indica ninguna estereoquímica preferida. En su lugar, cubre todos los estereoisómeros, así como mezclas de los mismos. El símbolo "~~~~~", cuando se dibuja perpendicularmente a través de un enlace (p. ej.,



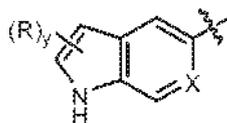
para metilo) indica un punto de unión del grupo. Se observa que el punto de unión normalmente solo se identifica de esta manera para grupos más grandes para ayudar al lector a identificar inequívocamente un punto de unión. El símbolo "-----" significa un enlace sencillo en el que el grupo unido al extremo grueso del borde está "fuera de la página". El símbolo "~~~~~" significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso del borde está "en la página". El símbolo "~~~~~" significa un enlace sencillo donde la geometría alrededor de un enlace doble (p. ej., E o Z) no está definida. Se pretenden por lo tanto ambas opciones, así como las combinaciones de las mismas. Las órdenes de enlace descritas anteriormente no son limitantes cuando uno de los átomos conectados por el enlace es un átomo de metal (M). En tales casos, se entiende que la unión real puede comprender una unión múltiple significativa y/o un carácter iónico. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, las fórmulas MC, M=C, M---C y M, ----- se refieren cada una a un enlace de cualquier tipo y orden entre un átomo de metal y un átomo de carbono. Cualquier valencia

indefinida en un átomo de una estructura mostrada en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido a ese átomo. Un punto en negrita sobre un átomo de carbono indica que el hidrógeno unido a ese carbono está orientado fuera del plano del papel.

Cuando un grupo "R" se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillo, por ejemplo, en la fórmula:



5 entonces R puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido 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 de anillo condensado, como por ejemplo en la fórmula:



10 entonces R puede reemplazar cualquier hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos condensados, a menos que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen los hidrógenos representados (*p. ej.*, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), los hidrógenos implícitos (*p. ej.*, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero se entiende que está presente), los hidrógenos definidos expresamente y los hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo del anillo (*p. ej.*, 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 de anillo condensado. En la fórmula anterior, la letra 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 de anillos.

25 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. "(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, *p. ej.*, se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alqueno_(C≤8)" o la clase "alqueno_(C≥8)" es dos. Por ejemplo, "alcoxi_(C≤10)" designa aquellos grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. (Cn-n') define tanto el número mínimo (n) como 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.

30 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. En el caso de versiones sustituidas de grupos saturados, pueden estar presentes uno o más enlaces dobles carbono-oxígeno o un enlace doble carbono-nitrógeno. Y cuando tal enlace está presente, entonces no se excluyen los dobles enlaces carbono-carbono que pueden ocurrir como parte del tautomerismo ceto-enol o tautomerismo imina/enamina.

35 El término "alifático" cuando se usa sin el modificador "sustituido" significa que el compuesto/grupo así modificado es un compuesto o grupo hidrocarburo acíclico o cíclico, pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono pueden estar unidos entre sí en cadenas rectas, cadenas ramificadas o anillos no aromáticos (alíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden ser saturados, esto es 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).

40 Los términos "alquilo" y "cicloalquilo" cuando se usan sin el modificador "sustituido" se refieren 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 distinto de carbono e hidrógeno. Por lo tanto, como se usa en este documento, cicloalquilo se refiere a un grupo con el átomo de carbono que forma el punto de unión que también es un miembro de una o más estructuras de anillo no aromático en donde el grupo cicloalquilo no consiste en ningún átomo distinto de 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 átomos de carbono lo permite) unidos al anillo o al sistema de anillo. Los grupos -CH₃(Me), -CH₂CH₃(Et), -CH₂CH₂CH₃ (n-Pr o propilo), -CH(CH₃)₂ (*i*-Pr, *i* Pr o isopropilo), -CH(CH₂)₂ (ciclopropilo), -CH₂CH₂CH₂CH₃ (*n*-Bu), -CH(CH₃)CH₂CH₃ (*sec*-butilo), -CH₂CH(CH₃)₂ (isobutilo), -C(CH₃)₃ (*terc*-butilo, *t*-butilo, *t*-Bu o *t*Bu), -CH₂C(CH₃)₃ (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo o cicloalquilo. 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, una estructura ciclo, cíclico o acíclico lineal o ramificada, sin enlaces carbono-carbono dobles o triples y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y



son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo. El término "alquilideno" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente $=\text{CRR}'$ 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 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ y $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Un "alcano" se refiere al compuesto HR, en donde R es alquilo como este término se define anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. El término "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 están presentes otros átomos distintos de carbono, hidrógeno y halógeno. El grupo, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ es un ejemplo no limitante de un haloalquilo. El término "fluoroalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más hidrógeno se ha sustituido con un grupo fluoro y no están presentes otros átomos distintos de carbono, hidrógeno y flúor. Los grupos, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo.

El término "alquenilo" 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 distinto de carbono e hidrógeno. Ejemplos de grupos alquenilo no limitantes incluyen: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alilo), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. El término "alquenodiilo" 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 distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, y

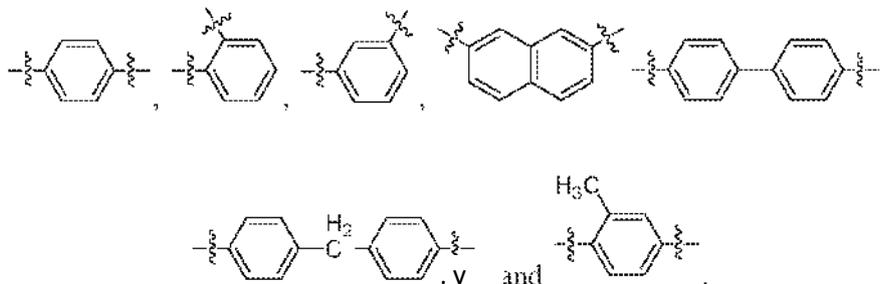


son ejemplos no limitantes de grupos alquenodiilo. Se observa que si bien el grupo alquenodiilo es alifático, una vez conectado en ambos extremos, este grupo no está excluido de formar parte de una estructura aromática. Los términos "alqueno" u "olefina" son sinónimos y se refieren a un compuesto que tiene la fórmula H-R, en donde R es alquenilo como este término se define anteriormente. Un "alqueno terminal" se refiere a un alqueno que tiene solo un doble enlace carbono-carbono, en donde ese enlace forma un grupo vinilo en un extremo de la molécula. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$. Los grupos, $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ y $-\text{CH}=\text{CHBr}$, son ejemplos no limitantes de grupos alquenilo sustituidos.

El término "alquinilo" 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 distinto de carbono e hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término alquinilo no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Los grupos, $-\text{C}=\text{CH}$, $-\text{C}=\text{CCH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_3$, son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo. Un "alquino" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquinilo. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$.

El término "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, formando parte dicho átomo de carbono 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 no consiste en ningún otro átomo distinto de carbono e hidrógeno. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o no. Como se usa en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o aralquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (etilfenilo), naftilo, y un grupo monovalente derivado de bifenilo. 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, formando parte dichos átomos de carbono de una o más estructura(s) de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde el

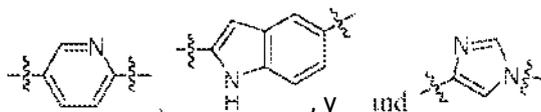
- grupo monovalente no consiste en ningún otro átomo distinto de carbono e hidrógeno. Como se usa en este documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo o aralquilo (si la limitación del número de átomos de carbono lo permite) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o no. Los anillos no condensados se pueden conectar a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, grupos alcanodiílo o alquendiílo (si la limitación del número de átomos de carbono lo permite). Ejemplos no limitantes de grupos arenodiílo incluyen:



- Un "areno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es arilo como se define ese término anteriormente. El benceno y el tolueno son ejemplos no limitativos de arenos. 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, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

- El término "aralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente alcanodiil-arilo, en el que los términos alcanodiílo 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 aralquilo término se utiliza con el "sustituido" modificador de uno o más átomos de hidrógeno de la alcanodiílo y/o el grupo arilo se ha reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂. Ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

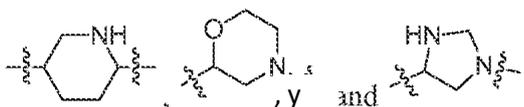
- El término "heteroarilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno como punto de unión, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una o más estructuras de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heteroarilo no consiste en ningún otro átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o sin condensar. 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 átomos de carbono lo permite) unidos al anillo aromático o al sistema de anillo aromático. Entre los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo se incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo (Im), isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, piracínilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El término "N-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como el punto de unión. El término "heteroarenodiílo" 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) de anillo aromático en las que al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que el grupo divalente no consiste en otros átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o sin condensar. Los anillos no condensados se pueden conectar a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, grupos alcanodiílo o alquendiílo (si la limitación del número de átomos de carbono lo permite). 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 átomos de carbono lo permite) unidos al anillo aromático o al sistema de anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarenodiílo incluyen:



- Un "heteroareno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es heteroarilo. La piridina y la quinolina son ejemplos no limitantes de heteroarenos. Cuando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

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, formando parte dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno de una o más estructuras de anillo no aromático 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 de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o sin condensar. 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 átomos de carbono lo permite) unidos al anillo o al sistema de anillo. Además, el término no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles en el anillo o sistema de anillos, siempre que el grupo resultante no sea aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidiniilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropirranilo, piranilo, oxiranilo y oxetanilo. El término "*N*- heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno como el punto de unión. El término "heterocicloalcanodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo cíclico divalente, con dos átomos de carbono, dos átomos de nitrógeno, o un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno como los dos puntos de unión, formando parte dichos átomos de una o más estructura(s) de anillo en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente no consiste en átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o sin condensar. Los anillos no condensados se pueden conectar a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, grupos alcanodiilo o alquenodiilo (si la limitación del número de átomos de carbono lo permite). 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 átomos de carbono lo permite) unidos al anillo o al sistema de anillo. Además, el término no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles en el anillo o sistema de anillos, siempre que el grupo resultante no sea aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcanodiilo incluyen:



Quando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂, o -C(O)OC(CH₃)₃ (*tert*-butiloxicarbonilo, BOC).

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)CH₃ (acetil, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, -C(O)C₆H₄CH₃, -C(O)CH₂C₆H₅, -C(O)(imidazolilo) son ejemplos no limitantes 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. El término "aldehído" corresponde a un alcano, como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo -CHO. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno (incluido un átomo de hidrógeno unido directamente al grupo carbonilo o tiocarbonilo, si hubiera alguno) se ha reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂. Los grupos, -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (carboxilo), -CO₂CH₃ (metilcarboxilo), -CO₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂ (carbamoilo), y -CON(CH₃)₂, son ejemplos no limitantes 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 o cicloalquilo, tal como se define anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: -OCH₃ (metoxi), -OCH₂CH₃ (etoxi), -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ (isopropoxi), -O(CH₃)₃ (*tert*-butoxi), -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopentilo, y -O-ciclohexilo. Los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", "heterocicloalcoxi" y "aciloxi", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos definidos como -OR, en los que R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y acilo, respectivamente. El término «alcoxidiilo» 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. 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 "éter" corresponde a un alcano, como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo alcoxi. Cuando se utiliza cualquiera de estos términos con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

El término "alquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo o cicloalquilo, como ese término se define anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen: -NHCH₃ y -NHCH₂CH₃. El término "dialquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden grupos alquilo o cicloalquilo iguales o diferentes, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, y *N*-pirrolidinilo. Los términos "alcoxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", "heterocicloalquilamino" y "alquilsulfonilamino" cuando se usan sin el modificador

"sustituido", se refieren a grupos definidos como -NHR en la que R es alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilsulfonilo, respectivamente. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es -NHC₆H₅. 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 limitante de un grupo amido es -NHC(O)CH₃. 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, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂. Los grupos -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)NHCH₃ son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituidos.

Los términos "alquilsulfonilo" y "alquilsulfino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a los grupos -S(O)₂R y -S(O)R, respectivamente, en los que R es un alquilo, como se define ese término anteriormente. Los términos "alquenoilsulfonilo", "alquinoilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo", "heteroarilsulfonilo" y "heterocicloalquilsulfonilo" 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, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

El término "alquilfosfato" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OH)(OR), en el que R es un alquilo, como se define ese término anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilfosfato incluyen: -OP(O)(OH)(OMe) y -OP(O)(OH)(OEt). El término "dialquilfosfato" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OP(O)(OR)(OR'), 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 limitantes de grupos dialquilfosfato incluyen: -OP(O)(OMe)₂, -OP(O)(OEt)(OMe) y -OP(O)(OEt)₂. 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, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂.

El uso de la palabra "uno/una" o "unos/unas" 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 solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación de error inherente para el dispositivo, siendo empleado el método para determinar el valor o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Como se usa en el presente documento, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral extraíble 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.

Los términos "comprender", "tener" e "incluir" son verbos de vinculación de final abierto. Todas las formas o los tiempos verbales de uno o más de estos verbos, como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" y "que incluye", también tienen un final 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 enumeradas.

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 pretendido. "Cantidad efectiva", «Cantidad terapéuticamente efectiva» o "cantidad farmacéuticamente eficaz" cuando se usa en el contexto de tratar a un paciente o sujeto con un compuesto significa esa cantidad del compuesto que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "IC₅₀" se refiere a una dosis inhibitoria que es el 50% de la respuesta máxima obtenida. Esta medida cuantitativa indica qué cantidad de un fármaco u otra sustancia particular (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.

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 difiere la configuración de aquellos átomos en tres dimensiones.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un ser 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 limitantes de sujetos humanos son adultos, juveniles, niños y fetos.

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 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.

5 "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-naftaleno-sulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido 10 4,4'-metilénbis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido benzenosulfónico, 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 malónico, 15 ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobenzenosulfónico, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terciario butilacético, ácido trimetilacético y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición a bases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. 20 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 25 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wernuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

El término «portador farmacéuticamente aceptable», como se usa en este documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicados en llevar o transportar un agente químico.

30 "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 todas las patologías o sintomatologías de la enfermedad, y/o (2) ralentizar 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 todas las patologías o sintomatologías de la enfermedad.

35 Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos están unidos a los mismos otros átomos, pero donde difiere la configuración de esos átomos en tres dimensiones. 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, dando muchos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo se debe a centros estereogénicos tetraédricos (p. ej., 40 carbono tetraédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticamente posibles no excederá 2^n , donde n es el número de estereocentros tetraédricos. Las moléculas con simetría a menudo tienen menos del número máximo 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*, incluidas las mezclas racémicas y no racémicas. Como se usa en este 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) 55 estereoisómero(s).

"Tratamiento" o «tratar" incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (p. ej., 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 (p. ej., revertir la patología y/o sintomatología), y/o (3) efectuar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad. 60

Otras abreviaturas usadas en el presente documento son las siguientes: DMSO, sulfóxido de dimetilo; LiAlH₄, hidruro de litio y aluminio; DMF, dimetilformamida; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; EtOH, etanol; EtOAc, acetato de etilo; ^tBuOH, *terc*butanol; ⁱPrOH, isopropanol; ^cHexOH, ciclohexanol; Pd/C, paladio sobre carbono; Ac₂O, anhídrido acético; AcOOH, ácido peracético; HCO₂Et, formiato de etilo; MeOTf, trifluorometanosulfonato de metilo; EtNCO, isocianato de etilo; THF, tetrahidrofurano; KO^tBu, *terc*-butóxido de potasio; NaOMe, metóxido de sodio; MTBE, metil *terc*-butil éter; DME, dimetoxietano; NBS, N-bromosuccinimida; DIBAL-H, hidruro de diisobutilaluminio; CDI, carbonildiimidazol; DIEA, diisopropiletilamina; HOPBt·xH₂O hidroxibenzotriazol hidrato; TEA, trietilamina; DMAP, dimetilaminopiridina; EDCI, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; 4 A MS, tamices moleculares de 4 angstrom; NMO, N-óxido de N-metilmorfolina; TPAP, perrutenato de tetrapropilamonio; DBDMH, 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína; NO, óxido nítrico; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; FBS, suero fetal bovino; IFN γ o IFN- γ , interferón- γ ; TNF α o TNF- α , factor de necrosis tumoral- α ; IL-1 β , interleucina-1 β ; HO-1, hemo oxigenasa inducible.

Las definiciones anteriores reemplazan cualquier definición conflictiva en cualquiera de los documentos a los que se refiere este documento. El hecho de que se definan ciertos términos, sin embargo, no debería considerarse como indicativo de que cualquier término que esté sin definir sea 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.

Compuestos y Métodos de Síntesis

Los compuestos proporcionados por la presente divulgación se muestran anteriormente en el resumen de la invención, en las reivindicaciones y en las secciones a continuación. Se pueden obtener usando los métodos descritos en la sección de Ejemplos. Estos métodos pueden modificarse y optimizarse aún más utilizando los principios y técnicas de química orgánica aplicados por un experto en la materia. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007).

Los compuestos 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, se pretende abarcar toda forma quiral, diastereomérica, racémica, epimérica y todas las formas isoméricas geométricas de una fórmula química, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica. 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*.

Las fórmulas químicas utilizadas para representar los compuestos de la invención típicamente solo mostrarán uno de posiblemente varios tautómeros diferentes. Por ejemplo, se sabe que muchos tipos de grupos cetónicos existen en equilibrio con los grupos enol correspondientes. De manera similar, muchos tipos de grupos imina existen en equilibrio con los grupos enamina. Independientemente de que tautómero se represente para un compuesto dado, e independientemente de cuál sea el más prevalente, se pretenden todos los tautómeros de una fórmula química dada.

Los átomos que forman los compuestos de la presente invención se pretende que incluyan todas las formas isotópicas de tales 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 diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio, y los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. 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 átomos de oxígeno de un compuesto de la presente invención se pueden reemplazar por uno o más átomos de azufre o selenio.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de profármaco. Dado que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (*p. ej.*, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos empleados en algunos métodos de la invención pueden, si se desea, administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la invención contempla profármacos de los compuestos de la presente invención así como métodos para suministrar profármacos. Los profármacos de los compuestos empleados en la invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea mediante manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto original. Por consiguiente, los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos descritos en el presente documento en los que un grupo hidroxilo, amino o carboxilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco a un sujeto, se escinde para formar un ácido hidroxilo, amino o carboxílico, respectivamente.

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).

Debería reconocerse además que los compuestos de la presente invención incluyen aquellos que se han modificado

adicionalmente para comprender sustituyentes que se pueden convertir en hidrógeno *in vivo*. Esto incluye aquellos grupos que pueden convertirse en un átomo de hidrógeno por medios enzimológicos o químicos, que incluyen, pero no se limitan a, hidrólisis e hidrogenolisis. Los ejemplos incluyen grupos hidrolizables, tales como grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, restos de aminoácidos, restos peptídicos, o -nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidropiraniilo, difenilfosfinilo, y similares. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo y similares. Los ejemplos de grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH₃)₃, Boc), benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β-(*p*-toluensulfonil)etoxicarbonilo, y similares. Los restos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, restos de Gly (glicina), Ala (alanina), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptófano), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y β-Ala. Los ejemplos de restos de aminoácidos adecuados también incluyen restos de aminoácidos que están protegidos con un grupo protector. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen aquellos empleados típicamente en la síntesis de péptidos, incluyendo grupos acilo (tales como formilo y acetilo), grupos arilmetoxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *terc*-butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH₃)₃, Boc), y similares. Los restos peptídicos adecuados incluyen restos peptídicos que comprenden de dos a cinco restos de aminoácidos. Los restos de estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de las mismas. Además, el aminoácido o resto peptídico puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de restos de aminoácidos adecuados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen restos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los restos peptídicos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen restos peptídicos que tienen uno o más restos de aminoácidos constituyentes que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen aquellos empleados típicamente en la síntesis de péptidos, que incluyen grupos acilo (como formilo y acetilo), grupos arilmetoxicarbonilo (como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *terc*-butoxicarbonilo (-C(O)OC(CH₃)₃), y similares. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles en hidrógeno *in vivo*" incluyen grupos hidrogenolizables eliminables por reducción. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables adecuados que pueden eliminarse por reducción incluyen, pero no se limitan a, grupos arilsulfonilo (tales como *o*-toluenosulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi (tales como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxicarbonilo (tales como benciloxicarbonilo y *o*-metoxibenciloxicarbonilo); y grupos haloetoxicarbonilo (tales como β,β,β-tricloroetoxicarbonilo y β-yodoetoxicarbonilo).

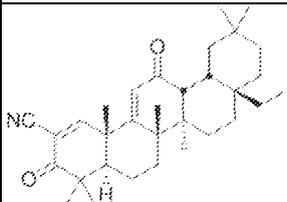
Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, ser de actividad más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fáciles de absorber que y/o tener un perfil farmacocinético mejor (p. ej., 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.

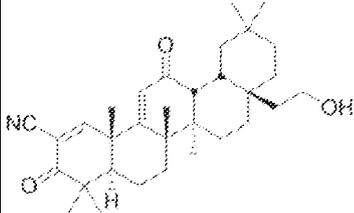
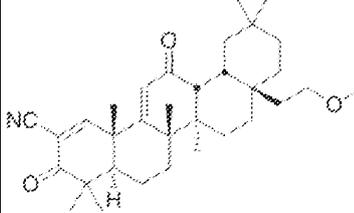
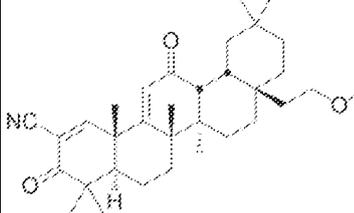
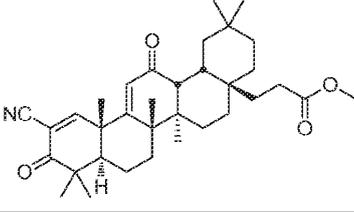
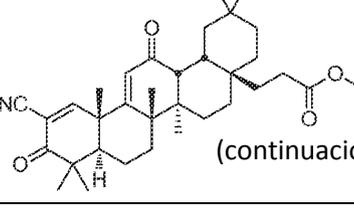
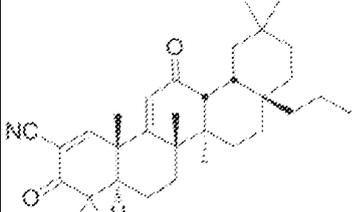
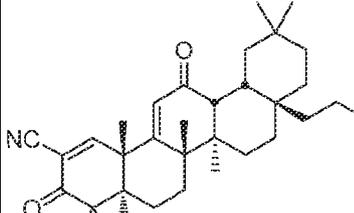
Actividad biológica

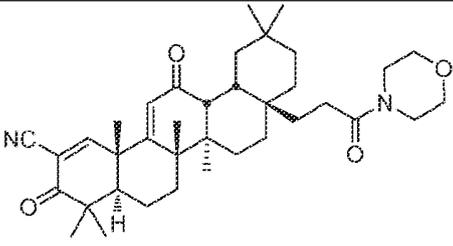
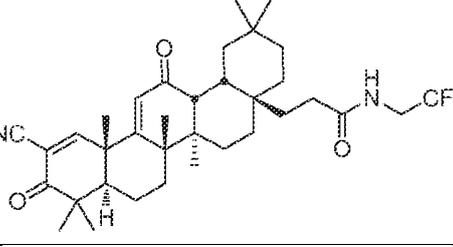
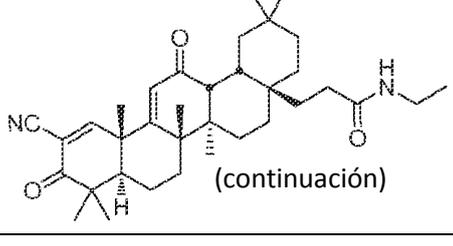
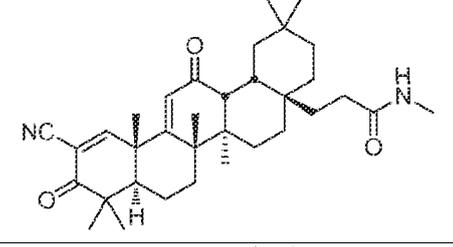
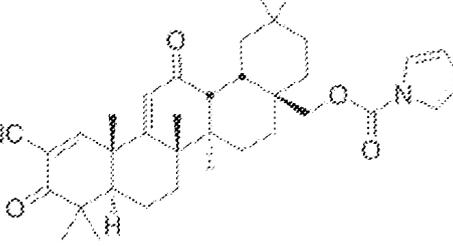
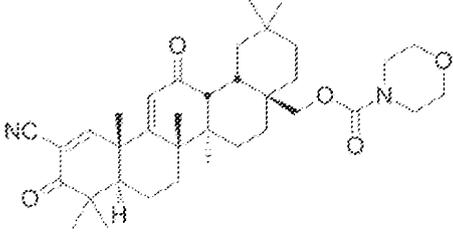
Los resultados de los ensayos para la supresión de la producción de NO inducida por IFN γ se muestran para varios de los compuestos de la presente invención en la Tabla 1 a continuación. En la columna de la derecha de esta tabla, bajo el encabezado RAW264.7, los resultados se comparan con los de la bardoxolona metílica (RTA 402, CDDO-Me). Los detalles sobre este ensayo se proporcionan en la sección de ejemplos a continuación.

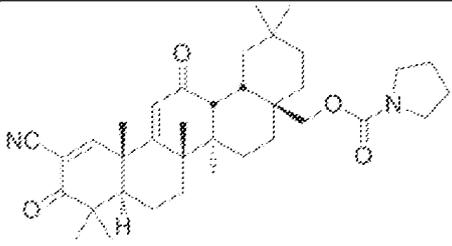
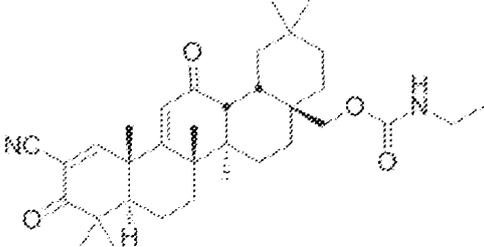
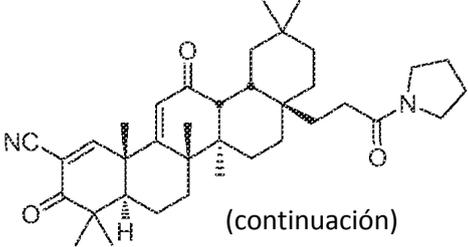
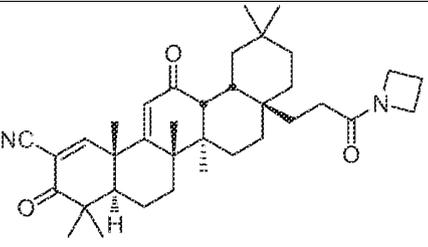
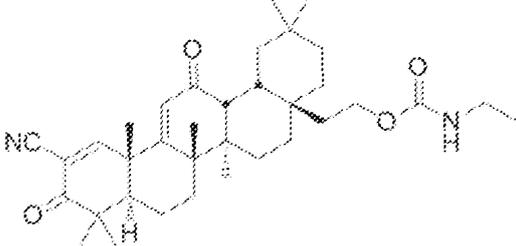
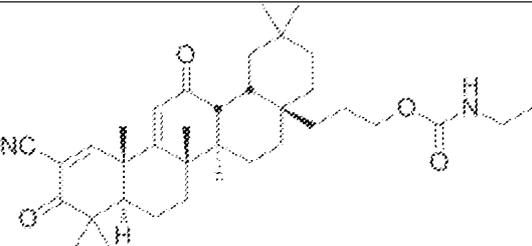
De los compuestos cuyos resultados de ensayo se dan en la siguiente tabla, los compuestos TX63608, TX63609, TX63610 y TX63744 no son parte de la presente invención y se mencionan aquí con fines de comparación solamente.

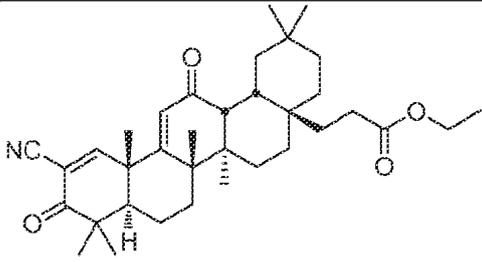
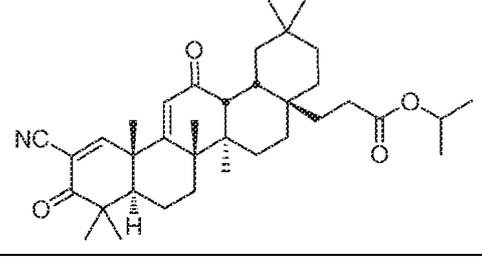
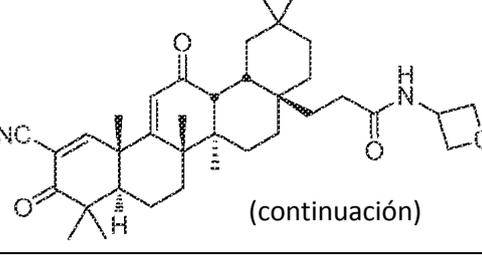
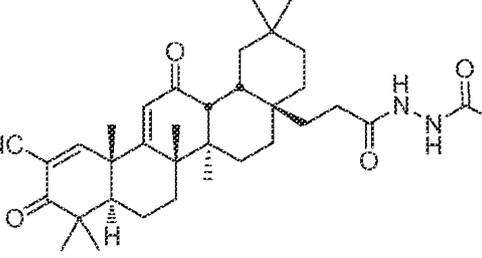
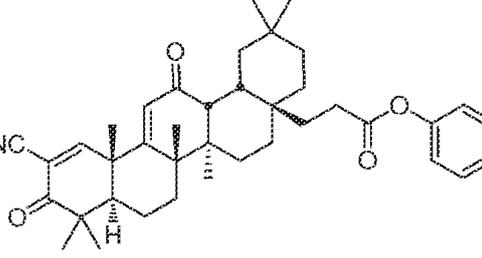
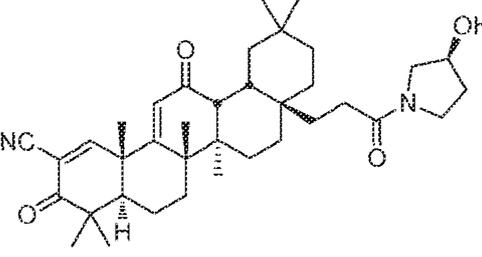
Tabla 1. Supresión de producción de IFN y Inducida por NO.

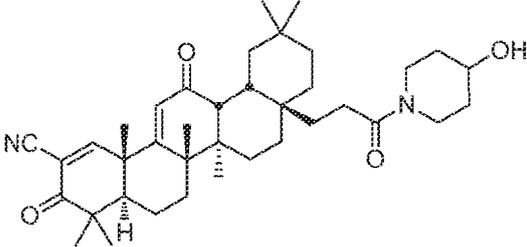
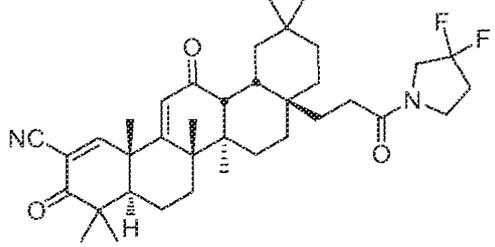
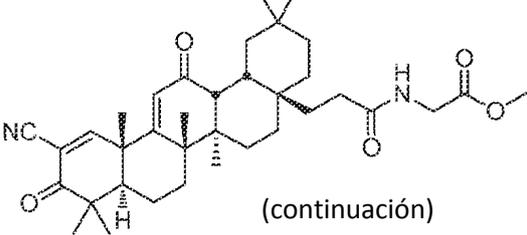
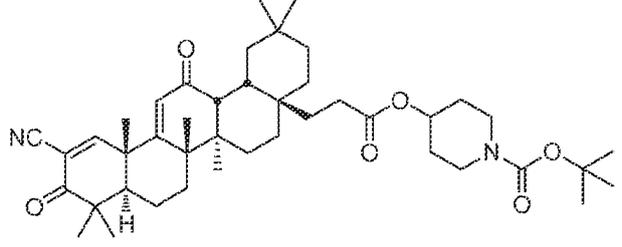
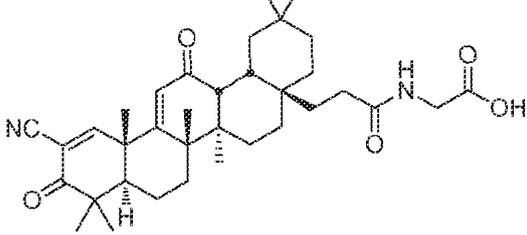
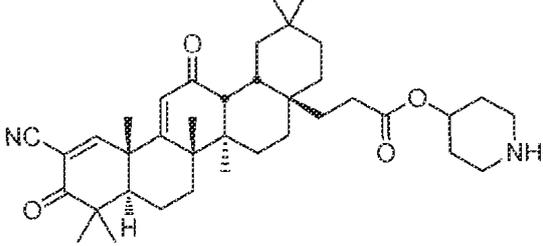
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo
TX63403	 <p>(continuación)</p>	475,71	8,6	4,3
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo

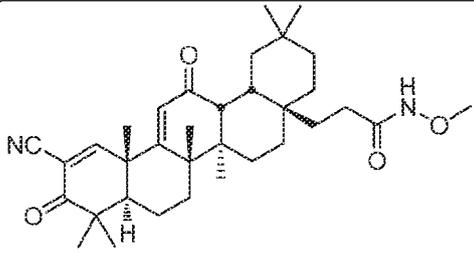
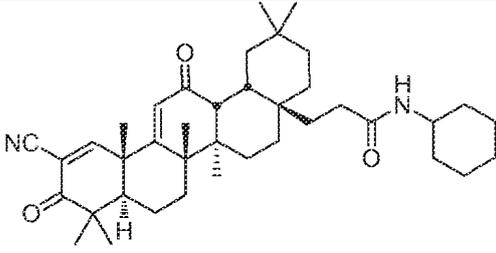
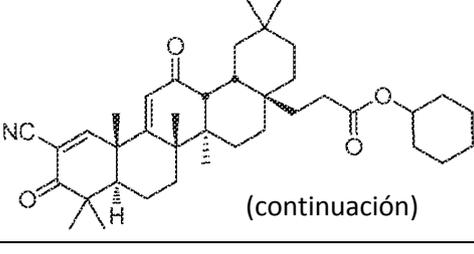
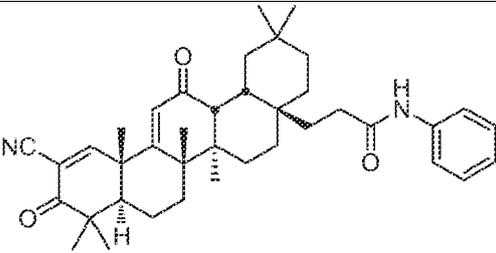
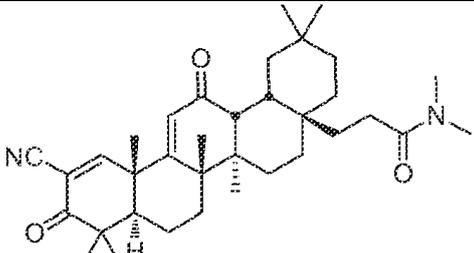
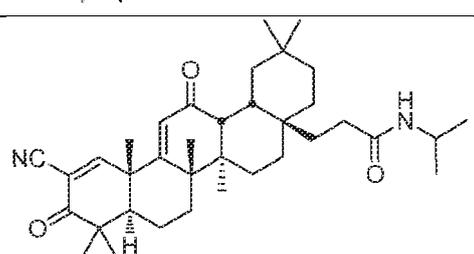
TX63608		491,70	1,1	0,5
TX63609		505,73	2,9	1,2
TX63610		533,74	2,2	0,9
TX63742		533,74	2,0	1,0
TX63743	 (continuación)	531,73	3,2	1,6
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo
TX63744		505,73	1,1	0,6
TX63762		519,71	1,2	1,0

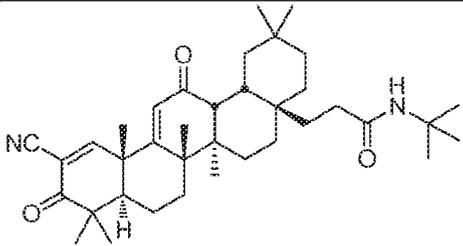
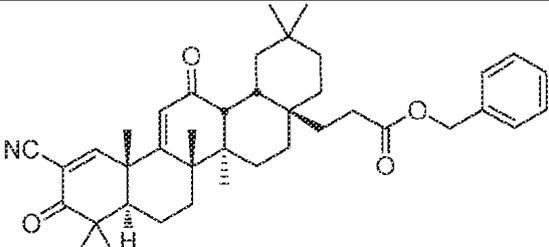
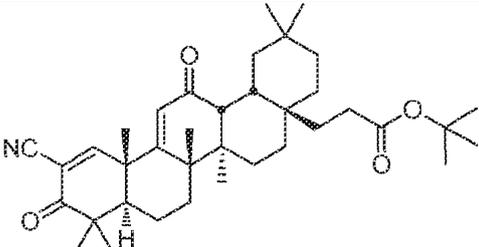
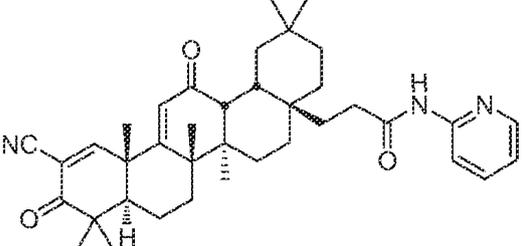
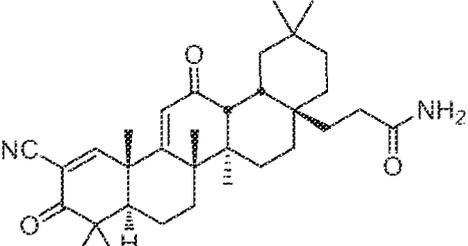
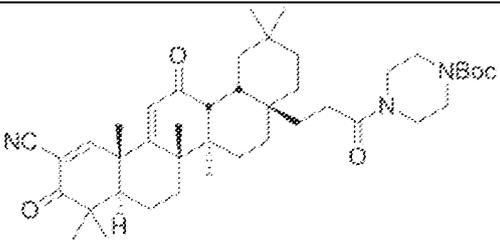
TX63763		588,82	0,4	0,3
TX63764		600,75	0,7	0,6
TX63768	 (continuación)	546,78	0,3	0,2
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo
TX63770		532,76	0,2	0,2
TX63868		571,77	0,7	0,4
TX63926		590,79	0,7	0,5

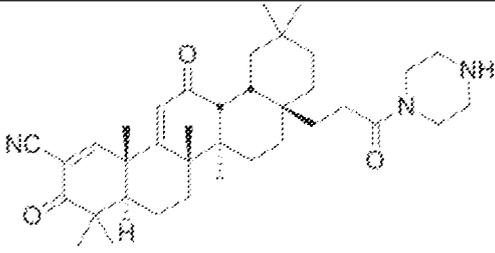
TX63927		574,79	1,3	0,9
TX63930		548,76	0,9	0,6
TX63949	 (continuación)	572,82	0,6	0,5
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo
TX63950		558,79	0,4	0,3
TX63981		562,78	3,0	1,2
TX63983		576,81	5,4	2,1

TX64042		547,77	10	3,5
TX64043		561,79	21	7,1
TX64044	 (continuación)	574,79	1,3	0,4
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo
TX64045		575,78	5,6	1,9
TX64046		595,81	8,5	2,9
TX64047		588,82	3,3	1,1

TX64048		602,85	1,2	0,4
TX64049		608,80	2,0	0,7
TX64052	 (continuación)	590,79	2,0	0,7
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo
TX64053		702,96	37	13
TX64054		576,77	97	56
TX64055		602,85	1,7	1,2

TX64056		548,76	0,3	0,2
TX64057		600,87	0,8	0,4
TX64058	 (continuación)	601,86	29	20
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo
TX64059		594,83	1,4	0,8
TX64060		546,78	0,4	0,2
TX64064		560,81	0,4	0,2

TX64065		574,84	0,6	0,3
TX64066		609,84	20	13,8
TX64067		575,82	14	10
No. compuesto	Fórmula molecular	PM	RAW264.7	
			NO IC ₅₀ (nM)	NO IC ₅₀ Relativo
TX64068		595,81	1,1	0,8
TX64074		518,73	0,3	0,3
TX64124		687,95	3,4	2,2

TX64135		587,84	1,5	1,0
---------	---	--------	-----	-----

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- α e IL-1, y la producción de especies de oxígeno o nitrógeno reactivo tales como peroxinitrito, peróxido y superóxido de hidrógeno. En etapas posteriores de la inflamación, puede ocurrir la remodelación del tejido, la angiogénesis y la formación de cicatrices (fibrosis) 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, incluyendo enfermedades como el cáncer, la aterosclerosis y la diabetes, que tradicionalmente no se consideraban afecciones inflamatorias. En el caso del cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación de tumores, la progresión, la metástasis y la resistencia 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 jugando un papel importante en la formación y eventual ruptura de las placas ateroscleróticas. También se ha mostrado que la activación de las rutas 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 como el superóxido, el peróxido de hidrógeno, el óxido nítrico y el peroxinitrito es un sello distintivo de las afecciones inflamatorias. La evidencia de producción de peroxinitrito desregulado se ha reportado 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 inapropiada y crónica de los procesos inflamatorios en los tejidos afectados, que surge de la disfunción del auto-reconocimiento vs. no auto-reconocimiento y mecanismos de respuesta en el sistema inmunológico. En las enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, el daño neuronal se correlaciona con la activación de la microglía y niveles elevados de proteínas proinflamatorias tales 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 eventual 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, que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias de la piel; mucositis relacionada con la radioterapia y la quimioterapia; enfermedades oculares como la uveítis, glaucoma, degeneración macular y diversas formas de retinopatía; fracaso y rechazo del trasplante; lesión por reperfusión isquémica; dolor crónico; afecciones degenerativas de los huesos y articulaciones que incluyen osteoartritis y osteoporosis; asma y fibrosis quística; trastornos convulsivos; y afecciones neuropsiquiátricas que incluyen esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastorno por estrés posttraumático, 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 rutas 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 implica señalización inflamatoria desregulada, incluyendo insuficiencia orgánica aguda que afecta el páncreas, riñones, hígado o pulmones, infarto de miocardio o

síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, choque 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- α e IL-1. Se cree que esto es un factor en la mortalidad derivada de la influenza grave, el síndrome respiratorio agudo severo y la sepsis.

La expresión aberrante 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- γ de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de la COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *et al.* (2000a); Honda *et al.* (2000b), y Honda *et al.* (2002).

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 γ . 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, que incluyen cáncer, complicaciones de la exposición local o total del cuerpo a la radiación ionizante, mucositis resultante de la radioterapia o la quimioterapia, enfermedades autoinmunes, las enfermedades cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia orgánica crónica y aguda que incluye 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 la 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 estar vinculado a ninguna teoría, se cree que la activación de la ruta antioxidante/antiinflamatoria Keap1/Nrf2/ARE está implicada en las propiedades antiinflamatorias como anticarcinogénicas 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 de óxido nítrico y 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 (*p. ej.*, doxorubicina), por trauma u otra lesión aguda de tejido, por isquemia/reperfusión, por circulación deficiente o anemia, por hipoxia o hiperoxia local 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 afecciones, se ha mostrado que la expresión estimulante de hemooxigenasa inducible (HO-1), un gen diana de la ruta Nrf2, tiene un efecto terapéutico significativo que incluye modelos de infarto de miocardio, insuficiencia renal, fracaso y rechazo del trasplante, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y enfermedad autoinmune (*p. ej.*, 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 la 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 severa y el trastorno bipolar; trastornos convulsivos como la epilepsia; dolor y síndromes sensoriales como la migraña, el dolor

neuropático o tinnitus; y síndromes de comportamiento como los trastornos por déficit de atención. Véase, *p. ej.*, 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. Por ejemplo, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias, que incluyen TNF, interferón- γ e IL-6, se asocian con una enfermedad mental importante (Dickerson *et al.*, 2007). La activación microglial también se ha relacionado con enfermedades mentales severas. Por lo tanto, la regulación negativa de las citoquinas y la inhibición de la activación excesiva de la microglia podrían ser beneficiosas en pacientes con esquizofrenia, depresión severa, 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 y una inflamación establecidos.

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- κ B.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en el tratamiento y la prevención de enfermedades como el cáncer, la inflamación, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, el autismo, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn y psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, todas las demás enfermedades cuya patogénesis se cree que implica la producción excesiva de óxido nítrico o prostaglandinas, y patologías que implican solo estrés oxidativo 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 medicamentos antiinflamatorios importantes (*p. ej.*, ibuprofeno y celecoxib) actúan inhibiendo la actividad de la COX-2. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que una clase de prostaglandinas de ciclopentenona (cyPG) (*p. ej.*, 15-deoxi prostaglandina J2, también conocida como PGJ2) desempeña un papel en la estimulación de la redisolución orquestada de la inflamación (*p. ej.*, 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 redisolución 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.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse para controlar la producción de citoquinas proinflamatorias dentro de la célula activando selectivamente los restos reguladores de cisteína (RCR) en proteínas que regulan la actividad de los factores de transcripción sensibles a redox. Se ha demostrado que la activación de RCR por los cyPG inicia un programa de redisolución proactiva en el que la actividad del antioxidante y el factor de transcripción citoprotector Nrf2 se induce de manera potente y se suprimen las actividades de los factores de transcripción NF- κ B y STAT prooxidante y proinflamatoria. En ciertos casos, esto aumenta la producción de moléculas antioxidantes y reductoras (NQO1, HO-1, SOD1, γ -GCS) y disminuye el estrés oxidativo y la producción de moléculas pro-oxidantes y pro-inflamatorias (iNOS, COX-2, TNF- α). En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden hacer que las células que hospedan el evento inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio al promover la redisolución de la inflamación y limitar el daño excesivo de los tejidos al huésped.

Formulaciones farmacéuticas y rutas de administración

Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse mediante una variedad de métodos, *p. ej.*, oral o por inyección (*p. ej.*, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, *etc.*). Dependiendo de la ruta de administración, los compuestos activos pueden recubrirse de 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 vía distinta de la administración parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar 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 disoluciones salinas y 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 parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebralmente. 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 evitar el crecimiento de microorganismos.

- 5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen: disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua), 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 (2009). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de uso de la jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polirol (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 retrase 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 (*i.e.*, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado de una disolución del mismo estéril por filtración.

- El compuesto terapéutico puede administrarse oralmente, 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, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar. La cantidad del compuesto terapéutico en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación 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 la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos que se van 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 y es directamente dependiente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se debe lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de obtener un compuesto tal como un compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección 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 una administración 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 a una dosificación 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 de modelo animal que puede ser predictivo de la eficacia en el tratamiento de la enfermedad en humanos, como los sistemas modelo mostrados en los ejemplos y dibujos.

- La cantidad de dosificación real de un compuesto de la presente divulgación o composición que comprende un compuesto de la presente divulgación 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 que se va a tratar, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del sujeto y la ruta 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 apropiada(s) para el sujeto individual. La dosis 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, de 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 10.000 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, inferior a 25 mg/kg/día o inferior a 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 reduzca la glucosa en sangre en al menos un 40% en comparación con un sujeto no tratado. En otra realización, la dosificación unitaria es una cantidad que reduce la glucosa en sangre a un nivel que es del 6 al 10% del nivel de glucosa en sangre de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitantes, 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, alrededor de 200 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 350 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 500 microgramos/kg/peso corporal, alrededor de 1 miligramo/kg/peso corporal, alrededor de 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/cuerpo peso, aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, hasta aproximadamente 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier intervalo derivado en ellos. En los ejemplos no limitativos de un intervalo derivable de los números aquí enumerados, se puede administrar 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., según los números descritos anteriormente.

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

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 horario de rutina. Como se usa en la presente memoria, 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 establecido o semanas en medio. Alternativamente, el programa de rutina predeterminado puede implicar la administración en una base de dos veces al día durante la primera semana, seguido de una base diaria durante varios meses, etc. En otras realizaciones, la invención proporciona que el(los) agente(s) puede(n) tomarse por ruta oral y que el momento de la toma 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 Combinada

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 tratamiento con agente por intervalos que van desde minutos a meses.

Los ejemplos no limitantes de tal 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 ánimo, un agente antiinfección, un agente antihipertensivo, un agente reductor del 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 infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, un agente antidiabético, un agente para reducir el rechazo del trasplante o la enfermedad

de injerto contra huésped, un agente antiartrítico, un agente analgésico, un agente antiasmático u otro tratamiento para enfermedades respiratorias, o un agente para el tratamiento o la prevención de trastornos de la piel. Los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes diseñados para mejorar una respuesta inmune del paciente al cáncer, incluidas (pero no limitadas a) vacunas contra el cáncer. Véase Lu *et al.* (2011).

5 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 pueden considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. De los esquemas de síntesis que siguen, los Esquemas 12a, 12b y 13 no dan como resultado la producción de compuestos de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, estos ejemplos ilustran técnicas sintéticas que ayudan al experto en la producción de compuestos de la presente invención, así como a intermedios útiles en la producción de los compuestos de la presente invención.

Métodos y Materiales

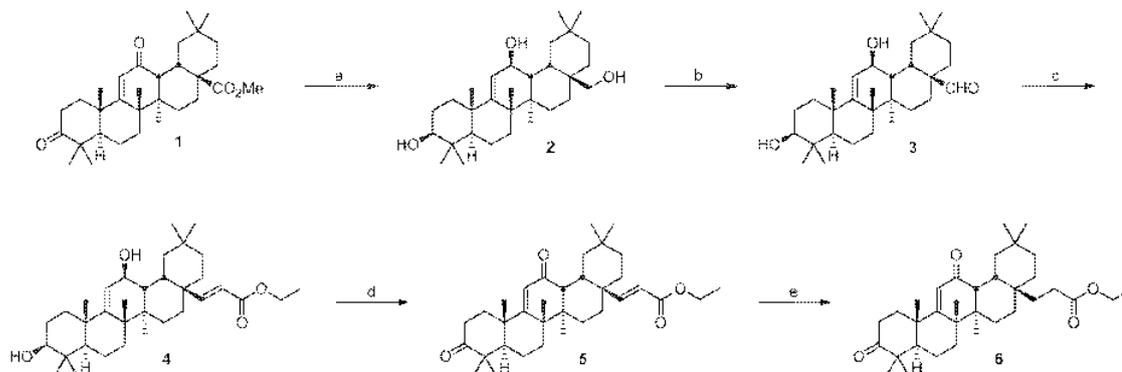
Ensayo de Producción de Óxido Nítrico y Viabilidad Celular. Macrófagos de ratón RAW264.7 se sembraron en placas de 96 pocillos a 30.000 células/pocillo por triplicado en RPMI1640 + FBS al 0,5% y se incubaron a 37 °C con 5% de CO₂. Al día siguiente, las células se trataron previamente con DMSO o fármaco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

Ensayo Informador de Luciferasa 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 oxidoreductasa 1 (*NQO1*) (Xie *et al.*, 1995). El plásmido se construyó insertando una secuencia:

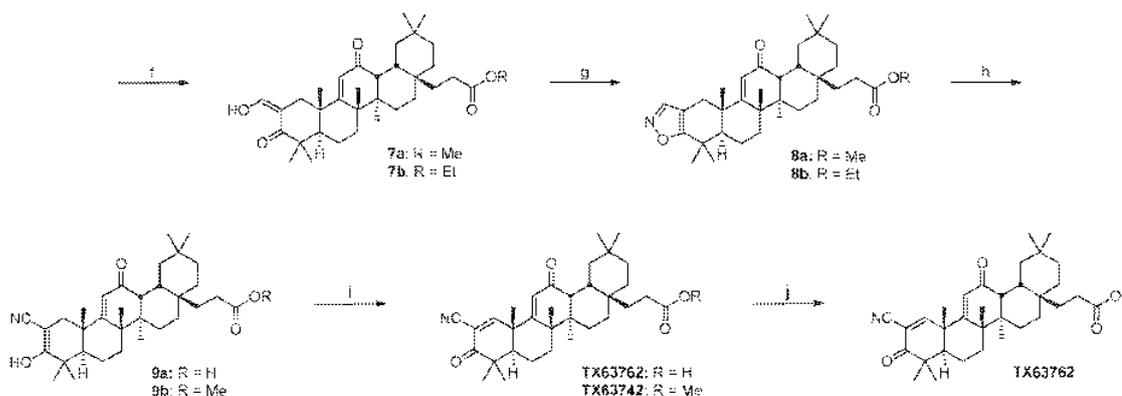
5'- CAGTCACAGTGA CT CAGCAGAATCTG-3 '(SEC ID NO: 1) que abarca el NQO1-ARE humano en el vector pLuc-MCS utilizando sitios de clonación HindIII/XhoI (GenScript Corp., Piscataway, NJ). El ensayo se realiza en células HuH7 mantenidas en DMEM (Invitrogen) suplementado con FBS al 10% y 100 U/ml (cada uno) de penicilina y estreptomycin. Para el ensayo, las células se colocan en placas de 96 pocillos a 17.000 células por pocillo. Veinticuatro horas más tarde, las células se cotransfectaron 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 un control interno para la normalización de los niveles de transfección. Treinta horas después de la transfección, las células se tratan con compuestos (a concentraciones que oscilan entre 0 y 1 mM) durante dieciocho horas. La actividad de luciferasa de *luciérnaga* y *Renilla* se analizó mediante el ensayo de luciferasa dual-Glo (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 la *luciérnaga*. La inducción del plegamiento a una concentración de 62,5 nM se usa para comparar las potencias relativas de los compuestos para inducir la actividad transcripcional de Nrf2. Véase Xie *et al.*, 1995.

Esquemas Sintéticos, Reactivos y Rendimientos

Esquema 1a

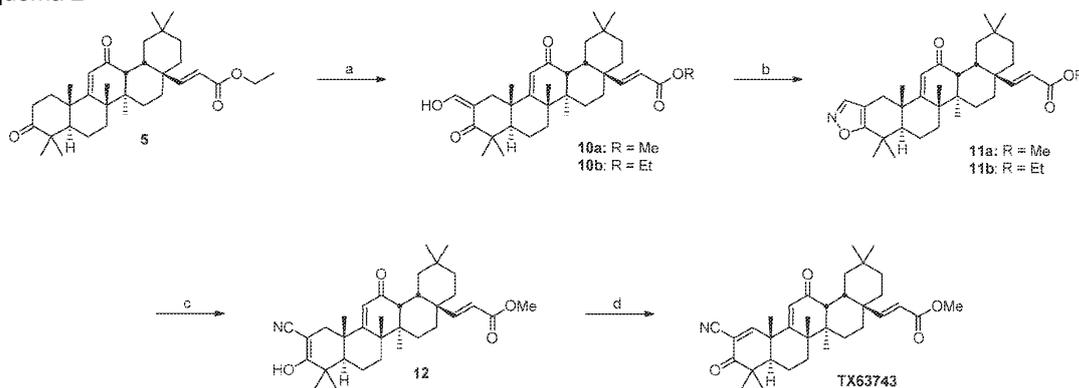


Esquema 1b



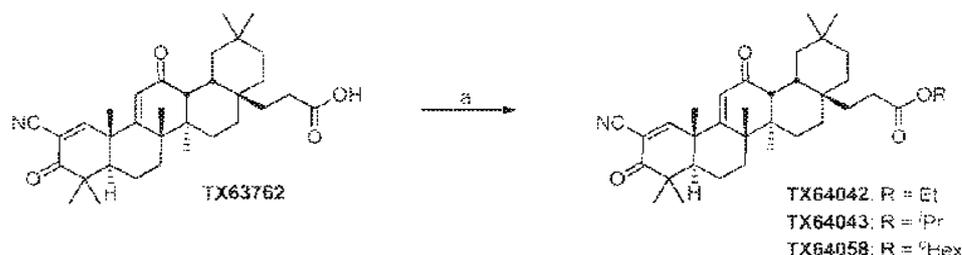
5 Reactivos y condiciones: (a) LiAlH_4 , THF, 0 °C a ta, 72%; (b) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, TEMPO, H_2O , CH_2Cl_2 , ta, 72%; (c) fosfonoacetato de trietilo, NaH, 0 °C a ta, 67%; (d) TPAP, NMO, 4 Å MS, CH_2Cl_2 , ta, 88%; (e) H_2 , Pd/C, THF, ta, 99%; (f) EtOCHO , NaOMe, MeOH, ta; (g) i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, H_2O , 55 °C, ii) MeOH, HCl, ta, 80% a partir de 5; (h) NaOMe, MeOH, 55 °C, 99%; (i) i) DBDMH, DMF, 0 °C. ii) piridina, 55 °C, **TX63762**: 17%, **TX63742**: 75%; (j) HCl, H_2O , MeCN, 65 °C, 98%.

Esquema 2



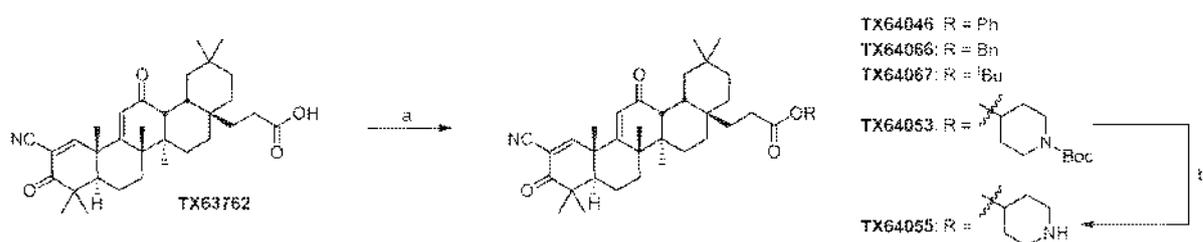
10 Reactivos y condiciones: (a) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, ta; (b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, H_2O , 55 °C, 81% a partir de 5; (c) NaOMe, MeOH, 55 °C, cuantitativo; (d) i) DBDMH, DMF, 0 °C. ii) piridina, 55 °C, 63% de **11a**, **11b**.

Esquema 3



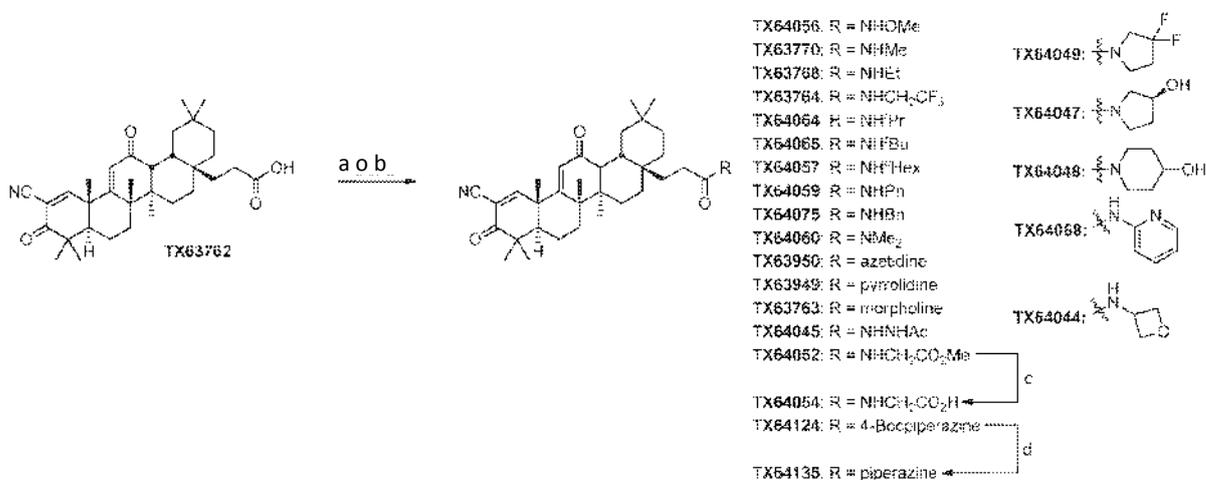
Reactivos y condiciones: (a) ROH, HCl, temperatura ambiente hasta 55 °C, **TX64042**: 65%, **TX64043**: 79%, **TX64058**: 75%.

Esquema 4



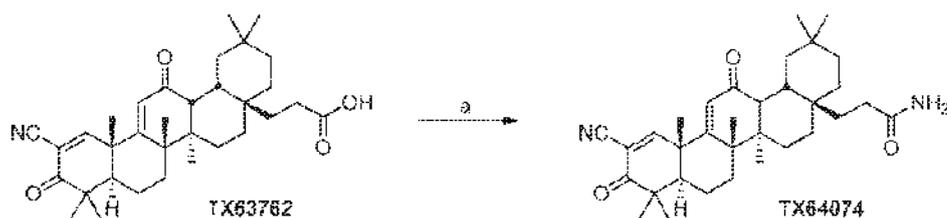
5 Reactivos y condiciones: (a) ROH, TEA, DMAP, EDCI, CH₂Cl₂, ta, **TX64046**: 64%, **TX64066**: 64%, **TX64067**: 15%, **TX64053**: 70%; (b) HCl, CH₂Cl₂, 1,4-dioxano, ta, 83%.

Esquema 5



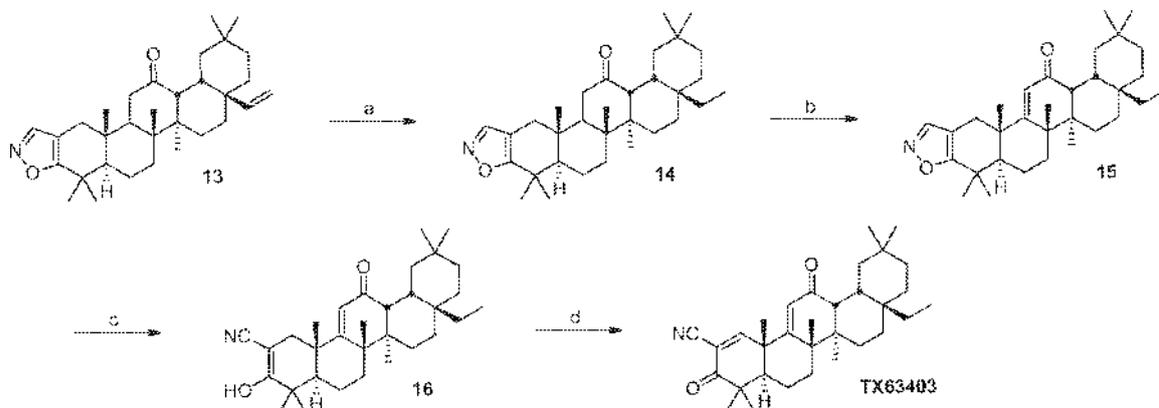
10 Reactivos y condiciones: (a) amina, TEA, DMAP, EDCI, CH₂Cl₂, ta, **TX64064**: 22%, **TX64065**: 29%, **TX64057**: 32%, **TX64059**: 71%, **TX64075**: 25%, **TX63949**: 47 %, **TX63763**: 82%, **TX64045**: 45%, **TX64048**: 51%, **TX64068**: 12%, **TX64124**: 88%; (b) amina · HCl, TEA, DMAP, EDCI, CH₂Cl₂, ta, **TX64056**: 57%, **TX63770**: 81%, **TX63768**: 70%, **TX63764**: 76%, **TX64060**: 77%, **TX63950**: 71%, **TX64049**: 59%, **TX64044**: 65%, **TX64052**: 64%; (c) HCl, H₂O, MeCN, 55 °C, 71%; (d) HCl, 1,4-dioxano, CH₂Cl₂, ta, 35%.

Esquema 6



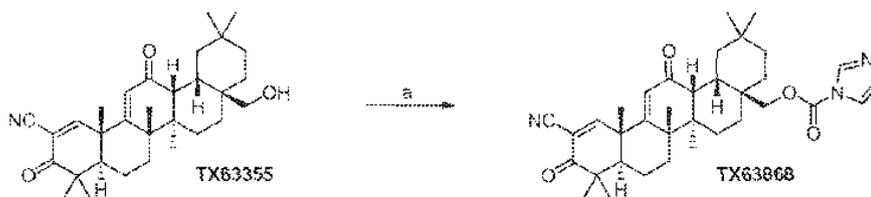
Reactivos y condiciones: (a) NH₄Cl, EDCI, HOBT·xH₂O, DIEA, DMF, ta, 49%.

Esquema 7



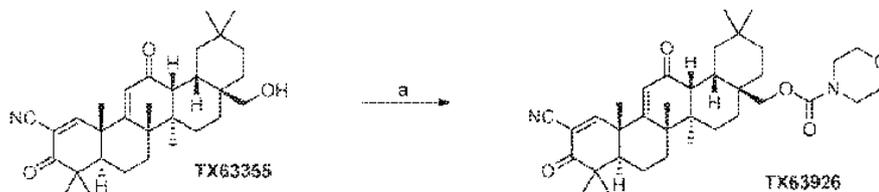
5 Reactivos y condiciones: (a) H₂, Pd/C, EtOAc, CH₂Cl₂, ta; (b) HBr, Br₂, MeCN, 35 °C; (c) NaOMe, MeOH, 50 °C; (d) i) DBDMH, DMF, 0 °C, ii) piridina, 55 °C, 65% a partir de 13.

Esquema 8



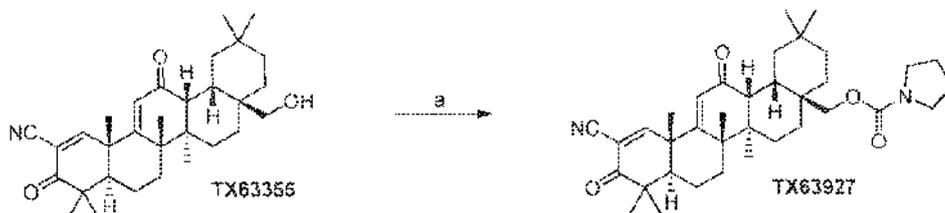
Reactivos y condiciones: (a) CDI, MeCN, reflujo, 5 h, 75%.

Esquema 9



Reactivos y condiciones: (a) Cloruro de 4-morfolincarbonilo, DMAP, piridina, ta a 90 °C, 18 h, 49%.

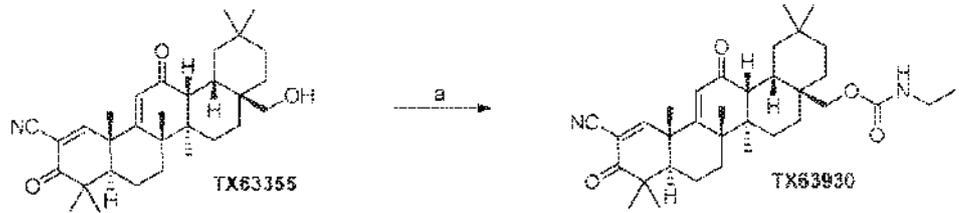
Esquema 10



10

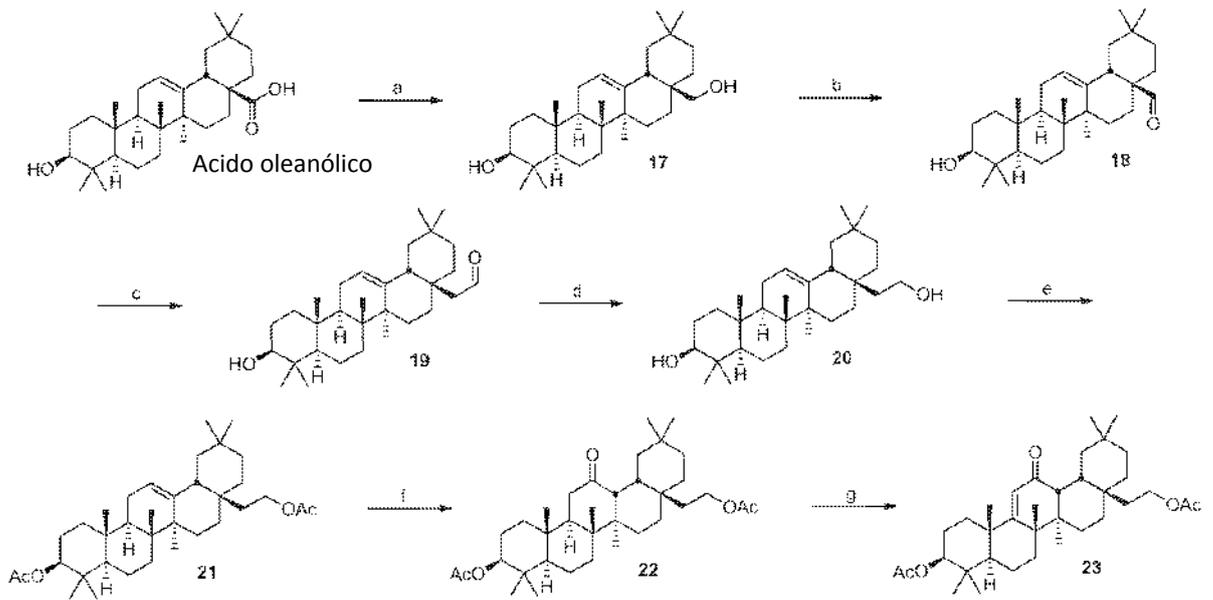
Reactivos y condiciones: (a) Cloruro de 1-pirrolidincarbonilo, DMAP, piridina, ta a 90 °C, 18 h, 35%.

Esquema 11

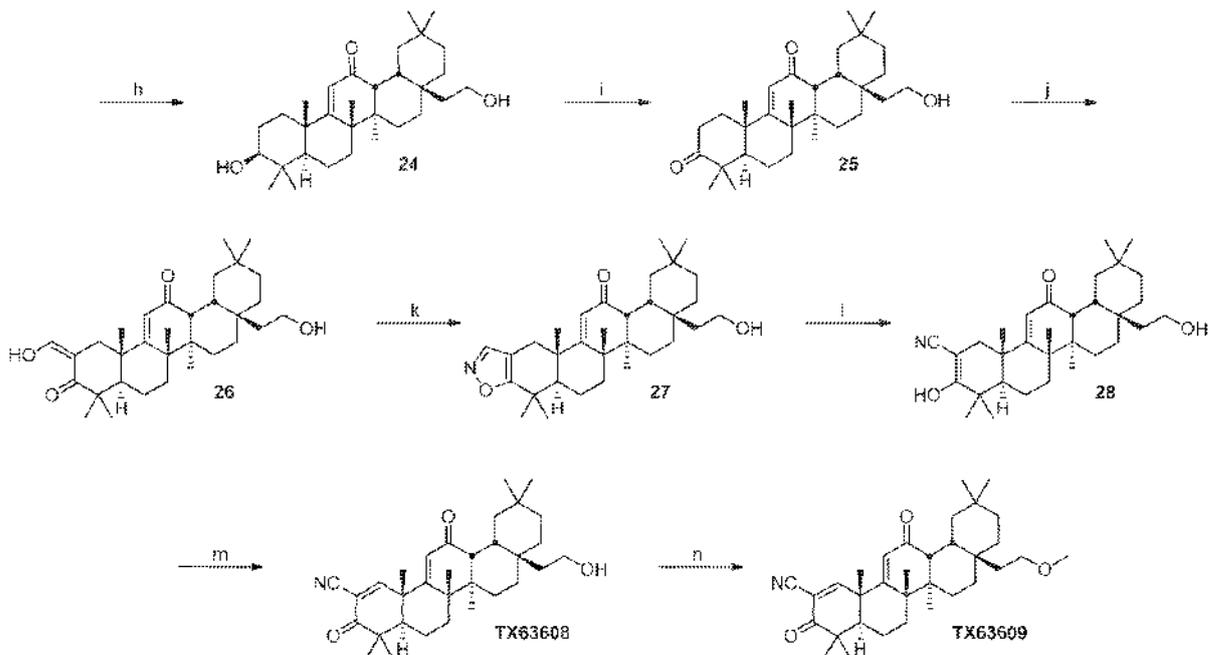


Reactivos y condiciones: (a) isocianato de etilo, tolueno, ta a 90 °C, 16 h, 85%.

Esquema 12a



Esquema 12b

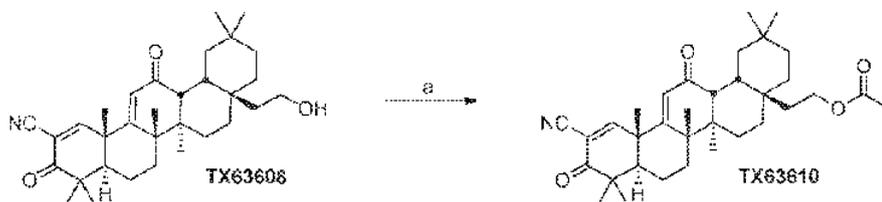


- 5 Reactivos y condiciones: (a) LiAlH_4 , THF, 0 °C a reflujo; (b) NaOCl , NaHCO_3 , NaBr , TEMPO, H_2O , CH_2Cl_2 , 0 °C a ta, 79% de ácido oleanólico; (c) i) KO^tBu , (metoximetil)trifenilfosfonio, THF, ta, ii) H_2SO_4 , ta, 96%; (d) NaBH_4 , MeOH, THF, ta, cuantitativo; (e) Ac_2O , piridina, DMAP, CH_2Cl_2 , ta, 75% a partir de 19; (f) AcOOH , Na_2CO_3 , AcOH, 50 °C, 96%; (g)

Br₂, HCl, 1,4-dioxano, MeCN, 35 °C; (h) H₂SO₄, MeOH, THF, 35 °C a reflujo, 74% a partir de **22**; (i) NaOCl, AcOH, H₂O, ta, 80%; (j) NaOMe, MeOH, EtOCHO, 0 °C a ta; (k) NH₂OH·HCl, EtOH, H₂O 55 °C; (l) i) NaOMe, MeOH, 55 °C, ii) HCl, 1,4-dioxano, 55 °C, 71% a partir de **25**; (m) i) DBDMH, DMF, 0 °C, ii) piridina, 55 °C, 80%; (n) MeOTf, 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, CH₂Cl₂, ta, 76%.

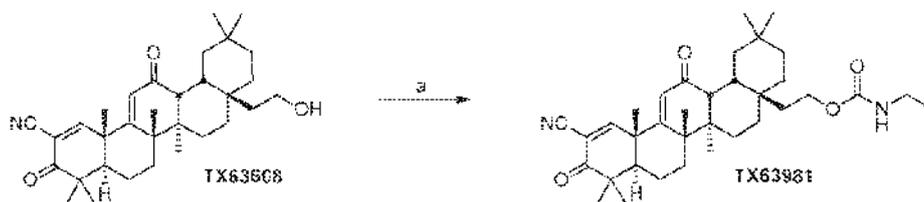
Esquema 13

5



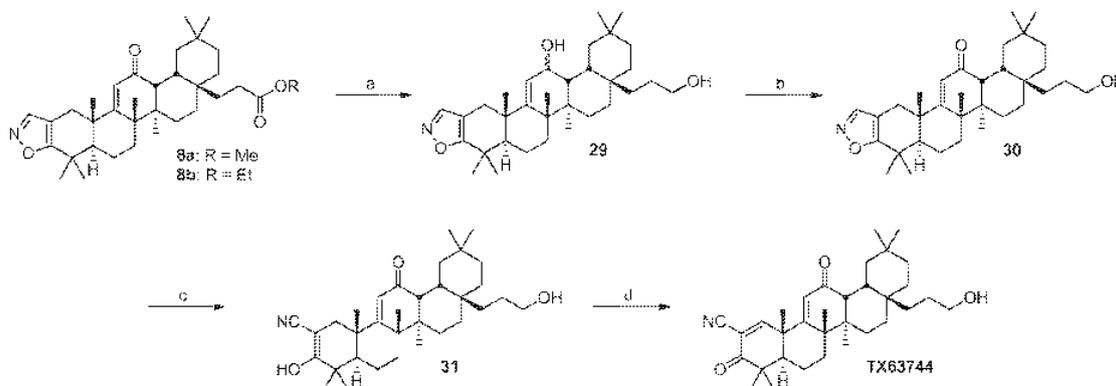
Reactivos y condiciones: (a) Ac₂O, piridina, DMAP, CH₂Cl₂, ta, 76%.

Esquema 14



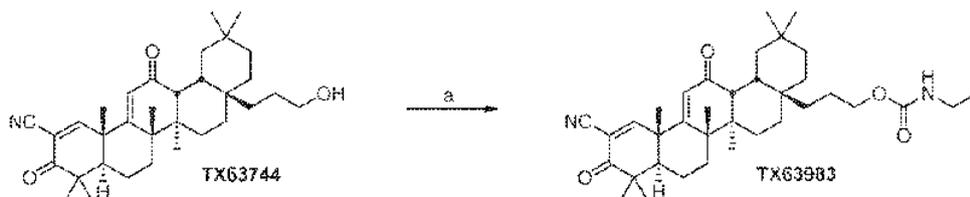
Reactivos y condiciones: (a) EtNCO, tolueno, ta a 70 °C, 73%.

Esquema 15



10 Reactivos y condiciones: (a) DIBAL-H, THF, 0 °C a ta, cuantitativo; (b) NBS, DME, H₂O, ta, cuantitativo; (c) NaOMe, MeOH, 55 °C, 32%; (d) i) DBDMH, DMF, 0 °C, ii) piridina, 55 °C, 58%.

Esquema 16



Reactivos y condiciones: (a) EtNCO, tolueno, 70 °C, 75%.

Síntesis y Caracterización de Compuestos e Intermedios

15 **Compuesto 2:** se añadió cuidadosamente LiAlH₄ (2,0 M en THF, 50 ml, 100 mmol) a una disolución a 0 °C del compuesto 1 (9,65 g, 20,0 mmol) en THF (350 ml) durante aproximadamente 10 min. El baño de hielo se retiró después de 30 min y la reacción se agitó durante 2,5 h adicionales. La disolución se diluyó con MTBE (200 ml); se enfrió a 0 °C; y se detuvo mediante la adición secuencial cada vez de 5,3 ml de agua, NaOH 4 M y agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró a través de un tapón de celite, se eluyó con MTBE y se concentró

para dar un sólido blanco. El sólido resultante se suspendió en CH_2Cl_2 , se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y el sólido se aisló por filtración [se lavó con CH_2Cl_2 , después se secó] para dar el compuesto **1** (6,56 g, 72%) que se utilizó sin purificación adicional: m/z 441,3 (M-H₂O+1).

5 **Compuesto 3:** Se añadieron $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (10,40 g, 32,3 mmol), TEMPO (2,27 g, 14,5 mmol) y agua (15 ml) a una suspensión a temperatura ambiente del compuesto **2** (6,56 g, 14,3 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 l) y se agitó vigorosamente durante 18 h. La disolución resultante bifásica, homogénea se trató con Na_2SO_4 anhidro, se agitó 15 min adicionales, se filtró y se concentró a un aceite viscoso. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **4** (4,72 g, 72%) como un sólido blanquecino: m/z 439,3 (M-H₂O+1).

10 **Compuesto 4:** se añadió fosfonoacetato de trietilo (18,8 ml, 94,8 mmol) a una suspensión a 0 °C de NaH (3,81 g, 60%, 95,3 mmol) en THF (285 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió una disolución del compuesto **3** (8,67 g, 19,0 mmol) en THF (75 ml) y la transferencia se completó con THF (20 ml) y se lavó. La reacción se mantuvo a 0 °C durante aproximadamente 4 horas y luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se detuvo mediante la adición cuidadosa de HCl 1 N, se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos y se extrajo con MTBE. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **4** (6,68 g, 67%) como un sólido blanco: m/z 509,3 (M-H₂O+1).

20 **Compuesto 5:** Una mezcla del compuesto **4** (6,68 g, 12,7 mmol), 4 Å MS (12,7 g), NMO (4,47 g, 38,2 mmol), y CH_2Cl_2 (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se añadió TPAP (458 mg, 1,30 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró a ~10 ml y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **5** (5,89 g, 88%) como un sólido de espuma blanca: m/z 523,3 (M + 1).

25 **Compuesto 6:** Un matraz que contenía una suspensión del compuesto **5** (5,89 g, 11,3 mmol), Pd/C (10%, 1,45 g), y THF (250 ml) se purgó con N_2 y después H_2 , y la reacción se agitó vigorosamente bajo H_2 (presión de globo) durante 5 h. La suspensión resultante se purgó con N_2 durante 30 min, se filtró a través de un tapón corto de celite, se eluyó con CH_2Cl_2 , y se concentró para dar el compuesto **6** (5,84 g, 99%) como un sólido blanco: m/z 525,4 (M + 1).

30 **Compuestos 7a, 7b:** Una disolución del compuesto **6** (5,84 g, 11,1 mmol), NaOMe (25% en MeOH, 35 ml) y HCO_2Et (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron para dar los compuestos **7a, b** (éster-Me:éster-Et = 9:91) como una espuma de color blanquecino que se utilizó sin purificación adicional: **7a** m/z 539,3 (M + 1), **7b** m/z 553,4 (M + 1).

35 **Compuesto 8a, 8b:** Una mezcla de los compuestos **7a, 7b** (todos obtenidos anteriormente, ~11,3 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,06 g, 15,3 mmol), EtOH (100 mL) y agua (17 mL) se calentó a 55 °C durante 16 h. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (700 ml), se trató con HCl 12 N (1,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró a -30 ml, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0% al 60% en hexanos) para dar los compuestos **8a, 8b** (4,84 g, éster-Me: éster-Et = 25:75, 80% a partir de **6**) como un blanco sólido: **8a** m/z 536,4 (M + 1), **8b** m/z 550,3 (M + 1).

40 **Compuestos 9a, 9b:** Una disolución de **8a, 8b** (4,84 g, 8,84 mmol), NaOMe (25% en MeOH, 5,3 ml) y MeOH (110 ml) se calentó a 55 °C durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron para dar los compuestos **9a, 9b** (4,69 g, ácido carboxílico:éster-Me = 17:83, 99%) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional: **9a** m/z 522,3 (M + 1), **9b** m/z 536,3 (M + 1).

45 **Compuestos TX63762 y TX63742:** Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,25 g, 4,37 mmol) a una disolución a 0 °C de **9a, 9b** (4,69 g, 8,79 mmol) en DMF (106 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. Luego se añadió piridina (2,83 ml, 35,0 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente después de 4 h y se agitó durante 3 d adicionales. La disolución resultante se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **TX63762** (780 mg, 17%) como un sólido blanco y el compuesto **TX63742** (3,53 g, 75%) como un sólido blanquecino: **TX63762** ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,06 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,34 (m, 2H), 2,24 (td, 1H, $J = 4,3$, 13,4 Hz), 1,69 (m, 11H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,04 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 520,3 (M + 1); **TX63742** ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,06 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,30 (m, 2H), 2,21 (td, 1H, $J = 4,6$, 13,0 Hz), 1,74 (m, 9H), 1,50 (s, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 534,3 (M + 1).

Compuesto TX63762: Una suspensión de **TX63742** (3,53 g, 6,61 mmol) en MeCN (200 mL) y HCl 1 N (66 mL) se

calentó a 65 °C durante 17 h. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron para dar el compuesto **TX63762** (3,354 g, 98%) como un sólido amarillo pálido.

5 **Compuestos 10a, 10b:** Una disolución del compuesto **5** (250 mg, 0,478 mmol), NaOMe (25% en MeOH, 1,25 ml) y HCO₂ Et (3,75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar los compuestos **10a, 10b** (éster-Me:éster-Et = 23:77) como una espuma de color blanquecino que se utilizó sin purificación adicional: **10a** *m/z* 537,3 (M + 1), **10b** *m/z* 551,4 (M + 1).

10 **Compuestos 11a, 11b:** Una mezcla de los compuestos **10a, 10b** (todos obtenidos anteriormente, -0,48 mmol), NH₂OH·HCl (45,1 g, 0,649 mmol), EtOH (4,25 mL) y agua (0,75 mL) se calentó a 55 °C durante 20 h. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0% al 60% en hexanos) para dar los compuestos **11a, 11b** (210 mg, éster-Me:éster-Et = 21:79, 81% a partir de **5**) como un sólido blanco: **11a** *m/z* 534,3 (M + 1), **11b** *m/z* 548,3 (M + 1). **Compuesto 12:** Una mezcla de los compuestos **11a, 11b** (210 mg, 0,385 mmol), NaOMe (25% en MeOH, 0,2 mL) y MeOH (4,8 mL) se calentó a 55 °C durante 3,5 h. La mezcla resultante se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto **12** (206 mg, cuantitativo) como un sólido blanco vítreo que se usó sin purificación adicional: *m/z* 534,3 (M + 1).

20 **Compuestos TX63743:** se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (57,6 mg, 0,201 mmol) a una disolución a 0 °C del compuesto **12** (206 mg, -0,385 mmol) en DMF (3,9 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se añadió piridina (0,13 ml, 1,6 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente después de 4 h y se agitó durante la noche. La disolución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, 10% de Na₂SO₃, y salmuera, después se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 45% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX63743** (129 mg, 63% a partir de **11a, 11b**) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, *J* = 16,3 Hz), 5,97 (s, 1H), 5,87 (d, 1H, *J* = 16,4 Hz), 3,74 (s, 3H), 2,85 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,57 (td, 1H, *J* = 4,1, 13,2 Hz), 2,06 (dt, 1H, *J* = 4,0, 13,8 Hz), 1,65 (m, 8H), 1,47 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (m, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); *m/z* 532,3 (M + 1).

30 **Compuesto TX64042:** una mezcla de **TX63762** (53,0 mg, 0,102 mmol), EtOH (2 ml) y HCl 12 N (2 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, luego a 50 °C durante 5 h. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc para dar una disolución homogénea que se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **TX64042** (36,5 mg, 65%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,14 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 4,10 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz), 3,07 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,27 (m, 3H), 1,68 (m, 11H), 1,50 (s, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,26 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,01 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 548,3 (M + 1).

35 **Compuesto TX64043:** una mezcla de **TX63762** (52,4 mg, 0,101 mmol), *i*-PrOH (2 ml) y HCl 12 N (2 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, luego a 50 °C durante la noche. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc para dar una disolución homogénea que se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **TX64043** (44,8 mg, 79%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,99 (sept, 1H, *J* = 6,3 Hz), 3,08 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,24 (m, 3H), 1,73 (m, 10 H), 1,50 (s, 6H), 1,43 (m, 1H), 1,26 (m, 3H), 1,22 (m, 10H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 562,3 (M + 1).

45 **Compuesto TX64058:** Una mezcla de **TX63762** (40,0 mg, 0,0770 mmol), *c*-HexOH (2 ml) y HCl al 37% (2 gotas) se agitó a 55 °C durante 21 h. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc para dar una disolución homogénea que se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **TX64058** (34,8 mg, 75%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,08 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,26 (m, 3H), 1,77 (m, 12H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,32 (m, 13H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 602,4 (M + 1).

50 **Compuesto TX64046:** Una mezcla del compuesto **TX63762** (39,0 mg, 0,0750 mmol), TEA (0,03 mL, 0,2 mmol), DMAP (18,1 mg, 0,148 mmol), fenol (22,5 mg, 0,239 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL) Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (31,6 mg, 0,165 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64046** (28,5 mg, 64%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 7,38 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 7,23 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,07 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 3,11 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,29 (td, 1H, *J* = 4,7, 13,0 Hz), 1,77 (m, 11H), 1,49 (s, 6H), 1,28 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); *m/z* 596,3 (M + 1).

Compuesto TX64066: una mezcla del compuesto **TX63762** (53,8 mg, 0,104 mmol), TEA (0,05 mL, 0,4 mmol), DMAP (37,2 mg, 0,304 mmol), alcohol bencílico (0,06 mL, 0,7 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante

15 min. Se añadió EDCI (59,8 mg, 0,312 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64066** (40,5 mg, 64%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,03 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 5,97 (s, 1H), 5,12 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz), 5,09 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz), 3,05 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,35 (m, 2H), 2,23 (td, 1H, *J* = 4,7, 13,1 Hz), 1,80 (m, 7H), 1,50 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,21 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,01 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H)); *m/z* 610,3 (M + 1).

Compuesto TX64067: una mezcla del compuesto **TX63762** (51,6 mg, 0,0993 mmol), TEA (0,05 mL, 0,4 mmol), DMAP (38,8 mg, 0,318 mmol), *t*-BuOH (0,10 mL, 1,0 mmol) y CH₂Cl₂ 2 ml se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (60,7 mg, 0,317 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos), luego se purificó por cromatografía ultrarrápida adicional (gel de sílice C₁₈, MeCN al 0% a 100% en agua) para dar el compuesto **TX64067** (8,3 mg, 15%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,07 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,18 (m, 3H), 1,79 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,51 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); *m/z* 520,3 (M-*t*-Bu + H + 1).

Compuesto TX64053: una mezcla del compuesto **TX63762** (70 mg, 0,14 mmol), TEA (0,06 mL, 0,4 mmol), DMAP (52,9 mg, 0,433 mmol), 1-Boc-4-hidroxipiperidina (53,8 mg, 0,267 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (78,1 mg, 0,407 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64053** (68,7 mg, 70%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,06 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,27 (m, 3H), 1,68 (m, 15H), 1,50 (s, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,04 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 603,4 (M-Boc + H + 1). **TX64055 Compuesto:** Una mezcla de **TX64053** (21,5 mg, 0,0306 mmol), HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,1 ml, 0,4 mmol) y CH₂Cl₂ (0,9 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se enfrió a -20 °C durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar **TX64055** compuesto (15,4 mg, 83%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 (tt, 1H, *J* = 4,2, 9,0 Hz), 3,07 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz), 3,05 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 1,69 (m, 17H), 1,50 (s, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 603,4 (M + 1).

Compuesto TX64056: Una mezcla del compuesto **TX63762** (40,3 mg, 0,0775 mmol), TEA (0,04 ml, 0,3 mmol), DMAP (18,4 mg, 0,151 mmol), clorhidrato de metoxiamina (26,6 mg, 0,318 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (30,8 mg, 0,161 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64056** (24,1 mg, 57%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz), 2,23 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,67 (m, 10H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 549,3 (M + 1).

Compuesto TX63770: Una mezcla de compuesto **TX63762** (108,4 mg, 0,209 mmol), TEA (0,06 mL, 0,4 mmol), DMAP (49,8 mg, 0,408 mmol), clorhidrato de metilamina (29,3 mg, 0,434 mmol) y CH₂Cl₂ (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se añadió EDCI (78,4 mg, 0,409 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX63770** (90,1 mg, 81%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,09 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,80 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz), 2,22 (td, 1H, *J* = 4,3, 13,5 Hz), 2,13 (t, 2H, *J* = 8,2 Hz), 1,67 (m, 11H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); *m/z* 533,3 (M + 1).

Compuesto TX63768: Una mezcla del compuesto **TX63762** (77,5 mg, 0,149 mmol), TEA (0,04 mL, 0,3 mmol), DMAP (35,5 mg, 0,291 mmol), clorhidrato de etilamina (25 mg, 0,31 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (55,5 mg, 0,290 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX63768** (56,6 mg, 70%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,02 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,27 (dq, 2H, *J* = 5,1, 7,1 Hz), 3,10 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,24 (td, 1H, *J* = 4,0, 13,1 Hz), 2,12 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 1,68 (m, 11H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,03 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); *m/z* 547,4 (M + 1).

Compuesto TX63764: una mezcla del compuesto **TX63762** (75,9 mg, 0,147 mmol), TEA (0,04 mL, 0,3 mmol), DMAP (35,9 mg, 0,294 mmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina (39,1 mg, 0,289 mmol) y el CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió EDCI (56,8 mg, 0,296 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en

hexanos) para dar el compuesto **TX63764** (66,4 mg, 76%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,03 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,07 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,25 (m, 1H), 2,23 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 1,71 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,04 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 601,3 ($M + 1$).

- 5 **Compuesto TX64064:** una mezcla del compuesto **TX63762** (42,1 mg, 0,0810 mmol), TEA (0,04 mL, 0,3 mmol), DMAP (21,2 mg, 0,165 mmol), isopropilamina (0,02 mL, 0,2 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL) Se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (30,1 mg, 0,157 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió isopropilamina adicional (0,05 mL, 0,6 mmol) y EDCI (50 mg, 0,26 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) y luego se purificó por cromatografía ultrarrápida adicional (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos, cada uno conteniendo TEA al 0,5%) para dar el compuesto. **TX64064** (10,2 mg, 22%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,23 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,06 (m, 1H), 3,10 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,22 (td, 1H, $J = 4,5, 13,1$ Hz), 2,09 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 1,68 (m, 11H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (m, 6H), 1,02 (m, 2H) 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 561,3 ($M + 1$).

Compuesto TX64065: Una mezcla del compuesto **TX63762** (50,8 mg, 0,0977 mmol), TEA (0,05 ml, 0,4 mmol), DMAP (36,7 mg, 0,300 mmol), *tert*-butilamina (0,06 ml, 0,6 mmol) y CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (59,2 mg, 0,309 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró.

- 20 El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64065** (16,1 mg, 29%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,08 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,22 (td, 1H, $J = 4,6, 13,2$ Hz), 2,05 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 1,67 (m, 11H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,01 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 575,4 ($M + 1$).

- 25 **Compuesto TX64057:** Una mezcla del compuesto **TX63762** (40,4 mg, 0,0777 mmol), TEA (0,04 ml, 0,3 mmol), DMAP (19,3 mg, 0,158 mmol), ciclohexilamina (0,04 ml, 0,4 mmol) y CH_2Cl_2 (2 ml) Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (29,8 mg, 0,155 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64057** (14,7 mg, 32%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,27 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 3,74 (m, 1H), 3,10 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,22 (td, 1H, $J = 4,5, 13,1$ Hz), 2,10 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 1,45 (m, 27H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 601,4 ($M + 1$). **Compuesto**

- 30 **TX64059:** Una mezcla de compuesto **TX63762** (40,3 mg, 0,0775 mmol), TEA (0,04 mL, 0,3 mmol), DMAP (19,3 mg, 0,158 mmol), anilina (0,02 mL, 0,2 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (30,5 mg, 0,159 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64059** (32,6 mg, 71%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,05 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,32 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,16 (s, 1H), 7,11 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 5,98 (s, 1H), 3,09 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,34 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz), 2,28 (td, 1H, $J = 4,6, 13,1$ Hz), 1,73 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,06 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); m/z 595,4 ($M + 1$).

- 40 **Compuesto TX64075:** Una mezcla del compuesto **TX63762** (49,2 mg, 0,0947 mmol), TEA (0,04 mL, 0,3 mmol), DMAP (23,5 mg, 0,192 mmol), bencilamina (0,02 mL, 0,2 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (37,2 mg, 0,194 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64075** (14,4 mg, 25%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,04 (s, 1H), 7,31 (m, 5H), 5,97 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,10 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,24 (td, 1H, $J = 4,1, 13,4$ Hz), 2,18 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz), 1,69 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z 609,4 ($M + 1$).

- 50 **Compuesto TX64060:** Una mezcla del compuesto **TX63762** (43,9 mg, 0,0845 mmol), TEA (0,04 mL, 0,3 mmol), DMAP (18,8 mg, 0,154 mmol), clorhidrato de dimetilamina (13,4 mg, 0,164 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EDCI (30,9 mg, 0,161 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64060** (35,6 mg, 77%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,10 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 3,03 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,34 (ddd, 1H, $J = 5,4, 11,3, 15,7$ Hz), 2,22 (m, 2H), 1,67 (m, 11H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 547,3 ($M + 1$).

- 60 **Compuesto TX63950:** Una mezcla del compuesto **TX63762** (521 mg, 1,00 mmol), TEA (0,42 ml, 3,0 mmol), DMAP

- (250 mg, 2,05 mmol), clorhidrato de azetidina (188 mg, 2,01 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (391 mg, 2,04 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX63950** (394,6 mg, 71%) como un sólido de color blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8 8,03 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,99 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,10 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,26 (m, 3H), 1,77 (m, 13H), 1,53 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 1,01 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 559,3 ($M + 1$)).
- Compuesto TX63949:** Una mezcla de compuesto **TX63762** (520 mg, 1,00 mmol), TEA (0,42 mL, 3,0 mmol), DMAP (241 mg, 1,97 mmol), pirrolidina (0,17 mL, 2,06 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (381 mg, 1,99 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar **TX63949** (266,9 mg, 47%) como un sólido blanquecino: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8 8,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,44 (t, 4H, $J = 6,9$ Hz), 3,12 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,22 (m, 3H), 1,71 (m, 15H), 1,53 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 573,4 ($M + 1$)).
- Compuesto TX63763:** una mezcla del compuesto **TX63762** (77,2 mg, 0,149 mmol), TEA (0,04 mL, 0,3 mmol), DMAP (35,6 mg, 0,291 mmol), morfolina (25 mL, 0,29 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió EDCI (57,8 mg, 0,301 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX63763** (66,1 mg, 82%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,08 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,33 (ddd, 1H, $J = 5,4, 11,3, 16,4$ Hz), 2,21 (m, 2H), 1,69 (m, 11H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,04 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 589,4 ($M + 1$)).
- Compuesto TX64045:** Una mezcla del compuesto **TX63762** (39,2 mg, 0,0754 mmol), TEA (0,03 mL, 0,2 mmol), DMAP (19,5 mg, 0,160 mmol), hidrazida acética (14,5 mg, 0,196 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (31,8 mg, 0,166 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64045** (19,7 mg, 45%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,07 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,24 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,68 (s, 11H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 576,3 ($M + 1$)).
- Compuesto TX64049:** una mezcla del compuesto **TX63762** (40,3 mg, 0,0775 mmol), TEA (0,03 mL, 0,2 mmol), DMAP (17,9 mg, 0,147 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (23,2 mg, 0,162 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (29,3 mg, 0,153 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64049** (27,9 mg, 59%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,09 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz), 2,32 (m, 5H), 1,70 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 609,3 ($M + 1$)).
- Compuesto TX64047:** Una mezcla del compuesto **TX63762** (40,2 mg, 0,0774 mmol), TEA (0,03 mL, 0,2 mmol), DMAP (17,9 mg, 0,147 mmol), clorhidrato de (S) -3-hidroxipirrolidina (34,1 mg, 0,276 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (28,5 mg, 0,149 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64047** (20,8 mg, 46%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [8,04 (s), 8,03 (s) (1: 1, 1H)], [5,97 (s), 5,96 (s) (1: 1, 1H)], 4,52 (s, 1H), 3,58 (m, 4H), [3,12 (d, $J = 4,5$ Hz), 3,09 (d, $J = 4,5$ Hz) (1: 1, 1H)], 1,87 (m, 17H), [1,53 (s), 1,52 (s) (1: 1, 3H)], [1,49 (s), 1,50 (s) (1: 1, 3H)], 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,07 (m, 6H), 1,00 (s, 3H), [0,95 (s), 0,93 (s) (1: 1, 3H)], 0,88 (s, 3H); m/z 589,3 ($M + 1$)).
- Compuesto TX64048:** Una mezcla de **TX63762** (40,1 mg, 0,0772 mmol), TEA (0,03 mL, 0,2 mmol), DMAP (19,2 mg, 0,157 mmol), 4-hidroxipiperidina (16,5 mg, 0,163 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (28,4 mg, 0,148 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64048** (23,9 mg, 51%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,29 (m, 5H), 1,69 (m, 13H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z 603,4 ($M + 1$)).
- Compuesto TX64068:** Una mezcla del compuesto **TX63762** (51,3 mg, 0,0987 mmol), TEA (0,05 mL, 0,4 mmol), DMAP (37,2 mg, 0,304 mmol), 2-aminopiridina (52,5 mg, 0,558 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (59,2 mg, 0,309 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0% al 100% en

hexanos, cada uno conteniendo TEA al 0,5%), después se purificó por cromatografía ultrarrápida adicional (gel de sílice C₁₈, MeCN del 0% al 100% en agua) para dar el compuesto **TX64068** (7,0 mg, 12%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,26 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 8,16 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H, *J* = 4,8, 7,3 Hz), 5,98 (s, 1H), 3,10 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,36 (m, 2H), 2,26 (td, 1H, *J* = 4,7, 13,4 Hz), 1,75 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,05 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); *m/z* 596,4 (M + 1).

Compuesto TX64044: Una mezcla del compuesto **TX63762** (39,7 mg, 0,0764 mmol), TEA (0,03 mL, 0,2 mmol), DMAP (20,3 mg, 0,166 mmol), clorhidrato de 3-oxetanamina (17,0 mg, 0,155 mmol) y CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió EDCI (30,6 mg, 0,160 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64044** (28,5 mg, 65%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,92 (dt, 2H, *J* = 2,3, 7,1 Hz), 4,48 (dt, 2H, *J* = 2,9, 6,4 Hz), 3,06 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,20 (m, 3H), 1,69 (m, 11H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H) 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 575,3 (M + 1).

Compuesto TX64052: Una mezcla del compuesto **TX63762** (71 mg, 0,137 mmol), TEA (0,06 ml, 0,4 mmol), DMAP (46,2 mg, 0,378 mmol), glicina clorhidrato del éster metílico (33,9 mg, 0,270 mmol) y CH₂Cl₂ (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (78,1 mg, 0,407 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64052** (52,0 mg, 64%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,04 (dd, 2H, *J* = 5,1, 9,2 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,08 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,22 (m, 3H), 1,67 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 591,3 (M + 1).

Compuesto TX64054: Una mezcla del compuesto **TX64052** (20,9 mg, 0,0354 mmol), HCl 1 N (0,6 mL) y MeCN (1,2 mL) se calentó a 55 °C durante 22 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos, cada uno con 0,5% HOAc) para dar el compuesto **TX64054** (14,6 mg, 71%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,09 (dd, 2H, *J* = 5,0, 9,7 Hz), 3,07 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,24 (m, 3H), 1,68 (m, 11H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 577,3 (M + 1).

Compuesto TX64124: Una mezcla del compuesto **TX63762** (47,8 mg, 0,0920 mmol), TEA (0,04 ml, 0,29 mmol), DMAP (23,5 mg, 0,192 mmol), 4-Boc-piperazina (36,3 mg, 0,195 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió EDCI (36,8 mg, 0,192 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX64124** (55,9 mg, 88%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,42 (m, 6H), 3,08 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,35 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,68 (m, 11H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (m, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 588,4 (M-Boc+H+1).

Compuesto TX64135: se añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 0,2 ml) a una disolución a temperatura ambiente del compuesto **TX64124** (49 mg, 0,071 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de HCl adicional (4,0 M en 1,4-dioxano) después de 17 h (0,5 ml), 20 h (0,5 ml) y 2 d (2,0 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto **TX64135** (14,4 mg, 35%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,62 (m, 5H), 3,09 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,86 (*app.* td, 4H, *J* = 5,1, 17,7 Hz), 2,34 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,68 (m, 11H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 588,4 (M + 1).

Compuesto TX64074: una mezcla del compuesto **TX63762** (51,9 mg, 0,0999 mmol), NH₄Cl (18,0 mg, 0,337 mmol), EDCI (28,7 mmol, 0,150 mmol), HOBt·xH₂O (23 mg, 0,17 mmol), DIEA (0,03 ml, 0,2 mmol) y DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos, conteniendo cada uno 0,5% de TEA) para dar el compuesto **TX64074** (25,3 mg, 49%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,08 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,21 (m, 3H), 1,70 (m, 11H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 519,3 (M + 1).

Compuesto 13 : El compuesto 13 se sintetizó como se informa en la Patente de EE.UU. No. 7,943,778, emitida el 17 de mayo de 2011.

Compuesto 14: El matraz que contenía una suspensión del compuesto 13 (4,81 g, 10,1 mmol), Pd/C (10% p/p, 642

mg), EtOAc (100 ml) y CH_2Cl_2 (100 ml) fue completamente purgado con N_2 , seguido de H_2 . La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 2 h, se purgó con N_2 durante -2 h, se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de celite (3 cm) eluyendo con CH_2Cl_2 (200 ml), y se concentró para dar el compuesto **14** (5,0 g) en forma de una espuma de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional: m/z 480,3 ($M + 1$).

5 **Compuesto 15:** una suspensión del compuesto **14** (todo lo obtenido anteriormente, $\leq 10,1$ mmol), HBr (48% p/p ac., 0,49 ml, 4,4 mmol) y MeCN se calentó a 35°C durante 30 minutos. Se añadió Br_2 (0,62 mmol, 12,1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 35°C durante 17 h adicionales. La disolución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 10% de Na_2SO_3 (50 ml), y la mezcla bifásica se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc. La fracción orgánica se separó, se lavó con una mezcla 1:1 de Na_2SO_3 al 10% y NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto **15** (5,1 g) como una espuma amarilla que se usó sin purificación adicional: m/z 478,3 ($M + 1$).

15 **Compuesto 16:** se añadió NaOMe (25% p/p en MeOH, 3,00 ml, 13,1 mmol) a una suspensión del compuesto **15** (todo lo obtenido anteriormente, $\leq 10,1$ mmol) en MeOH (100 ml), y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 2 h. La disolución amarilla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MTBE, se lavó con HCl 1M y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para dar el compuesto **16** (5,15 g) como una espuma de color amarillo que se usó sin purificación adicional: m/z 478,3 ($M + 1$).

20 **Compuesto TX63403:** Se añadió una disolución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,445 g, 5,05 mmol) en DMF (12 ml) durante 5 min a una disolución a 0°C de **30** (todo lo obtenido anteriormente, $\leq 10,1$ mmol) en DMF (40 ml). El vial que contenía la disolución de DBDMH se lavó con una adición de 8 mL de DMF, y esa disolución se añadió a la reacción. Después de 1 h a 0°C , se añadió piridina (2,45 ml, 30,3 mmol) y la reacción se calentó a 55°C durante 4 h. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con Na_2SO_3 al 10%, agua, HCl 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0% a 42% de EtOAc en hexanos) y el producto resultante se trituró con EtOH (50 ml) a 50°C durante 30 minutos para dar el compuesto **TX63403** (3,01 g, 63% de **13**) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 8,8,05 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,02 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,23 (td, 1H, $J = 4,3, 13,5$ Hz), 1,78 (m, 6H), 1,54 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (m, 5H), 1,18 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,83 (t, 3H), $J = 7,4$ Hz); m/z 476,3 ($M + 1$).

30 **Compuesto TX63868:** El compuesto **TX63355** (500 mg, 1,05 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (221 mg, 1,36 mmol) se disolvieron en MeCN (10 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y después se lavó con MeCN y se secó bajo vacío para dar el compuesto **TX63868** (446 mg, 75%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,43 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 4,36 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 3,00 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 2,44 (m, 1H), 2,00 (ddd, 1H, $J = 4,3, 13,9, 13,9$ Hz), 1,72-1,90 (m, 7H), 1,58 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15-1,44 (m, 6H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 572,3 ($M + 1$).

35 **Compuesto TX63926:** una mezcla de compuesto **TX63355** (200 mg, 0,42 mmol), cloruro de 4-morfolinicarbonilo (0,15 ml, 1,28 mmol), DMAP (5 mg, 0,041 mmol) y piridina (1 ml) se agitó a ta durante 30 min, luego a 90°C durante 18 h. La reacción se enfrió a ta, y se añadió Ac_2O (0,2 ml). Después de que la reacción se agitó durante 30 min, se añadió disolución acuosa de NaHCO_3 . La reacción se agitó durante otros 30 minutos y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N y luego con disolución de NaHCO_3 , se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 45% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX63926** (122 mg, 49%) como una espuma blanca: ^1H RMN δ 8,06 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,20 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,04 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 3,69 (bs, 4H), 3,51 (bs, 4H), 3,07 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,42 (m, 1H), 1,72-1,98 (m, 7H), 1,61 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,08-1,36 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 591,4 ($M + 1$).

45 **Compuesto TX63927:** una mezcla de compuesto **TX63355** (200 mg, 0,42 mmol), cloruro de 1-pirrolidincarbonilo (0,14 ml, 1,27 mmol), DMAP (5 mg, 0,041 mmol) y piridina (1 ml) se agitó a ta durante 30 minutos, y luego a 90°C durante 18 h. La reacción se enfrió a ta, y se añadió Ac_2O (0,2 ml). Después de que la reacción se agitó durante 30 min, se añadió disolución acuosa de NaHCO_3 . La reacción se agitó durante otros 30 minutos y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N y disolución de NaHCO_3 , se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc del 0% al 40% en hexanos) para dar el compuesto **TX63927** (85 mg, 35%) en forma de una espuma blanca: ^1H RMN δ 8,07 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,20 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz), 3,94 (d, 1H, $J = 10,9$ Hz), 3,40 (m, 4H), 3,09 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 2,48 (m, 1H), 1,72-2,00 (m, 11H), 1,60 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,08-1,36 (m, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); m/z 575,4 ($M + 1$).

55 **Compuesto TX63930:** una mezcla del compuesto **TX63355** (200 mg, 0,42 mmol), isocianato de etilo (0,33 ml, 4,17 mmol) y tolueno (1 ml) se agitó a ta durante 30 minutos y luego a 90°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a ta y se purificó directamente por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0% a 50% en hexanos) para dar el compuesto **TX63930** (196 mg, 85% de rendimiento) como una espuma blanca: ^1H NMR δ 8,07 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,12 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 4,00 (d, 1H, $J = 11,0$ Hz), 3,24 (m, 2H), 3,08 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 2,42 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,17 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,08-1,97 (m, 15H), 1,04 (s, 3H), 0,97 (s,

60

3H), 0,90 (s, 3H); m/z 549,3 (M + 1). **Compuesto 17:** Se añadió LiAlH₄ (2,0 M en THF, 100 ml, 200 mmol) a una disolución a 0 °C de ácido oleanólico (25,1 g, 55,0 mmol) en THF (1,25 L). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió a 0 °C, se detuvo mediante la adición sucesiva de agua (10,6 ml), NaOH 4 M (10,6 ml) y agua (10,6 ml), se calentó a temperatura ambiente durante 15 min, se filtró a través de celite, se eluyó con MTBE y se concentró para dar el compuesto 17 como un sólido blanco que se usó sin más purificación: m/z 443,4 (M + 1).

Compuesto 18: se añadió una disolución de NaOCl (6,0%, 80 ml, 65 mmol) y agua (180 ml) a una disolución bifásica a 0 °C del compuesto 17 (todos los obtenidos anteriormente, \leq 55,0 mmol), NaHCO₃ (4,65 g, 55,4 mmol), NaBr (5,68 g, 55,2 mmol), TEMPO (4,30 g, 27,5 mmol), agua (360 ml) y CH₂Cl₂ (1 l) durante 1 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó mediante la adición de Na₂SO₃ al 10% y se agitó durante 15 min. La fracción orgánica se separó, y la fracción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fracción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 15% en hexanos, después EtOAc al 10% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto 18 (19,22 g, 79% de ácido oleanólico) como un sólido de color blanquecino: m/z 441,4 (M + 1).

Compuesto 19: KO^tBu (6,36 g, 56,8 mmol) se añadió a una suspensión a temperatura ambiente de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (23,36 g, 68,14 mmol) en THF (115 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió una disolución de 19 (5,00 g, 11,4 mmol) en THF (85 ml) durante 10 minutos a la mezcla de reacción, y la transferencia se completó con THF (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, después se inactivó por la adición de H₂SO₄ (30%, 23 ml), se agitó 2 h, se diluyó con EtOAc y agua, y se hizo básica con NaOH 4 N. La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0% al 30% en hexanos) para dar el compuesto 19 (4,93 g, 96%) como un sólido amarillo pálido: m/z 455,4 (M + 1).

Compuesto 20: Se añadió NaBH₄ (856 mmol, 22,6 mmol) a una disolución a 0 °C del compuesto 19 (4,93 g, 10,8 mmol) en MeOH/THF (2:1 mezcla, 300 ml), y la reacción se dejó que se enfriase a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a volumen reducido, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto 20 (6 g, cuantitativo) como un sólido blanco: m/z 457,4 (M + 1).

Compuesto 21: Una disolución de 20 (todo lo obtenido anteriormente, \leq 10,8 mmol), Ac₂O (8,2 ml, 87 mmol), piridina (10,5 ml, 130 mmol), y DMAP (133 mg, 1,09 mmol) en CH₂Cl₂ (225 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió Ac₂O (4,1 ml, 43 mmol), piridina (5,25 ml, 64,9 mmol) y DMAP (133 mg, 1,09 mmol) adicional después de 7 h, y nuevamente después de 16 h adicionales. La reacción se agitó durante 3 d adicionales, después se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc del 0% al 30% en hexanos) para dar el compuesto 21 (4,40 g, 75% a partir de 19) en forma de un sólido de espuma blanca. **Compuesto 22:** Se añadió AcOOH (39% en AcOH, 2,1 ml, 12,4 mmol) a una suspensión a 50 °C de 21 (4,40 g, 8,14 mmol) y Na₂CO₃ (1,13 g, 10,7 mmol) en AcOH (81 ml). Se añadió AcOOH adicional (0,84 ml, 5,0 mmol) después de 17 h y nuevamente (0,21 ml, 1,2 mmol) después de 8 h adicionales. La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h adicionales, se detuvo mediante la adición de un exceso de Na₂SO₃, se agitó durante 15 minutos, se diluyó con tolueno y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto 22 (4,36 g, 96%) como un sólido blanco: m/z 557,4 (M + 1).

Compuesto 23: Se añadió Br₂ (0,60 ml, 12 mmol) a una suspensión a 35 °C del compuesto 22 (5,41 g, 9,72 mmol) y HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 0,97 ml, 3,9 mmol) en MeCN (96 ml). La mezcla se agitó durante la noche entre temperatura ambiente y 35 °C. La mezcla se calentó a 35 °C, y se añadió Br₂ adicional (0,15 ml, 2,9 mmol) y se añadió de nuevo (0,30 ml, 5,8 mmol) después de 1 h adicional. La reacción se agitó a 35 °C durante 1 h adicional, después se inactivó por la adición de Na₂SO₃ al 4% (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La fracción orgánica se lavó con salmuera saturada de NaHCO₃ y se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto 23 como un sólido amarillo: m/z 555,4 (M + 1).

Compuesto 24: Una disolución del compuesto 23 (todo el obtenido anteriormente, \leq 9,72 mmol) y se concentró H₂SO₄ (0,1 ml) en MeOH/THF (1: 1 mezcla, 200 ml) se calentó a 35 °C durante 1 h. Se añadió H₂SO₄ adicional (0,9 ml), y después la reacción se llevó a reflujo durante 19 h. La mezcla se concentró a volumen reducido, después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 65% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto 24 (3,41 g, 74% a partir de 22) como un sólido de color amarillo pálido: m/z 471,4 (M + 1).

Compuesto 25: se añadió una disolución de NaOCl (6%, 6,5 ml, 5,2 mmol) a una disolución a temperatura ambiente del compuesto 24 (1,70 g, 3,61 mmol) en AcOH (27,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 10% de Na₂SO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 55% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto 25 (1,36 g, 80%) como un sólido blanco: m/z 469,3 (M + 1).

Compuesto 26: Se añadió NaOMe (25% en MeOH, 6,5 ml) a una disolución a 0 °C del compuesto 25 (1,36 g, 2,90

mmol) en formato de etilo (16,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 7 h la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a un compuesto dar **26** (más mezcla de ésteres de formato) como una espuma amarilla: *m/z* 497,3 (M + 1).

5 **Compuesto 27:** Una mezcla del compuesto **26** (todo lo anteriormente obtenido, ≤ 2,90 mmol) y NH₂OH·HCl en EtOH/agua se calentó a 55 °C durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto **27** como una espuma amarilla: *m/z* 494,4 (M + 1).

10 **Compuesto 28:** Una disolución de **27** (todo lo anteriormente obtenido, ≤ 2,90 mmol) y NaOMe (25% en MeOH, 1,7 ml) en MeOH (39 ml) se calentó a 55°C durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 10 ml) y se calentó a 55°C durante 7 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **28** (1,01 g, 71% a partir de **25**) como un sólido de espuma amarillo pálido: *m/z* 494,3 (M + 1).

15 **Compuesto TX63608:** Se añadió una disolución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (309 mg, 1,08 mmol) en DMF (3 ml) a una disolución a 0 °C del compuesto **28** (1,01 g, 2,05 mmol) en DMF (15 ml), con DMF adicional (2 ml) utilizado para completar la transferencia. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3,5 h, luego se añadió piridina (0,66 ml, 8,2 mmol) y la reacción se calentó a 55°C durante 18 h. La disolución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, Na₂SO₄ 5% y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **TX63608** (805 mg, 80%) como un sólido de color blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,11 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,25 (td, 1H, *J* = 4,0, 13,6 Hz), 1,65 (m, 12H), 1,50 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,06 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); *m/z* 492,3 (M + 1).

20 **Compuesto TX63609:** Una disolución del compuesto **TX63608** (50,5 mg, 0,103 mmol), MeOTf (57 ml, 0,50 mmol) y 2,6-di- *terc*-butil-4-metilpiridina (128 mg, 0,623 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄ 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 **TX63609** (39,5 mg, 76%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,09 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,25 (td, 1H, *J* = 4,1, 13,4 Hz), 1,66 (m, 11H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,05 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); *m/z* 506,3 (M + 1).

25 **Compuesto TX63610:** Una disolución del compuesto **TX63608** (49,6 mg, 0,101 mmol), Ac₂O (48 mL, 0,51 mmol), piridina (81 mL, 1,0 mmol) y DMAP (3,4 mg, 0,028 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, y salmuera, se secó con Na₂SO₄ 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 **TX63610** (41,1 mg, 76%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,08 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,25 (td, 1H, *J* = 4,0, 13,5 Hz), 2,03 (s, 3H), 1,66 (m, 11H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,07 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); *m/z* 534,3 (M + 1),

30 **Compuesto TX63981:** Una disolución del compuesto **TX63608** (41,4 mg, 0,0842 mmol) y EtNCO (64 mL, 0,81 mmol) en tolueno (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se calentó a 70 °C durante > 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **TX63981** (34,5 mg, 73%) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,09 (d 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,30 (td, 1H, *J* = 4,1, 13,1 Hz), 1,67 (m, 11H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (m, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,12 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 563,4 (M + 1).

35 **Compuesto 29:** Se añadió DIBAL-H (1,0 M en THF, 5 ml, 5,0 mmol) a una disolución a 0 °C de **8a**, **8b** (**8a:8b** = 2:3, 0,50 g, 0,92 mmol) en THF (10 ml)). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se calentó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se detuvo con tartrato de NaK saturado (10 ml), se diluyó con MTBE (25 ml), se calentó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con tartrato de NaK saturado adicional (40 ml) y luego se extrajo con MTBE. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron a través de un lecho corto de Celite, se eluyeron con MTBE, y se concentraron para dar el compuesto **29** (491 mg, mezcla de C12-epimeros, cuantitativo) como un sólido blanco : *m/z* 492,3 (M + 1).

40 **Compuesto 30:** Se añadió NBS (244 mg, 1,37 mmol) a una disolución a temperatura ambiente del compuesto **29** (todos lo anteriormente obtenido, ≤ 0,92 mmol) en DME/agua (mezcla 9:1, 10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó mediante la adición de 5% de Na₂SO₃, se agitó 15 min a temperatura ambiente, y después se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 100% en hexanos) para dar el compuesto **30** (491 mg, cuantitativo) como un sólido blanco: *m/z* 508,3 (M + 1).

45 **Compuesto 31:** Se agitó una disolución de compuesto **30** (todo lo anteriormente obtenido, ≤ 0,92 mmol) y NaOMe (25% en MeOH, 1,3 ml) en MeOH a 55 °C durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con

EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de 0% a 80% en hexanos) para dar el compuesto 31 (151 mg, 32%) como un sólido blanco: *m/z* 508,3 (M + 1).

5 **Compuesto TX63744:** Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (45 mg, 0,16 mmol) a una disolución a 0 °C del compuesto 31 (151 mg, 0,278 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Luego se añadió piridina (0,10 ml, 1,2 mmol) y la reacción se calentó a 55°C durante la noche. La disolución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, Na₂SO₃ al 10% y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 80% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **TX63744** (82 mg, 58%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,05 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 2,25 (td, 1H, *J* = 4,1, 13,6 Hz), 1,66 (m, 14H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,04 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); *m/z* 506,3 (M + 1).

10 **Compuesto TX63983:** Una disolución del compuesto **TX63744** (24.1 mg, 0,0477 mmol) y EtNCO (39 ml, 0.49 mmol) en tolueno (0,5 ml) se calentó a 70 °C durante 20 h, luego se purificó directamente por cromatografía en columna (gel de sílice, 0% a 100% de EtOAc en hexanos) para dar **TX63983** compuesto (20,7 mg, 75%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8 8,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,24 (td, 1H, *J* = 4,0, 12,8 Hz), 1,66 (m, 13H), 1,50 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz) 1,04 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); *m/z* 577,4 (M + 1).

Referencias

20 Las siguientes referencias son relevantes en la medida en que proporcionan procedimientos ilustrativos u otros detalles complementarios a los establecidos en este documento.

Patente de Estados Unidos No. 7,915,402

Patente de Estados Unidos No. 7,943,778

Patente de Estados Unidos No. 8,071,632

Patente de Estados Unidos No. 8,124,799

25 Patente de Estados Unidos No. 8,129,429

Patente de Estados Unidos No. 8,338,618

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

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

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

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

Bach, Hum. Immunol., 67(6):430-432, 2006.

Chauhan y Chauhan, Pathophysiology, 13(3):171-181 2006.

Dickerson y otros, Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, 6 de marzo de 2007. Dinkova-Kostova y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102(12):4584-4589, 2005. Dudhgaonkar et al., Eur. J. Pain, 10(7):573-9, 2006.

35 Forstermann, Biol. Chem., 387:1521, 2006.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl y Wermuth Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Hanson et al., BMC Medical Genetics, 6(7), 2005.

Honda et al. Bioorg. Med Chem. Lett., 12:1027-1030,2002.

40 Honda et al., J. Med. Chem., 43:4233-4246, 2000a.

Honda, et al., J. Med. Chem., 43: 1866-1877, 2000b.

Honda et al., Bioorg. Med Chem. Lett., 7:1623-1628, 1997.

Honda et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9(24):3429-3434, 1999.

Honda et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(19):2711-2714, 1998.

- Honda et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(24):6306-6309, 2006.
- Hong et al., *Clin Cancer Res*, 18(12):3396-406, 2012.
- Ishikawa et al., *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.
- Kawakami et al., *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.
- 5 Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8 (2):117-126,2007.
- Kruger y col., *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.
- 10 Liby et al., *Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.
- Liby et al., *Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.
- Liby et al., 2007b
- Liu et al., *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.
- Lu et al., *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.
- 15 March's *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- Mclver et al., *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.
- Morris et al., *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104,2002.
- Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 172(6):660-670, 2005.
- Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.
- 20 Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.
- Pergola et. al., *N Engl J Med*, 365:327-336, 2011.
- 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(Supl.):S53-71, 2003.
- 25 Ross et al., *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.
- Ruster et al., *Scand J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.
- Sacerdoti et al., *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.
- Salvemini et al., *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- Sarchielli et al., *Cephalalgia*, 26(9):1071-1079,2006.
- 30 Satoh y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773,2006.
- Schulz et al., *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.
- Strejan et al., *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Suh et al., *Cancer Res.*, 58:717-723, 1998.
- Suh et al., *Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.
- 35 Szabo et al., *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.
- Takahashi et al., *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Tamir y Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.

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

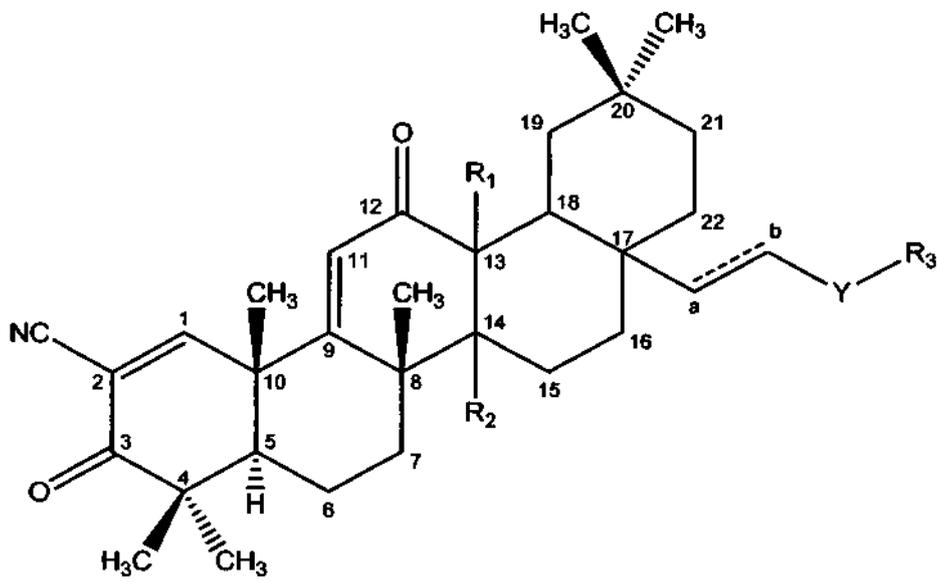
Zhou et al., Am. J. Pathol., 166(1):27-37, 2005.

Listado de secuencias

- 5 <110> REATA PHARMACEUTICALS, INC.
<120> DERIVADOS DE ALCANODIIL Y ALQUENODIIL DE C17 DEL ÁCIDO OLEANÓLICO Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS
- 10 <130> REAT.P0074WO
<140> DESCONOCIDO
<141> 10-09-2013
- 15 <150> 61/699,122
<151> 10-09-2012
<150> 61/780,540
<151> 13-03-2013
- 20 <160> 1
<170> PatentIn versión 3.5
- 25 <210> 1
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 30 <220>
<223> Cebador sintético
<400> 1
cagtcacagt gactcagcag aatctg 26
- 35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

5 Y es -C(O)-;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente -H, -OH, metilo, o como se define a continuación; y

R₃ es:

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

10 alquilo_(C≤8), cicloalquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8), acilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alquenilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), acilo_(C≤8), heterocicloalcoxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alqueno_(C≤8), alcoxiamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

15 R₃ y R₁, tomados juntos, son -O-, -NR_a- o un enlace covalente entre Y y el átomo de carbono 13, en donde R_a es hidrógeno o alquilo_(C≤4), o

R₃ y R₂, tomados juntos, son -O-, -NR_a- o un enlace covalente entre Y y el átomo de carbono 14, donde R_a es hidrógeno o alquilo_(C≤4);

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

y en donde

20 en las versiones sustituidas de alquilo_(C≤8), cicloalquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), acilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alquenilo_(C≤8), arilo_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), acilo_(C≤8), heterocicloalcoxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alqueno_(C≤8), alcoxiamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8) o -NH- amido_(C≤8), uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂;

en la versión sustituida de heterocicloalquilo_(C≤8), uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂ o -C(O)OC(CH₃)₃;

30 el término "arilo" se refiere a un grupo aromático insaturado monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de unión que forma parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde, si es más de lo que está presente un anillo, los anillos pueden estar condensados o no, y en el que uno o más grupos alquilo o aralquilo pueden estar unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente, si lo permite la limitación del número de carbonos;

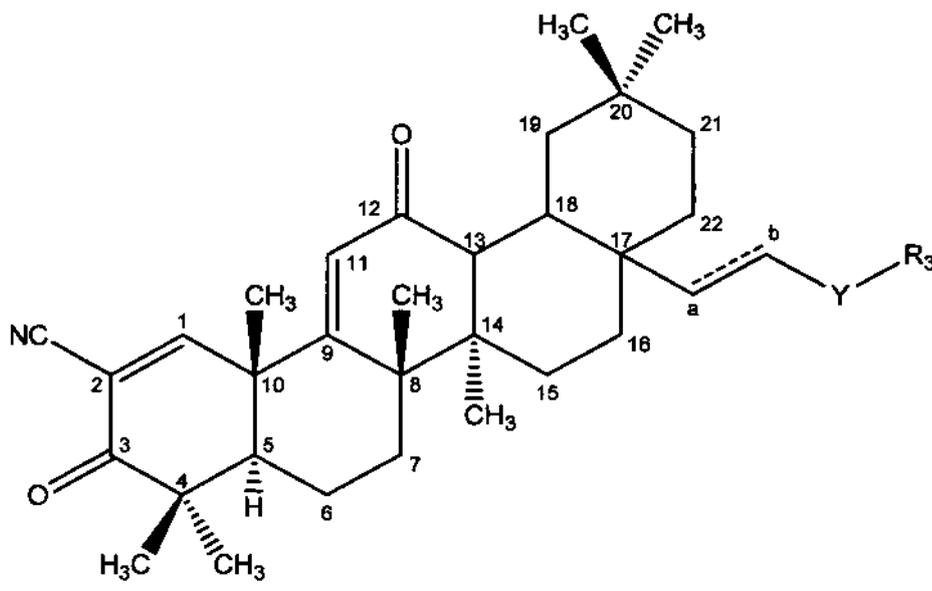
el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o átomo de nitrógeno como punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno que forma parte de una o más estructuras de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heteroarilo no consiste en átomos distintos a carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático, en donde si más de un anillo está presente, los anillos pueden estar condensados o no condensados, y en donde uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo pueden estar unidos al anillo aromático o al sistema de anillo aromático, si lo permite la limitación del número de carbonos; el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno como el punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno formando parte de una o más estructuras de anillo no aromáticas en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heterocicloalquilo no consiste en átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde, si hay más de un anillo presente, los anillos pueden estar condensados o no condensados, en donde uno o más grupos alquilo pueden estar unidos al sistema de anillo o anillo, si lo permite la limitación del número de carbonos, y en el que uno o más enlaces dobles pueden estar presentes en el sistema de anillo o anillo, siempre que el grupo resultante permanezca no aromático; el término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R, en el que R es un hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

el término "alcoxi" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo o cicloalquilo;

el término "alquilamino" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un grupo alquilo o cicloalquilo; y

el término "dialquilamino" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo o cicloalquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse juntos para representar un alcanodifilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:



en donde:

Y es -C(O)-; y

25 R₃ es:

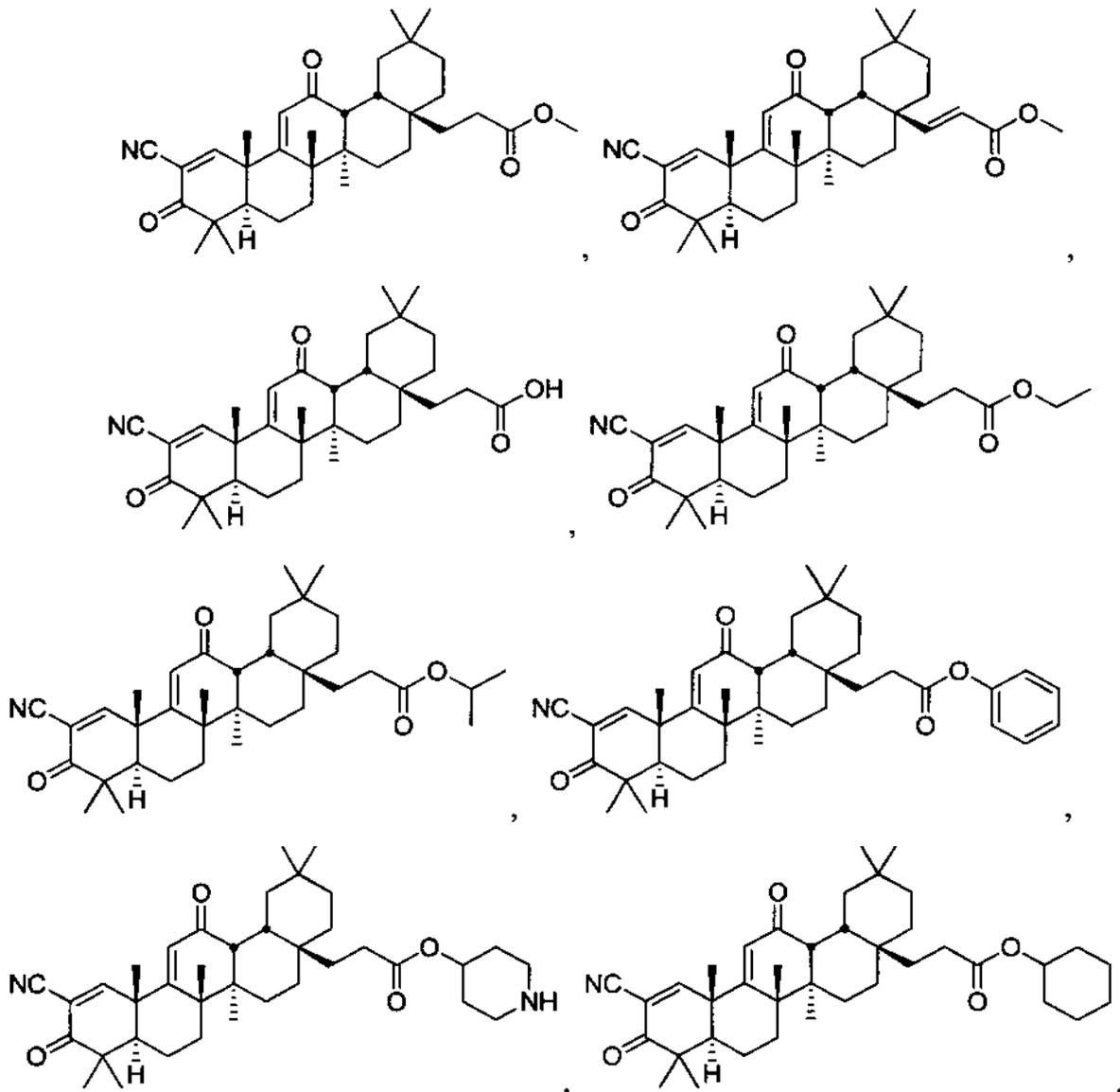
hidrógeno, hidroxilo, halo, amino, -NHOH o mercapto; o

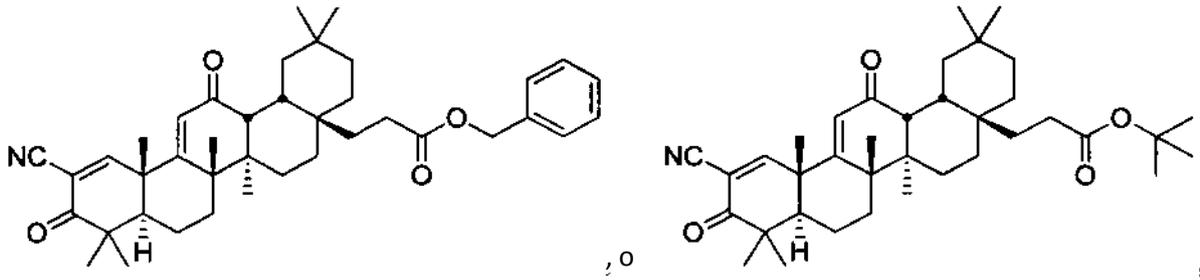
30 alquilo_(C≤8), cicloalquilo_(C≤8), alqueno_(C≤8), alquino_(C≤8), arilo_(C≤8), aralquilo_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8), acilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alqueno_(C≤8), arilo_(C≤8), aralcoxi_(C≤8), heteroarilo_(C≤8), acilo_(C≤8), heterocicloalcoxi_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alqueno_(C≤8), alcoxiamino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el enlace entre los átomos de carbono a y b es un enlace sencillo.

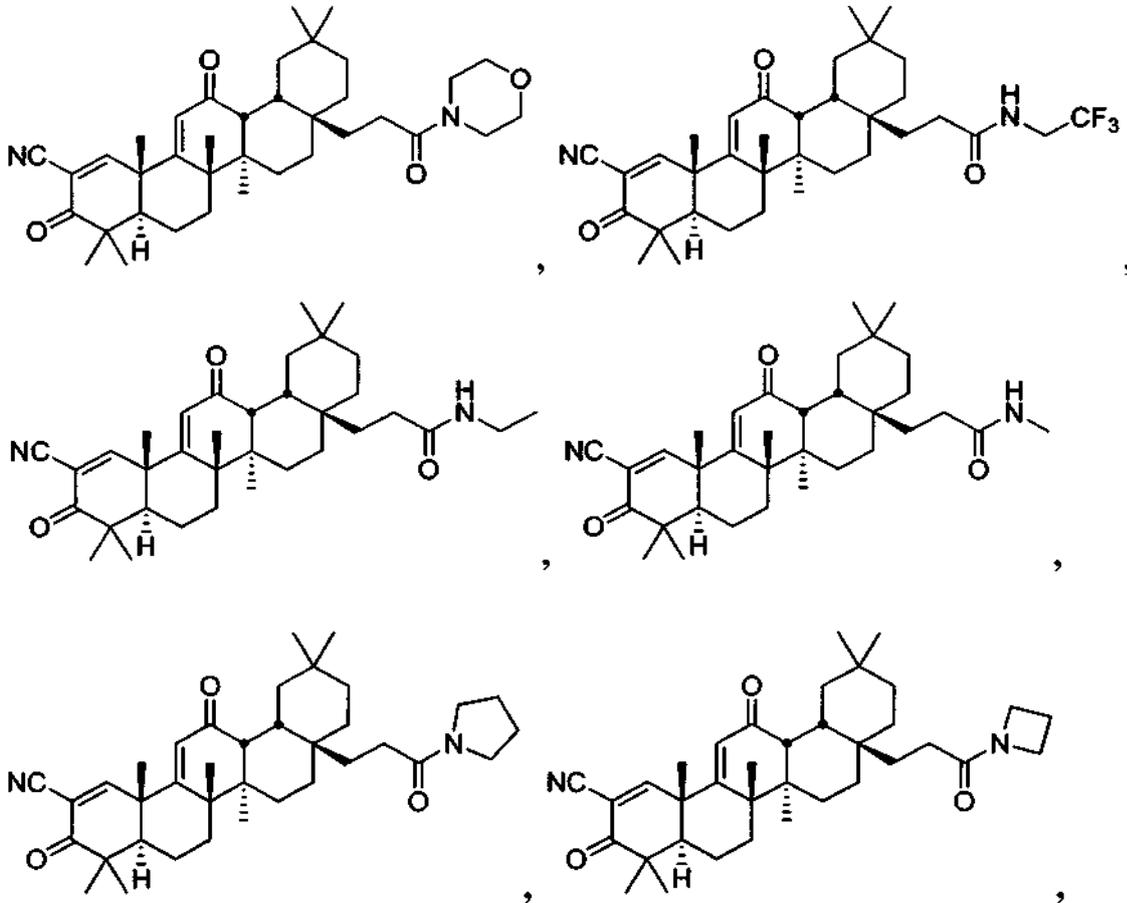
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que R_1 es -H.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 3, en el que R_2 es metilo.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_3 se selecciona de -H, -OH, amino, alquilo_(C 8), cicloalquilo_(C≤8), heterocicloalquilo_(C≤8) opcionalmente sustituido y alcoxi_(C≤8).
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R_3 es metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butoxi, u -O-ciclohexilo.
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_3 es alquilamino_(C≤8).
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R_3 es metilamino, etilamino, isopropilamino, terc-butilamino o ciclohexilamino.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_3 es alquilamino_(C≤8) sustituido.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R_3 es 2,2,2trifluoroetilamino, -NHCH₂C(O)OCH₃ o -NHCH₂C(O)OH.
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_3 es dialquilamino_(C≤8).
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R_3 es dimetilamino.
14. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:

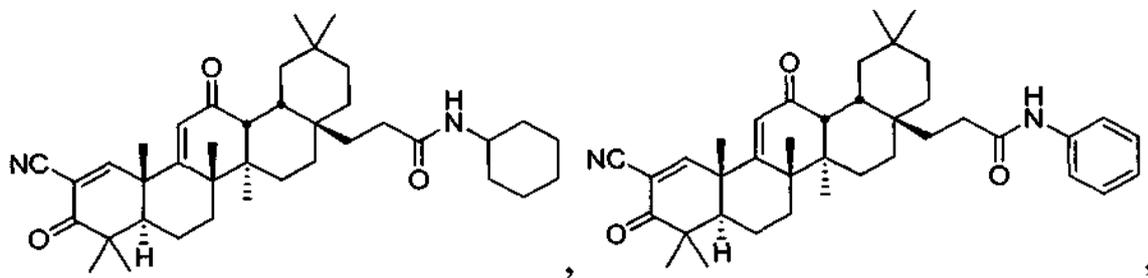
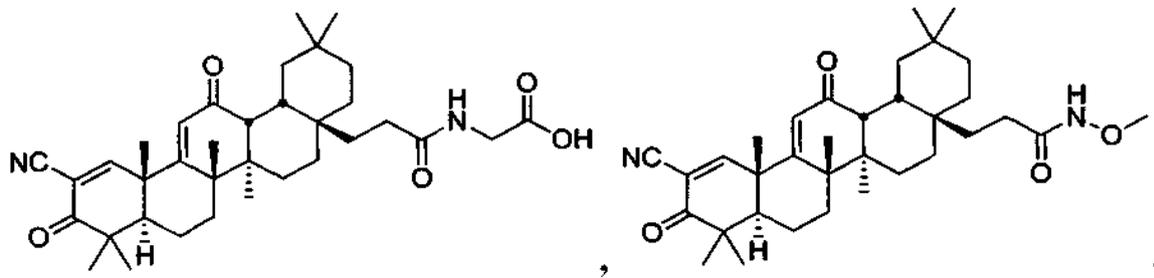
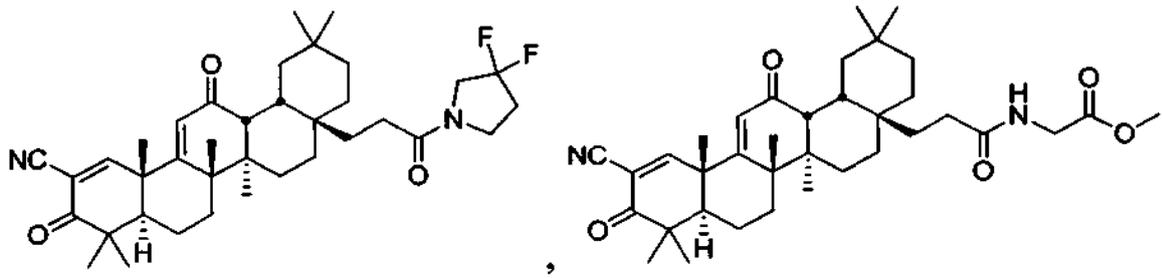
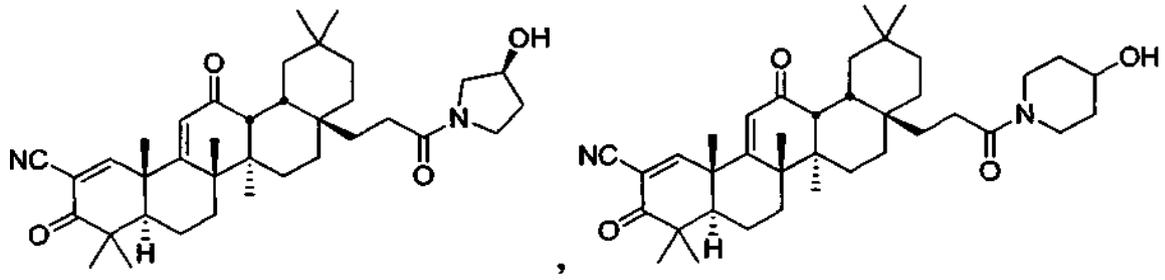
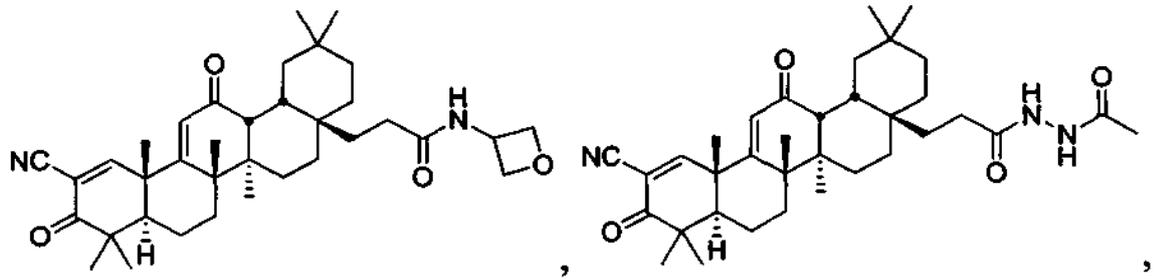


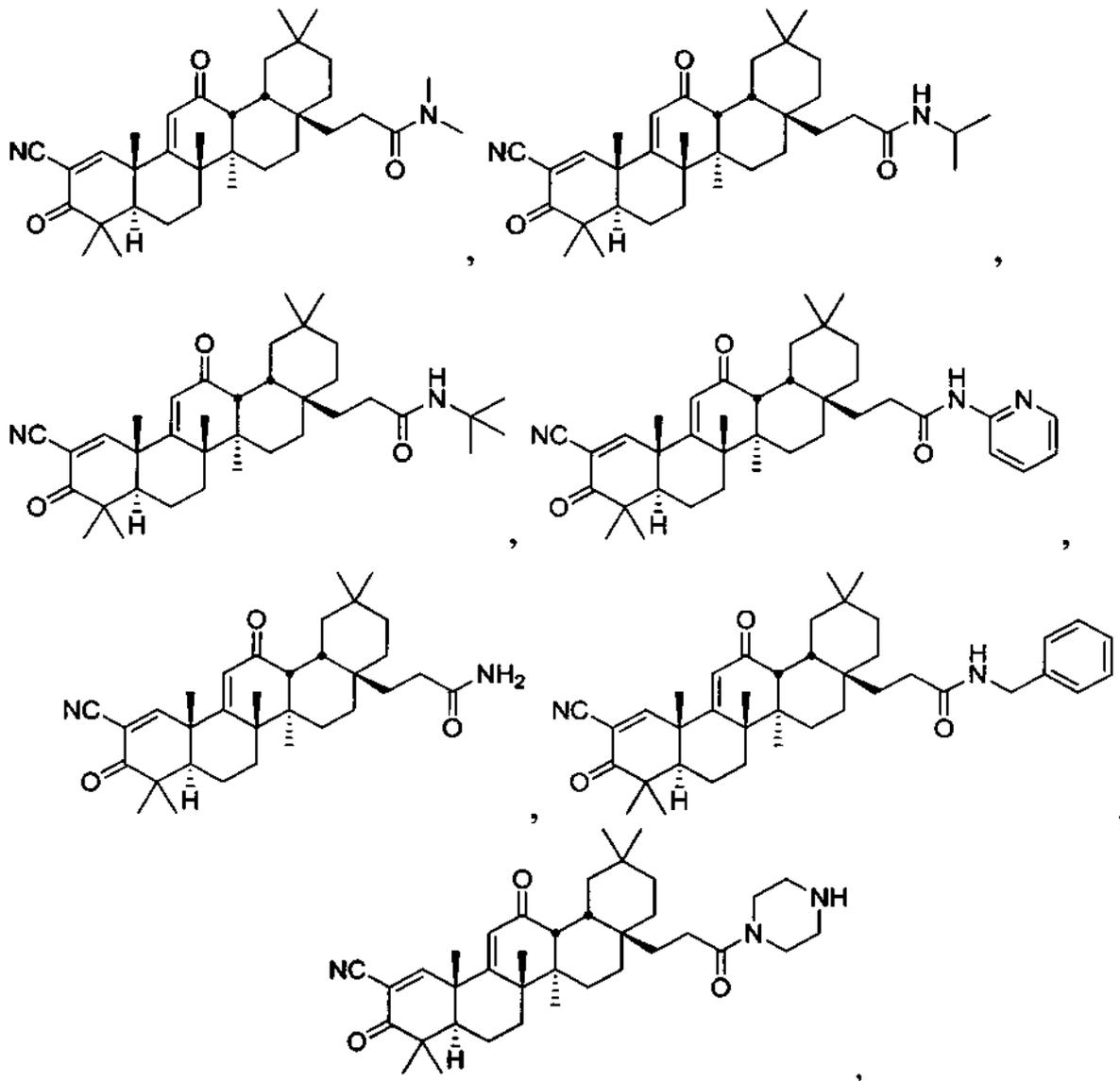


una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas fórmulas.

15. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:

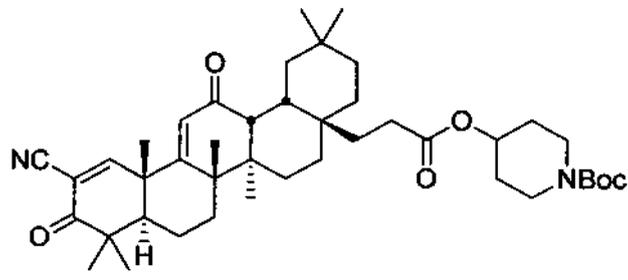


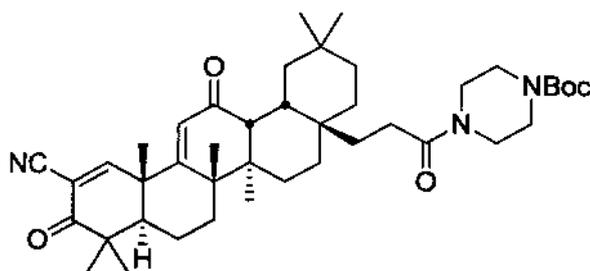




5 una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas fórmulas.

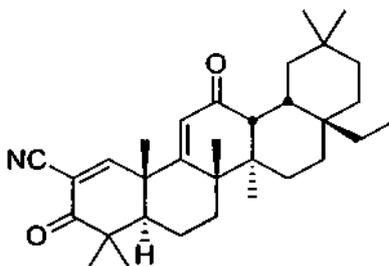
16. El compuesto de la reivindicación 1, definido además como:



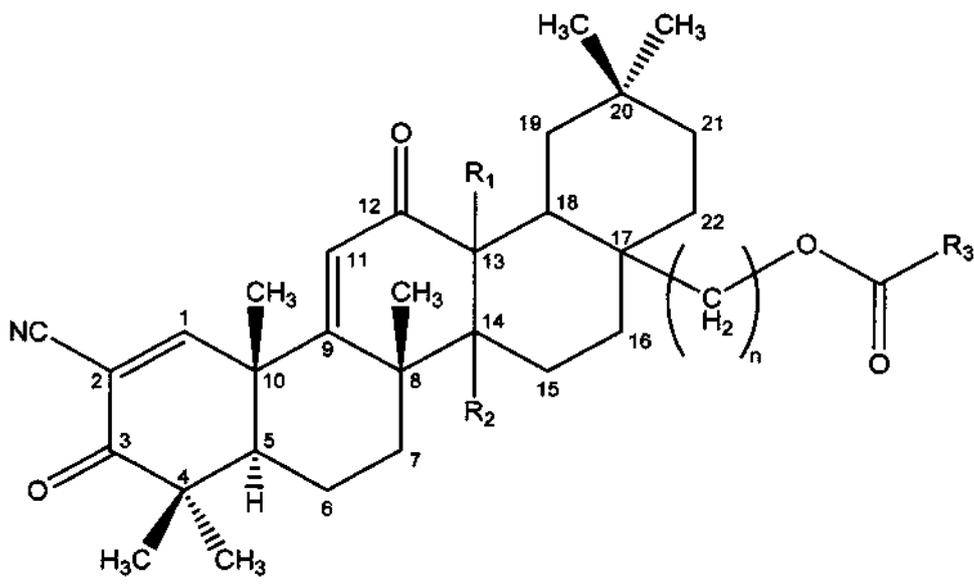


una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas fórmulas.

17. Un compuesto de la fórmula:



5 18. Un compuesto de la fórmula:



(III),

en donde:

n es 1 a 6;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente -H, -OH, metilo, o como se define a continuación; y

10 R₃ es:

amino o -NHOH; o

15 *N* -heteroarilo_(C≤8), *N* .heterocicloalquilo_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), alcoxi-amino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R₃ y R₁, tomados juntos, son -NR_a-, en donde R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤4) o cicloalquilo_(C≤4); o

R₃ y R₂, tomados juntos, son -NR_a -, en donde R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤4) o cicloalquilo_(C≤4);

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en donde

5 en las versiones sustituidas de *N*-heteroarilo_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), alcoxi-amino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8) o -NH-amido_(C≤8), uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, o -S(O)₂NH₂;

en la versión sustituida de *N*-heterocicloalquilo_(C≤8), uno o más átomos de hidrógeno ha sido reemplazado independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -OC(O)CH₃, -S(O)₂NH₂ o -C(O)OC(CH₃)₃;

10 el término "arilo" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático como punto de unión que forma parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos carbono, y en donde, si más de un anillo está presente, los anillos pueden estar condensados o no, y en el que uno o más grupos alquilo o aralquilo pueden estar unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente, si lo permite la limitación del número de carbonos;

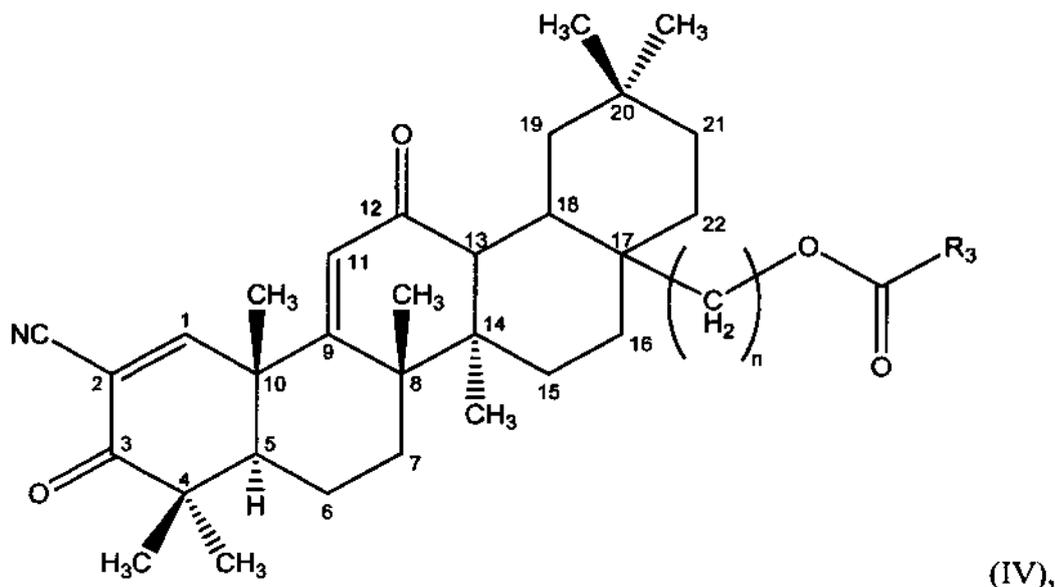
15 el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o átomo de nitrógeno como el punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno formando parte de una o más estructuras de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heteroarilo no consiste en átomos distintos al carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático, en donde si más de un anillo está presente, los anillos pueden estar condensados o no condensados, y en donde uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo pueden estar unidos al anillo aromático o al sistema de anillo aromático, si lo permite la limitación del número de carbonos; el término "*N*-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como el punto de unión;

20 el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno como el punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno formando parte de una o más estructuras de anillo no aromáticas en donde al menos uno de los anillos los átomos son nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el grupo heterocicloalquilo no consiste en átomos distintos del carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde, si más de un anillo está presente, los anillos pueden estar condensados o no condensados, en donde uno o más los grupos alquilo pueden estar unidos al sistema de anillo o anillo, si lo permite la limitación del número de carbonos, y en el que uno o más enlaces dobles pueden estar presentes en el sistema de anillo o anillo, siempre que el grupo resultante permanezca no aromático; el término "*N*-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno como el punto de unión;

el término "alcoxi" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo o cicloalquilo; y

el término "dialquilamino" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo o cicloalquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse juntos para representar un alcanodifilo.

35 19. El compuesto de la reivindicación 18, definido además como:



en donde:

n es 1 a 6; y

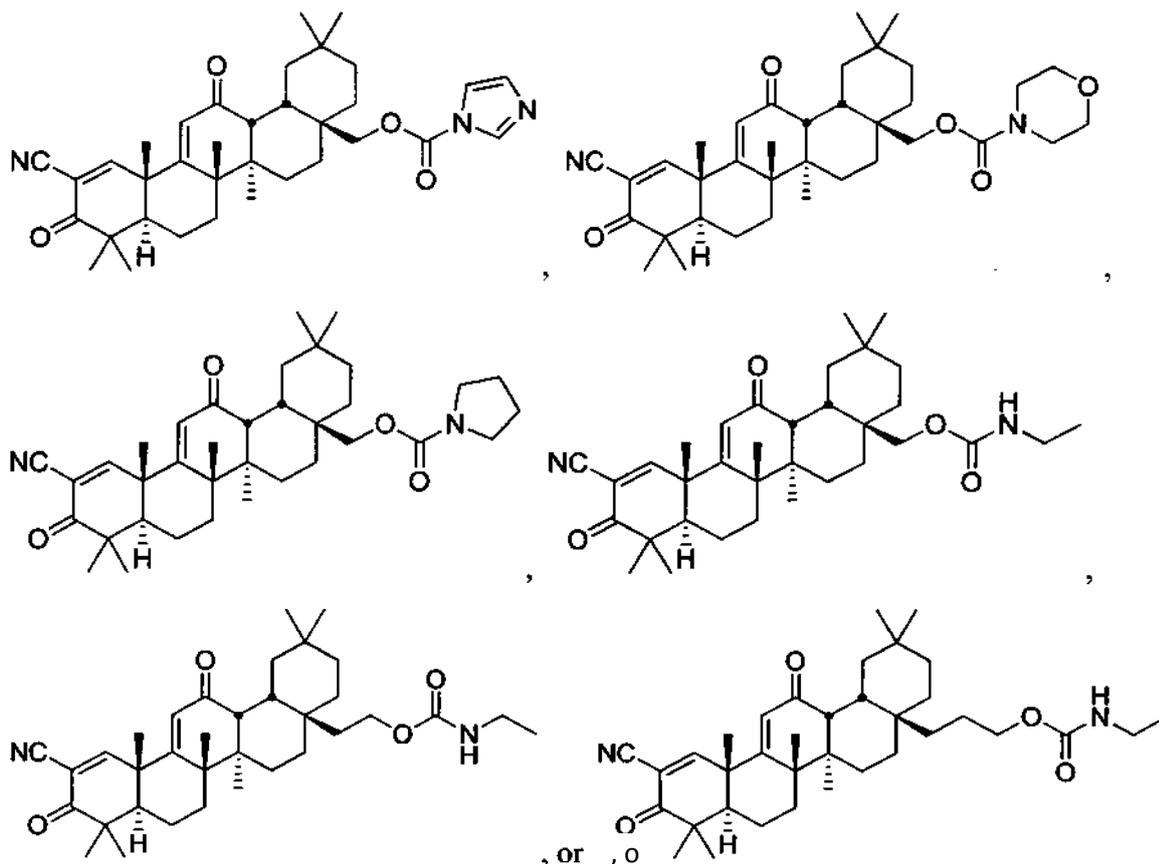
R₃ es:

amino o -NHOH; o

5 N-heteroarilo_(C≤8), N-heterocicloalquilo_(C≤8), alquilamino_(C≤8), dialquilamino_(C≤8), alquenilamino_(C≤8), alcoxi-amino_(C≤8), arilamino_(C≤8), aralquilamino_(C≤8), heteroarilamino_(C≤8), heterocicloalquilamino_(C≤8), alquilsulfonilamino_(C≤8), amido_(C≤8), -NH-amido_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 18, definido además como:



10

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas fórmulas.

21. Una composición farmacéutica que comprende:

el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20; y

un excipiente.

15

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso como un medicamento.

20

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es cáncer, complicaciones de la exposición local o total del cuerpo a radiación ionizante, mucositis resultante de terapia de radiación o quimioterapia, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión, insuficiencia orgánica aguda y crónica, incluyendo insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca, enfermedades respiratorias, diabetes y complicaciones de la diabetes, alergias severas, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades de los ojos y la 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 o trastornos neuropsiquiátricos.

25

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno es inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de

Huntington enfermedad y una enfermedad autoinmune, como la artritis reumatoide, el lupus, la enfermedad de Crohn o la psoriasis.