SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-167243- -00000-0000
Fecha: 2013-07-15 14:44:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~423~~ 424

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 13.167243

54. TITULO: **ENONAS TRICÍCLICAS de PIRAZOLIL Y PIRIMIDINIL COMO ANTIOXIDANTES MODULADORES DE LA INFLAMACIÓN**

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL **C07D 231/54**

71. SOLICITANTE: **REATA PHARMACEUTICALS, INC**

DOMICILIO: **Texas, Estados Unidos de América**

74. APODERADO **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-167243- -00000-0000

Fecha: 2013-07-15 14:44:15 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 423 424

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	**PCT/US2011/065897**	**Fecha**	**19 de Diciembre de 2011**
Publicación Internacional No.	**WO 2012/083306 A2**	**Fecha**	**21 de Junio de 2012**

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

ENONAS TRICÍCLICAS de PIRAZOLIL Y PIRIMIDINIL COMO ANTIOXIDANTES MODULADORES DE LA INFLAMACIÓN

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 231/54

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
REATA PHARMACEUTICALS, INC			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: **2801 Gateway Drive, Suite 150 Irving,**
CIUDAD: **Texas 75062,**
PAÍS DE RESIDENCIA: **Estados Unidos de América**
No. TELÉFONO:
CORREO ELECTRONICO:
LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Estados Unidos de América**

7 INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.ANDERSON,	Eric	Estadounidense
2.BOLTON,	Gary, L.	Estadounidense
3.CAPRATHE,	Bradley	Estadounidense
4.JIANG,	Xin	Chino
5.LEE,	Chitase	Estadounidense
6.ROARK,	William, H.	Estadounidense
7.VISNICK,	Melean	Estadounidense

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
1. 602 Nicholas Ct.,	Southlake,	Texas 76092,	Estados Unidos de América
2. 4800 Hillway Court Ann,	Arbor,	Michigan 48105,	Estados Unidos de América
3. 31480 Myrna,	Livonia,	Michigan 48154,	Estados Unidos de América
4. 920 Mill Trail	Coppell,	Texas 75019,	Estados Unidos de América
5. 695 Skynob Court,	Ann Arbor,	Michigan 48105,	Estados Unidos de América
6. 2810 Gladstone Ave.,	Ann Arbor,	Michigan 48104,	Estados Unidos de América
7. 330 E. Las Colinas Blvd. Unit 428,	Irving,	Texas 75039,	Estados Unidos de América

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ	**SILVANA MARIA**	**C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ**

DIRECCIÓN	**Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**	No. TELÉFONO	**6181088**
CIUDAD	**Bogotá, D.C.**	CORREO ELECTRÓNICO	**notificaciones@clarkemodet.com.co.**
PAÍS	**Colombia**		

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América	**US**	**61/424.601**	**2010/12/17**

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	☐
Universidades públicas o privadas	☐
Entidades sin ánimo de lucro	☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA	☐ SI	☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-063541// 13-070018	Fecha 27/06/2013 15/07/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 391
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 142
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

ENONAS TRICÍCLICAS DE PIRAZOLIL Y PIRIMIDINIL COMO ANTIOXIDANTES MODULADORES DE LA INFLAMACIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. 61/424.601, presentada el 17 de diciembre de 2010, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad a la presente a modo de referencia.

I. Campo de la invención

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

II. Descripción del estado del arte relacionado

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

También se ha encontrado que los análogos triterpenoides sintéticos del ácido oleanólico son inhibidores de procesos inflamatorios celulares, tal como la inducción de IFN-γ de óxido nítrico sintasa (iNOS) y de COX-2 en macrófagos de ratón. Véase Honda *y otros* (2000a); Honda *y otros* (2000b), y Honda *y otros* (2002), que se incorporan a la presente a modo de referencia. Los derivados sintéticos de otro triterpenoide, ácido betulínico, también han mostrado que inhiben los procesos inflamatorios celulares, a pesar de que estos compuestos se han caracterizado menos extensamente (Honda *y otros*, 2006). La farmacología de estas moléculas triterpenoides sintéticas es compleja. Los compuestos

derivados del ácido oleanólico han mostrado que afectan la función de múltiples blancos proteicos y de este modo modulan la actividad de varias vías de señalización celular importantes relacionadas con el estrés oxidativo, control del ciclo celular, e inflamación (por ejemplo, Dinkova-Kostova *y otros*, 2005; Ahmad *y otros*, 2006; Ahmad *y otros*, 2008; Liby *y otros*, 2007a). Los derivados del ácido betulínico, aunque han mostrado propiedades antiinflamatorias comparables, también parece que tienen diferencias significativas en su farmacología en comparación a compuestos derivados de OA (Liby *y otros*, 2007b).

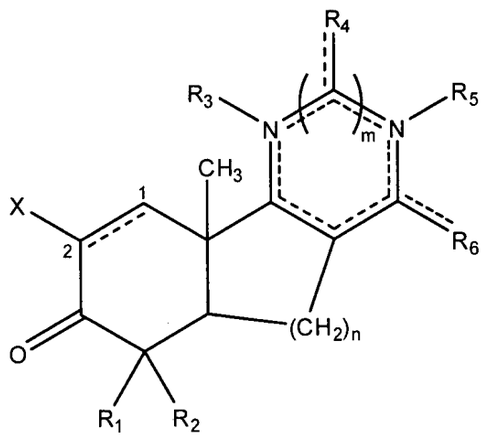
En general, no está claro si los materiales de partida triterpenoides empleados en la actualidad tienen propiedades óptimas para todas las aplicaciones en comparación con otros materiales de partida posibles. Adicionalmente, a menudo es necesario sintetizar los derivados de triterpenoides a partir de los materiales de partida de producto natural. La producción de los materiales de partida triterpenoides altamente purificados puede ser costotsa, y los materiales de planta que son los últimos recursos de estos compuestos pueden variar en disponibilidad, incluyendo debido a las condiciones adversas de clima, enfermedades y otros factores ambientales. Dado que los perfiles de actividad biológica de derivados triterpenoides conocidos varía, y en vista de la amplia variedad de enfermedades que pueden ser tratadas o prevenidas con compuestos que tienen efectos antioxidantes e antiinflamatorios potentes, y el alto grado de necesidades médicas insatisfechas representados en esta variedad de enfermedades, es deseable sintetizar nuevos compuestos con estructuras diversas que pueden tener perfiles de actividad biológica mejorados para el tratamiento de una o más indicaciones. Por lo tanto, el diseño de los compuestos antioxidantes/antiinflamatorios potentes, selectivos que se pueden sintetizar fácilmente a partir de materiales de partida es un objetico deseable.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente descripción provee compuestos novedosos, incluyendo enonas tricíclicas de pirazolilo y pirimidinilo con propiedades antiinflamatorias y/o antioxidantes, composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos para su fabricación, y métodos para su uso.

En un aspecto de la presente descripción se proveen compuestos de la

fórmula:



(I),

en donde:

los átomos etiquetados 1 y 2 están conectados a través de una unión doble o un enlace doble epoxidado;

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

X es −CN, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, donde R_a es −OH, $alcoxi_{(C\leq6)}$, $alquilamino_{(C\leq6)}$, $dialquilamino_{(C\leq6)}$, o $-NHS(O)_2$−$alquilo_{(C1-4)}$;

R_1 y R_2 son cada uno en forma independiente hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 está ausente, hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R_3 se toma junto con R_4 como se describe más adelante; con la condición de que R_3 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble;

000004

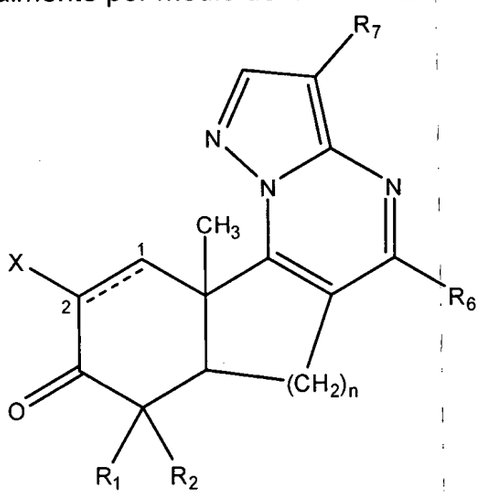
R_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, ciano, u oxo; o $alquilo_{(C\leq12)}$,

alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R_4 se toma junto con R_3 o R_5 como se describe más adelante;

R_5 está ausente, hidrógeno; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R_5 se toma junto con R_4 como se describe más adelante; con la condición de que R_5 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, ciano, u oxo; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

con la condición de que cuando R_3 y R_4 se toman juntos, el compuesto se define adicionalmente por medio de la fórmula Ia:

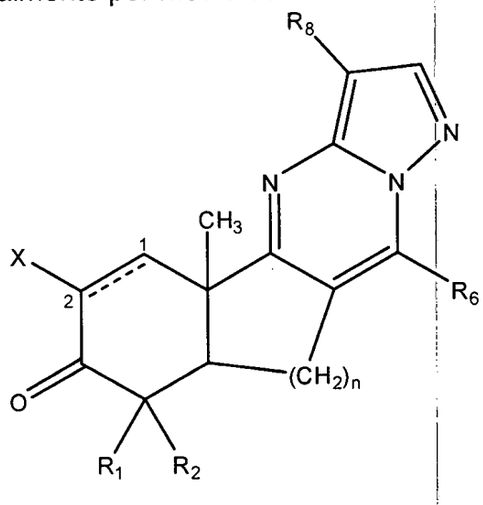


(Ia)

donde R_7 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$,

heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

con la condición de que cuando R_4 y R_5 se toman juntos, el compuesto se define adicionalmente por medio de la fórmula Ib:

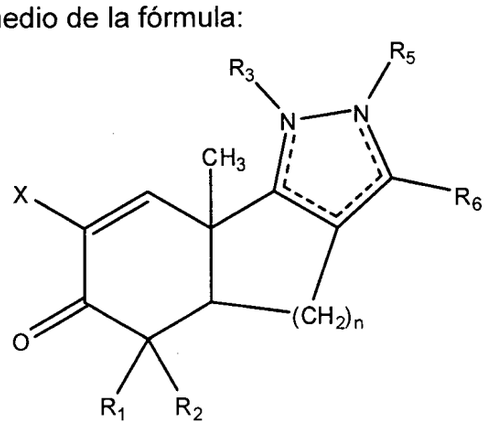


(Ib)

en donde R_8 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

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



(II),

en donde:

n es 1 o 2;

X es $-CN$, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, donde R_a es $-OH$, $alcoxi_{(C\leq6)}$, $alquilamino_{(C\leq6)}$, $dialquilamino_{(C\leq6)}$, o $-NHS(O)_2-alquilo_{(C1-4)}$;

R_1 y R_2 son cada uno en forma independiente hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

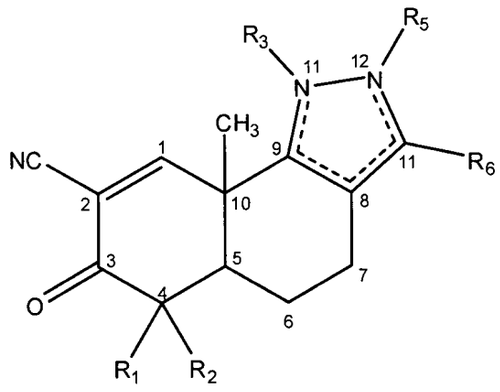
R_3 está ausente, hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que R_3 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble;

R_5 está ausente, hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que R_5 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

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



(III),

en donde:

R_1 y R_2 son cada uno en forma independiente hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 está ausente, hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que R_3 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble;

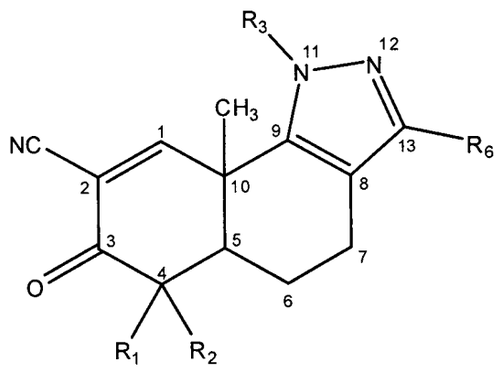
R_5 está ausente, hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que R_5 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$,

heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

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



(IV),

en donde:

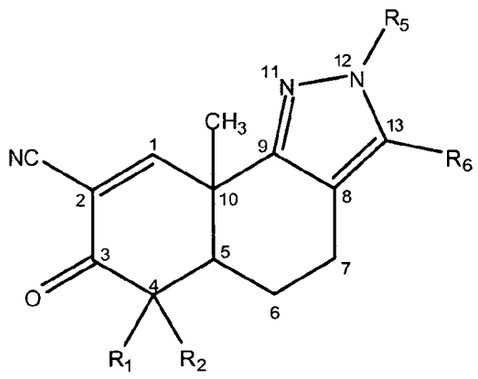
R_1 y R_2 son cada uno en forma independiente hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es hidrógeno; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

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



(V),

en donde:

R_1 y R_2 son cada uno en forma independiente hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

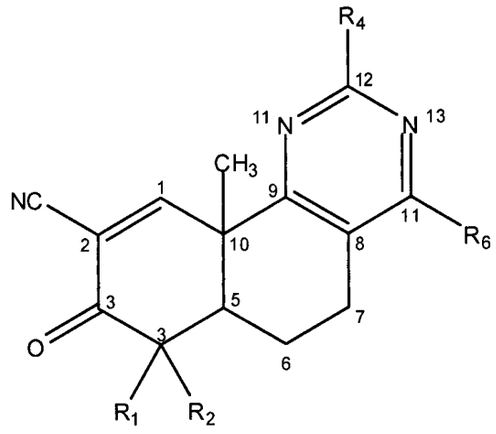
R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_5 es hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

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



(VI),

en donde:

R_1 y R_2 son cada uno en forma independiente hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

000011

En algunas formas de realización, los átomos etiquetados 1 y 2 están conectados por medio de una unión doble. En algunas formas de realización, los átomos etiquetados 1 y 2 están conectados por medio de un enlace doble epoxidado. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, X es –CN. En algunas formas de realización, X es $-CF_3$. En algunas formas de realización, X es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R_1 o R_2 es $alquilo_{(C\leq8)}$ o $alquilo_{(C\leq8)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_1 o R_2 son $alquilo_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_1 o R_2 son metilo. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 son cada uno metilo. En algunas formas de realización, R_1 es metilo y R_2 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_1 o R_2 es etilo. En algunas formas de realización, R_1 es etilo y R_2 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_1 o R_2 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 se toman juntos y son 1,4-butandiilo. En algunas formas de realización, R_1 o R_2 es $arilo_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_1 o R_2 son fenilo. En algunas formas de realización, R_1 es fenilo y R_2 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_1 o R_2 es $aralquilo_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_1 o R_2 son bencilo. En algunas formas de realización, R_1 es bencilo y R_2 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 son cada uno bencilo.

En algunas formas de realización, R_3 se encuentra ausente. En algunas formas de realización, R_3 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_3 es $alquilo_{(C\leq8)}$, $arilo_{(C\leq8)}$, $acilo_{(C\leq8)}$, $alcoxi_{(C\leq8)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas formas de realización, R_3 es $alquilo_{(C\leq4)}$ o sustituido $alquilo_{(C\leq4)}$. En algunas formas de realización, R_3 es $alquilo_{(C\leq4)}$. En algunas formas de realización, R_3 es metilo. En algunas formas de realización, R_3 es $arilo_{(C\leq8)}$ o sustituido $arilo_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_3 es $arilo_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_3 es fenilo.

En algunas formas de realización, R_4 es hidrógeno. En algunas formas de

realización, R_4 es oxo. En algunas formas de realización, R_4 es alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxi$_{(C\leq 8)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas formas de realización, R_4 es alquilo$_{(C\leq 6)}$ o alquilo$_{(C\leq 6)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_4 es alquilo$_{(C\leq 6)}$. En algunas formas de realización, R_4 es metilo, isopropilo, *t*-butilo, o ciclopropilo. En algunas formas de realización, R_4 es haloalquilo$_{(C\leq 6)}$. En algunas formas de realización, R_4 es trifluorometilo. En algunas formas de realización, R_4 es alcoxi$_{(C\leq 6)}$. En algunas formas de realización, R_4 es metoxi. En algunas formas de realización, R_4 es arilo$_{(C\leq 8)}$ o arilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_4 es fenilo, clorofenilo, metilfenilo, o metoxifenilo. En algunas formas de realización, R_4 es heteroarilo$_{(C\leq 8)}$. En algunas formas de realización, R_4 es piridinilo o pirimidinilo. En algunas formas de realización, R_4 es acilo$_{(C\leq 6)}$ o acilo$_{(C\leq 6)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_4 es etoxicarbonilo.

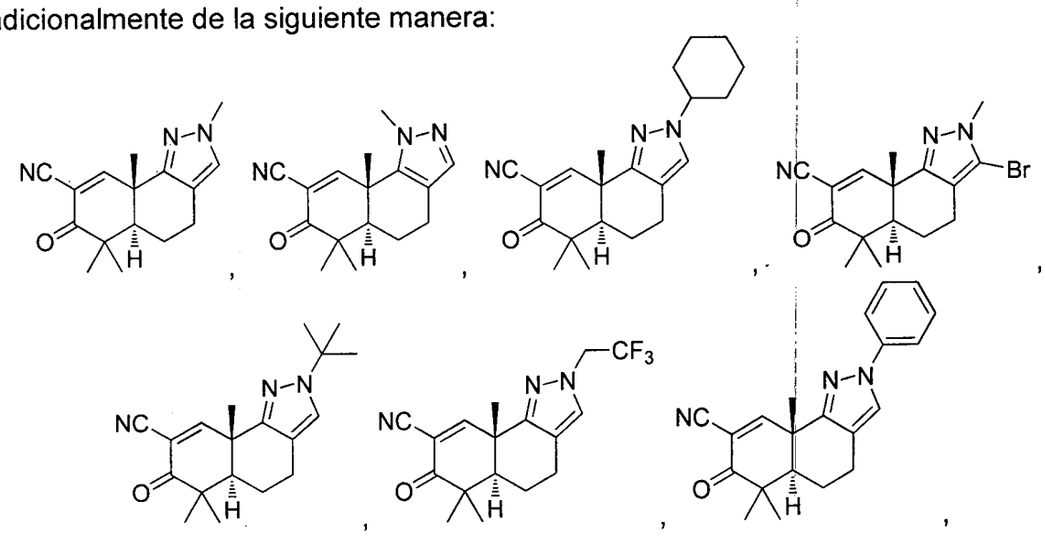
En algunas formas de realización, R_5 se encuentra ausente. En algunas formas de realización, R_5 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_5 es alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxi$_{(C\leq 8)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas formas de realización, R_5 es alquilo$_{(C\leq 6)}$ o alquilo$_{(C\leq 6)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_5 es alquilo$_{(C\leq 6)}$. En algunas formas de realización, R_5 es metilo, ciclohexilo, o *t*-butilo. En algunas formas de realización, R_5 es alquilo$_{(C\leq 4)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_5 es 2-hidroxietilo o 2,2,2-trifluoroetilo. En algunas formas de realización, R_5 es arilo$_{(C\leq 8)}$ o arilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_5 es arilo$_{(C\leq 8)}$. En algunas formas de realización, R_5 es fenilo. En algunas formas de realización, R_5 es acilo$_{(C\leq 8)}$ o sustituido acilo$_{(C\leq 8)}$. En algunas formas de realización, R_5 es acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, o fenilcarbonilo.

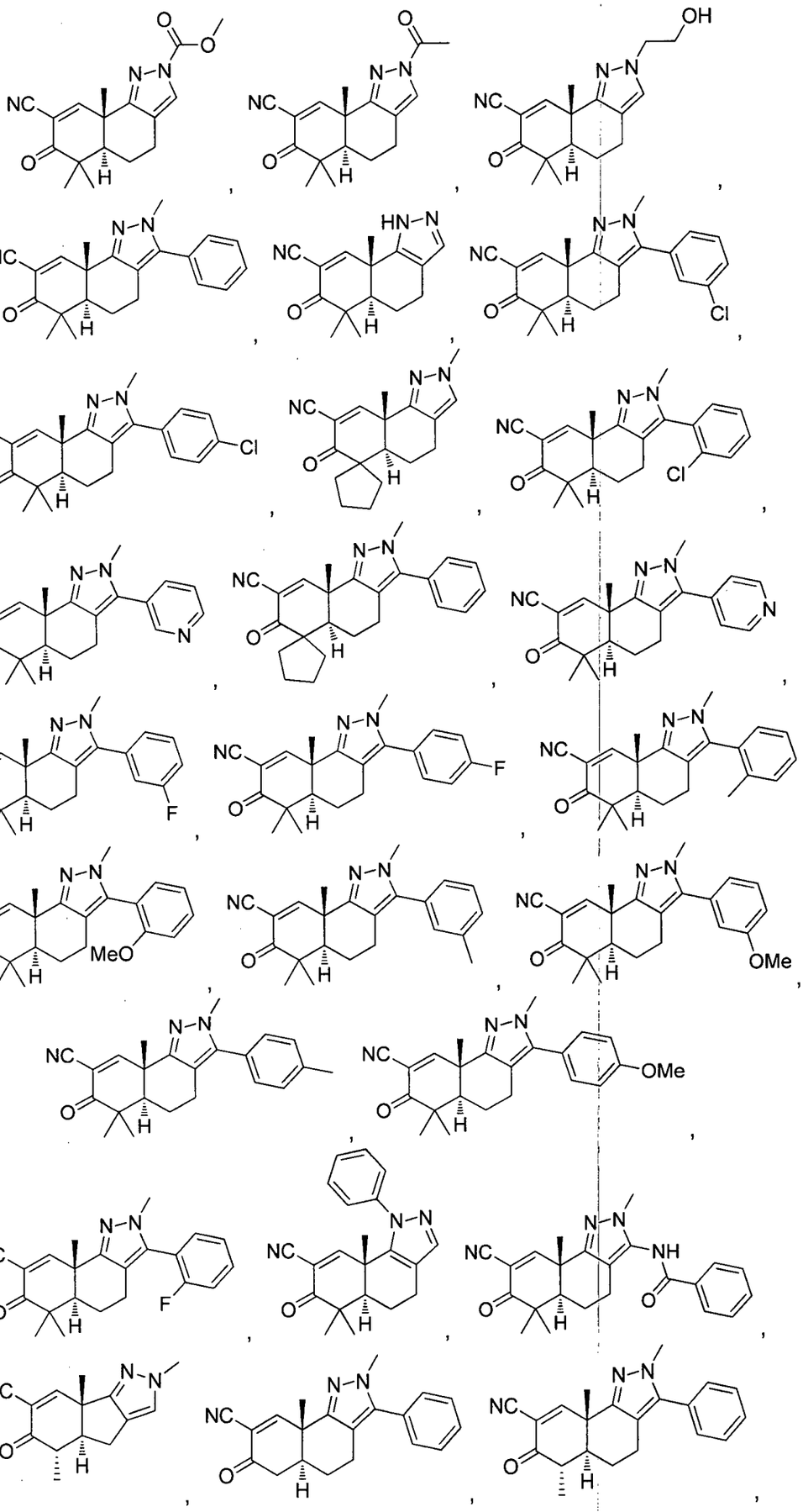
En algunas formas de realización, R_6 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_6 es ciano. En algunas formas de realización, R_6 es halo. En algunas formas de realización, R_6 es cloro o bromo. En algunas formas de realización, R_6 es alquilo$_{(C\leq 6)}$ o alquilo$_{(C\leq 6)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_6 es alquilo$_{(C\leq 6)}$. En algunas formas de realización, R_6 es isopropilo o ciclohexilo. En algunas formas de realización, R_6 es arilo$_{(C\leq 8)}$, heteroarilo$_{(C\leq 8)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas formas de realización, R_6 es

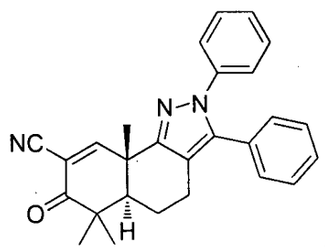
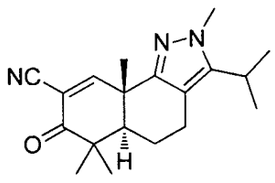
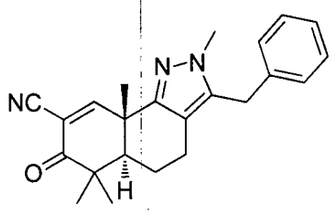
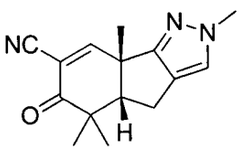
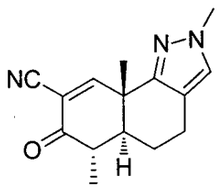
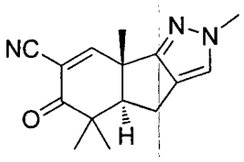
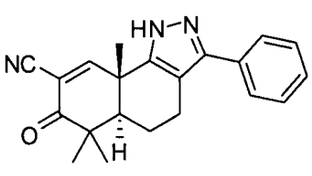
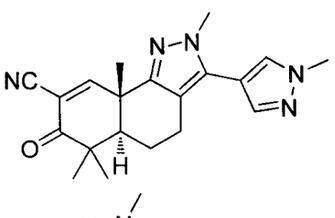
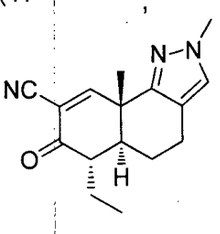
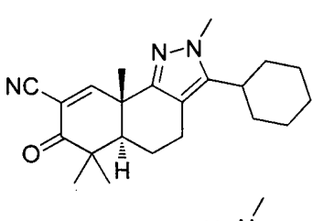
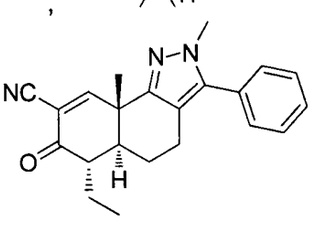
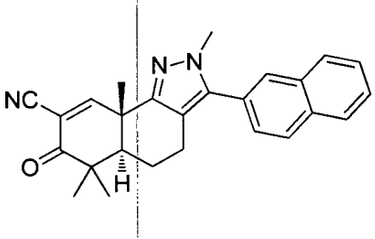
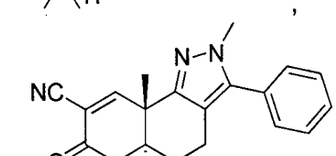
arilo$_{(C\leq10)}$. En algunas formas de realización, R_6 es fenilo, metilfenilo o naftilo. En algunas formas de realización, R_6 es arilo$_{(C\leq8)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_6 es clorofenilo, fluorofenilo o metoxifenilo. En algunas formas de realización, R_6 es heteroarilo$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_6 es piridinilo, pirimidinilo, metilpirazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltriazolilo, o metiltetrazolilo. En algunas formas de realización, R_6 es aralquilo$_{(C\leq12)}$ o sustituido aralquilo$_{(C\leq12)}$. En algunas formas de realización, R_6 es bencilo. En algunas formas de realización, R_6 es amido$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_6 es fenilcarbonilamino. En algunas formas de realización, R_6 es alquinilo$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_6 es etinilo. En algunas formas de realización, R_6 es acilo$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_6 es aminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo. En algunas formas de realización, R_6 es alcoxi$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_6 es metoxi. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 10 tiene configuración R. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 10 tiene configuración S. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 5 tiene configuración R. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 5 tiene configuración S.

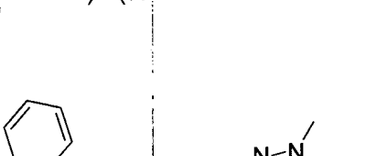
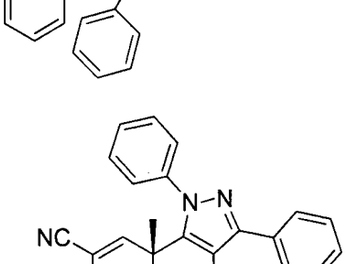
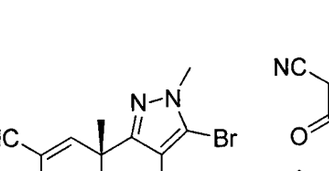
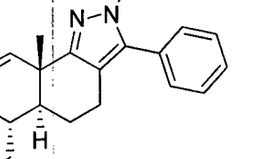
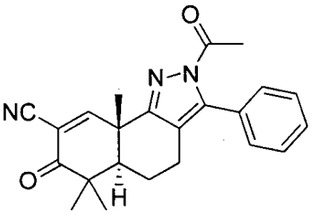
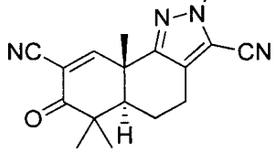
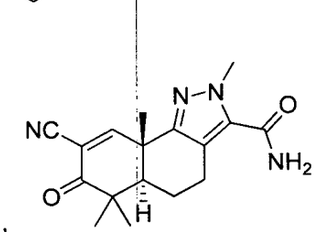
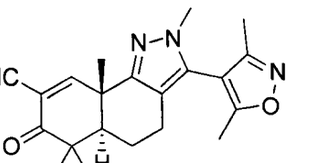
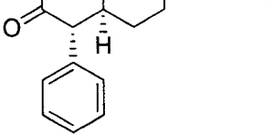
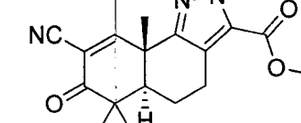
En algunas formas de realización, R_7 o R_8 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_7 o R_8 es halo. En algunas formas de realización, R_7 o R_8 es bromo. En algunas formas de realización, R_7 o R_8 es arilo$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_7 o R_8 es fenilo.

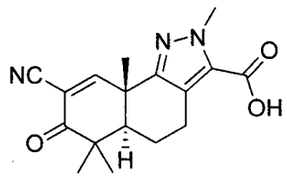
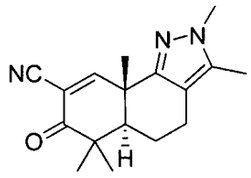
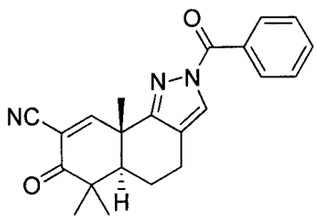
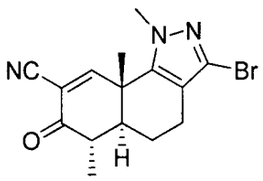
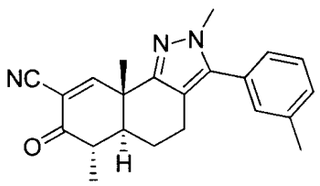
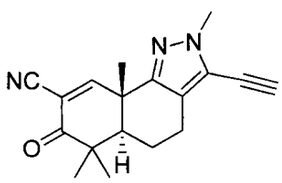
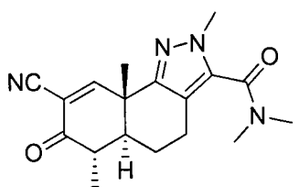
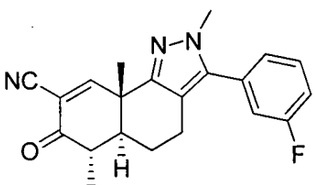
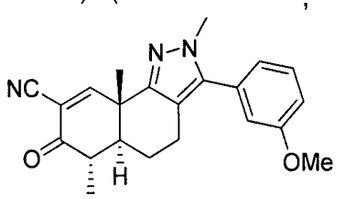
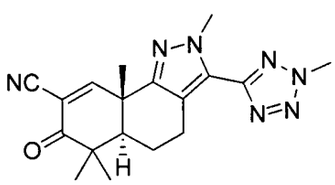
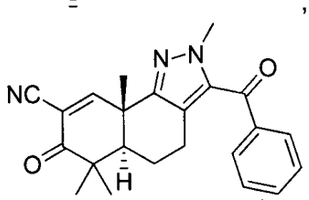
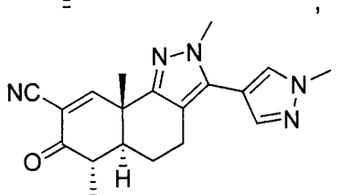
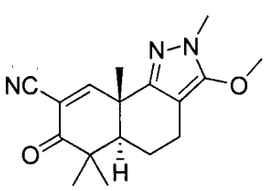
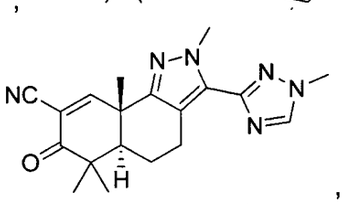
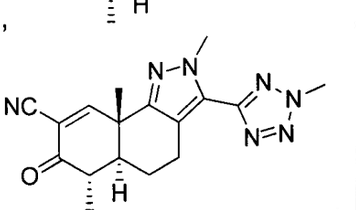
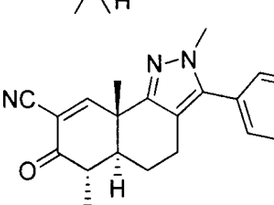
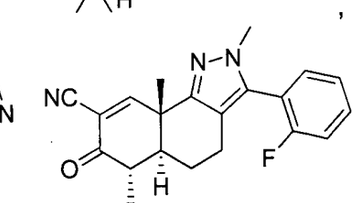
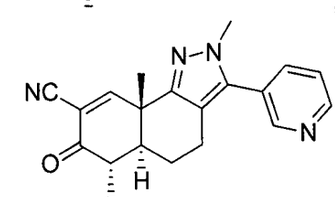
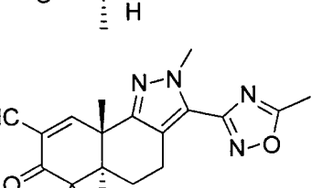
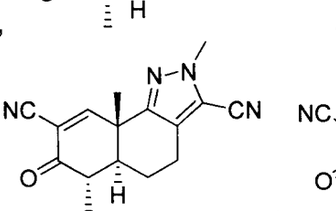
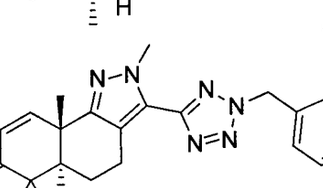
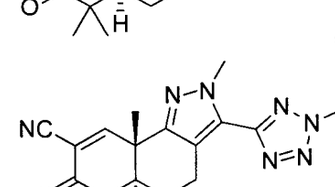
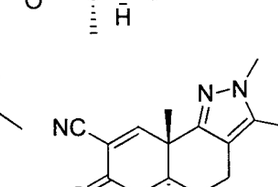
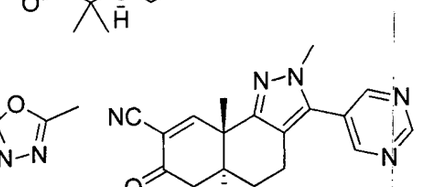
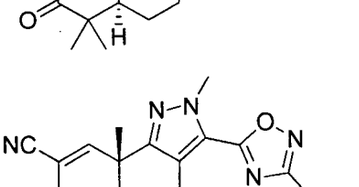
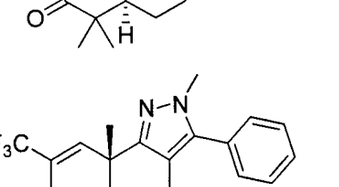
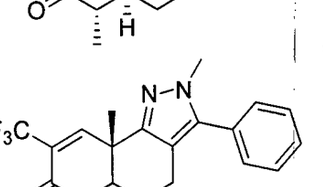
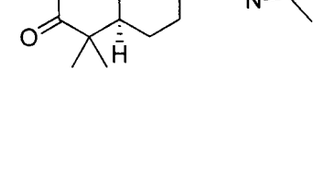
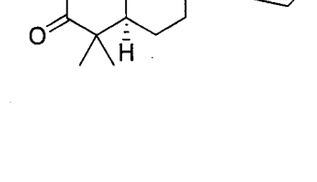
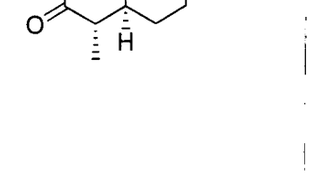
En algunas formas de realización, los compuestos se definen adicionalmente de la siguiente manera:

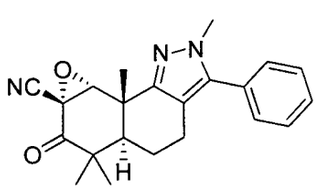
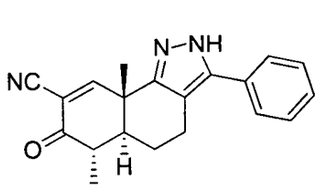
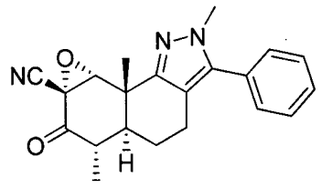
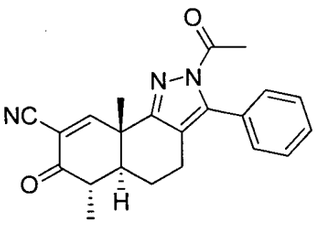
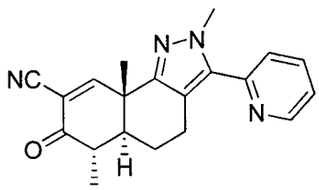
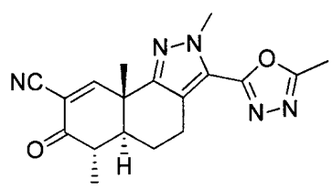
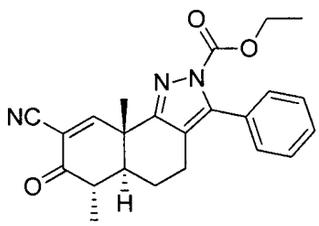
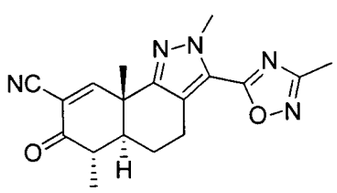
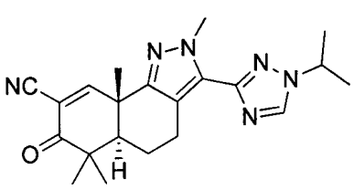
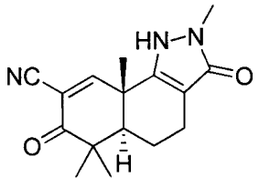




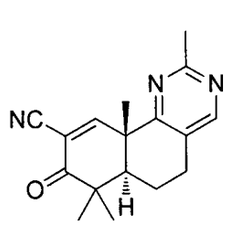
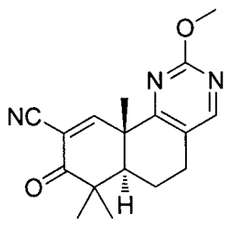
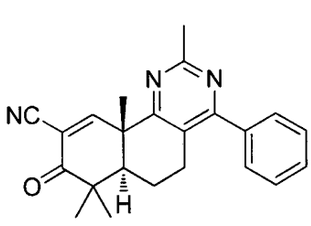
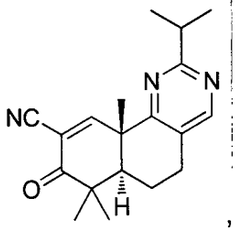
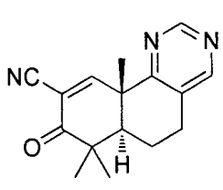
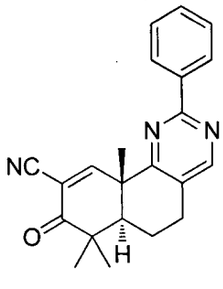
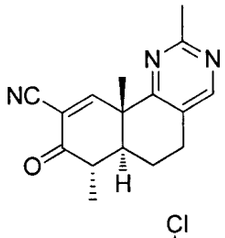
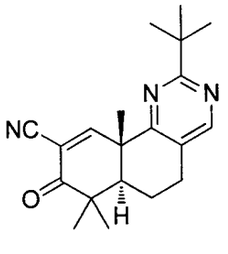
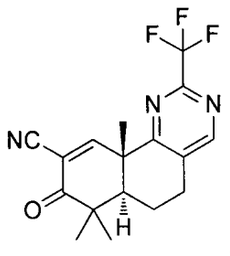
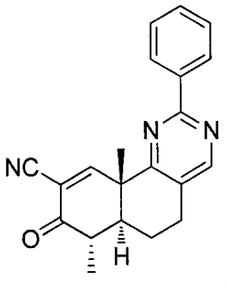
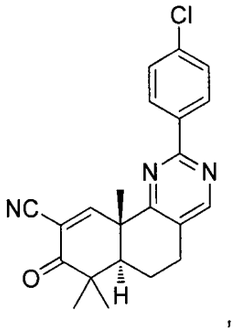
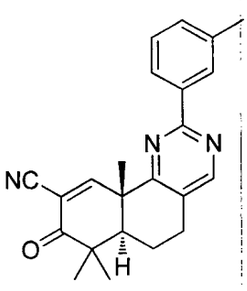














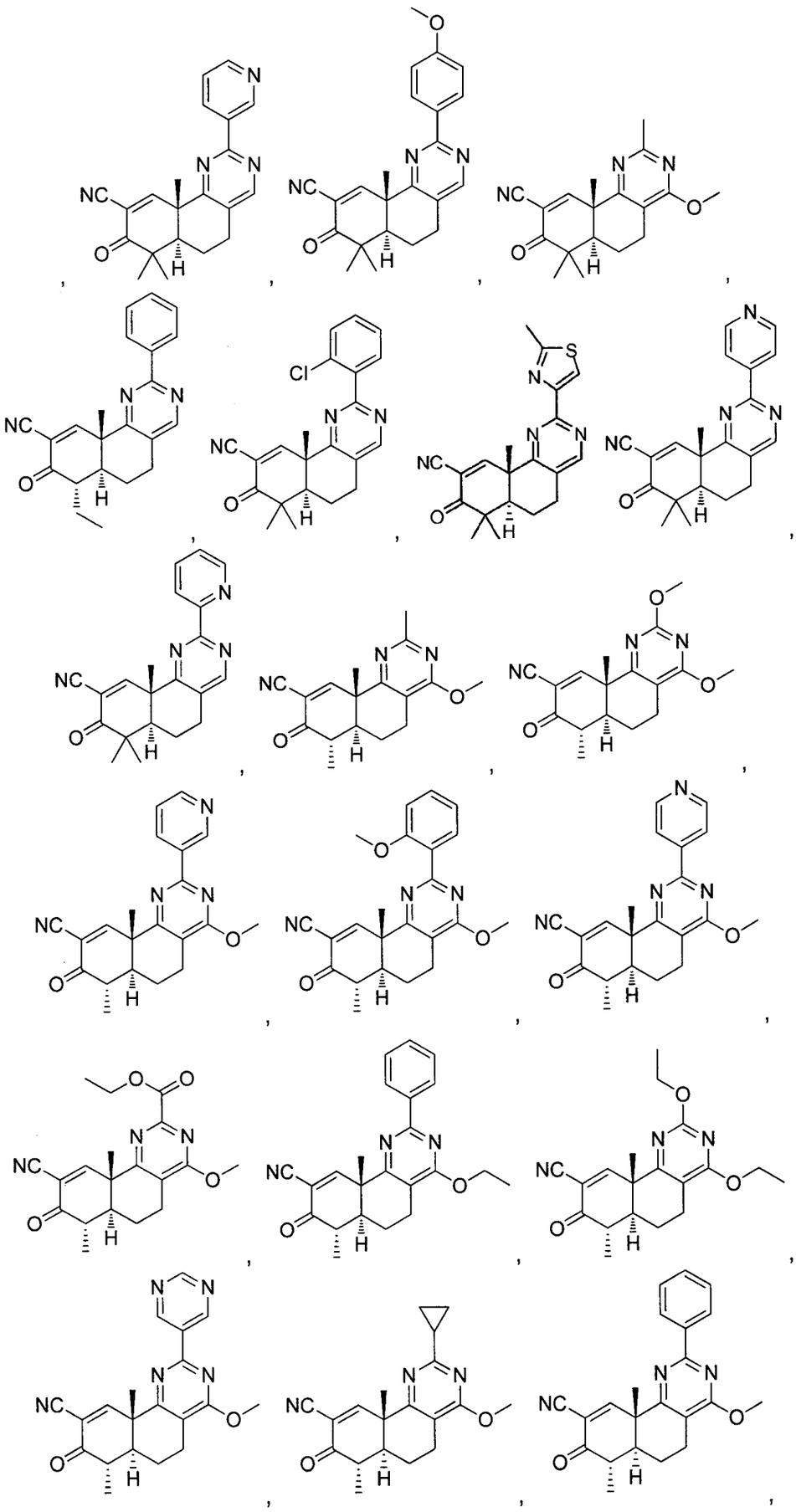











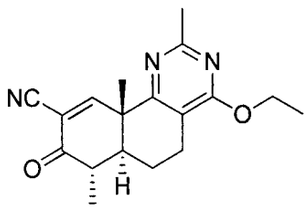
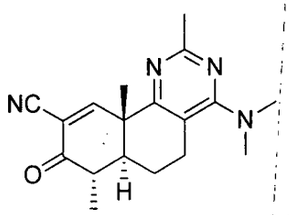
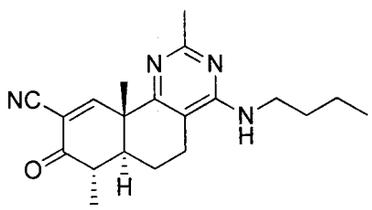
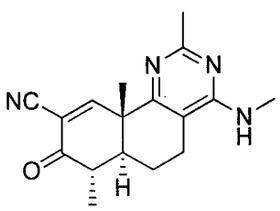
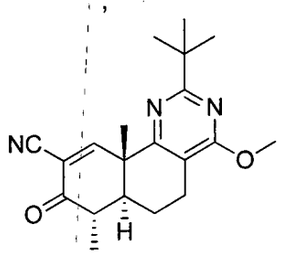
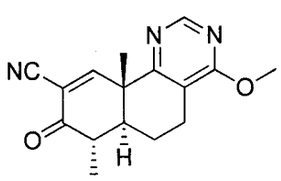
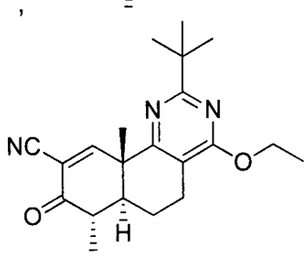
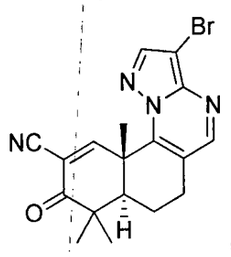
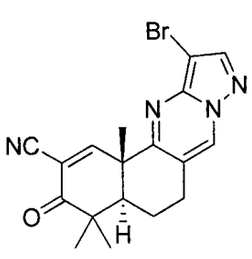
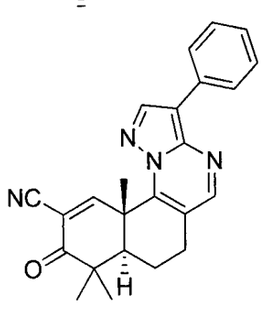
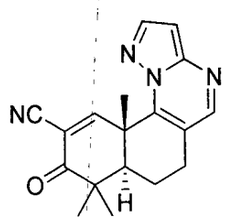
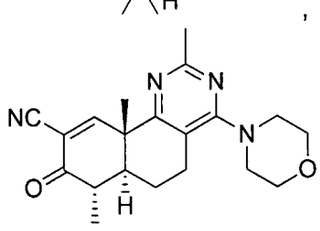
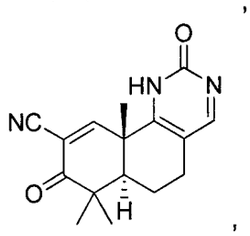
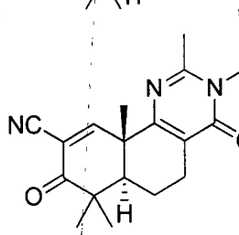
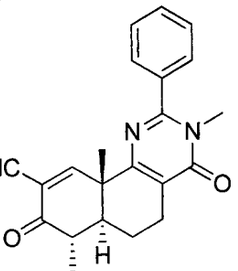
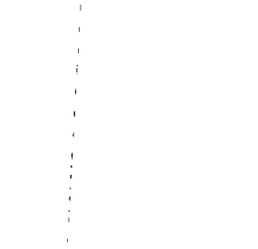
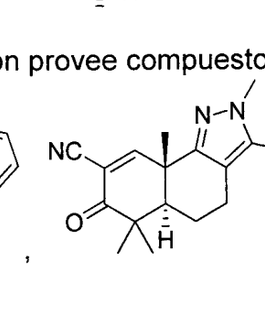































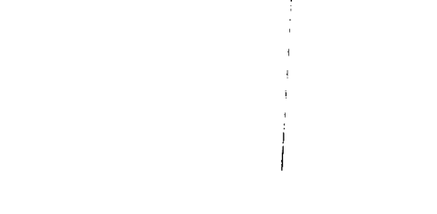
En algunas formas de realización, los compuestos se definen adicionalmente de la siguiente manera:

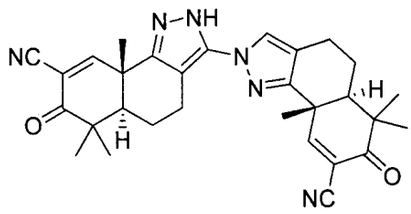
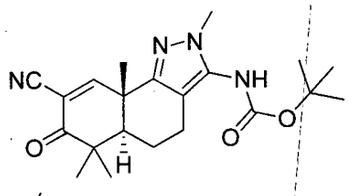
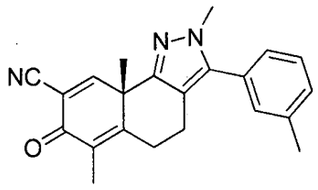
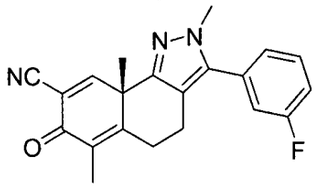
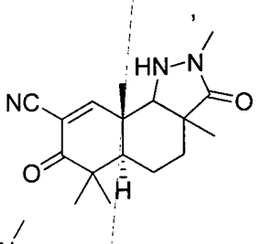
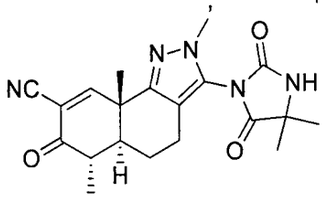
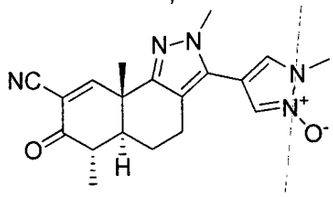















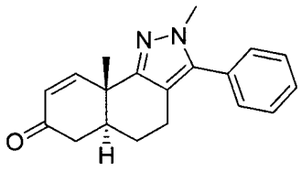
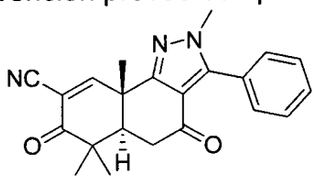
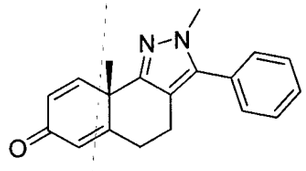

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

En otro aspecto, la invención provee compuestos de las fórmulas:

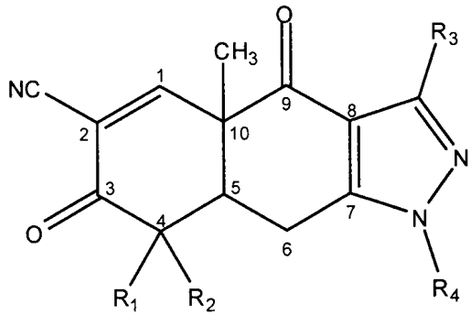
,

,


,

,

,

,

,

,

, o

En otro aspecto, la invención provee compuestos de las fórmulas:


,

y

.

En otro aspecto, la invención provee compuestos de la fórmula:


(VII),

En donde:

R_1 y R_2 son cada uno en forma independiente:

hidrógeno, hidroxi o amino; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $arendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxidiilo_{(C\leq12)}$, alquilamino-

diilo$_{(C\leq12)}$, alquenilaminodiilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es:

hidrógeno, hidroxi o amino, o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_4 es:

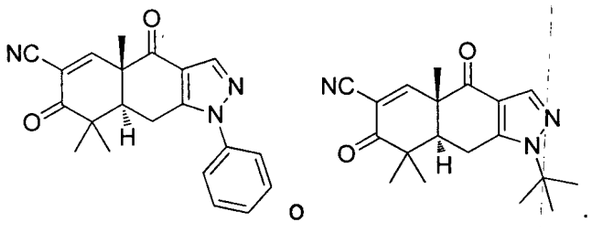
hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

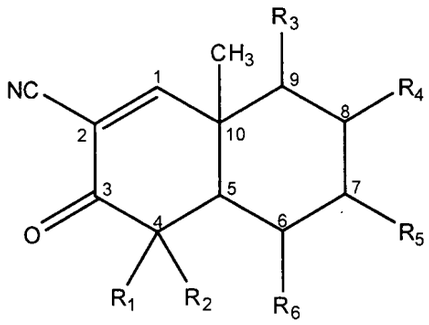
o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

En algunas formas de realización, R_1 o R_2 es alquilo$_{(C\leq8)}$ o alquilo$_{(C\leq8)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 son alquilo$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 son metilo. En algunas formas de realización, R_3 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R_4 es arilo$_{(C\leq8)}$ o arilo$_{(C\leq8)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_4 es arilo$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_4 es fenilo. En algunas formas de realización, R_4 es alquilo$_{(C\leq6)}$ o alquilo$_{(C\leq6)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_4 es alquilo$_{(C\leq6)}$. En algunas formas de realización, R_4 es *t*-butilo. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 10 tiene configuración R. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 10 tiene configuración S. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 5 tiene configuración R. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 5 tiene configuración S.

En algunas formas de realización, los compuestos se definen adicionalmente de la siguiente manera:



En otro aspecto, la invención provee compuestos de la fórmula:



(VIII),

En donde:

R_1 y R_2 son cada uno en forma independiente:

hidrógeno, hidroxi o amino; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $arendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilamino-diilo_{(C\leq12)}$, $alquenilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_3, R_4, R_5 y R_6 son cada uno en forma independiente:

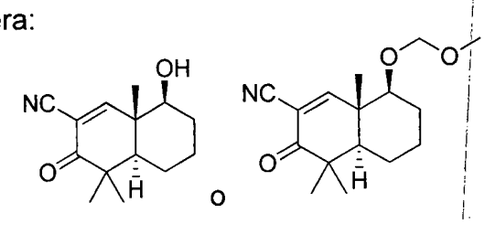
hidrógeno, hidroxi o amino, o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

En algunas formas de realización, R_1 o R_2 es alquilo$_{(C\leq8)}$ o alquilo$_{(C\leq8)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 son alquilo$_{(C\leq8)}$. En algunas formas de realización, R_1 y R_2 son metilo. En algunas formas de realización, R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno. En algunas formas de realización, R_3 es hidroxi. En algunas formas de realización, R_4 es alcoxi$_{(C\leq6)}$ o alcoxi$_{(C\leq6)}$ sustituido. En algunas formas de realización, R_4 es sustituido alcoxi$_{(C\leq6)}$. En algunas formas de realización, R_4 es metoximetoxi. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 10 tiene configuración R. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 10 tiene configuración S. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 5 tiene configuración R. En algunas formas de realización, el átomo de carbono 5 tiene configuración S.

En algunas formas de realización, los compuestos se definen adicionalmente de la siguiente manera:



En otro aspecto, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas acá divulgadas y un excipiente. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas se definen adicionalmente como:

a) el compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas acá divulgadas;
b) un isómero óptico del compuesto, en donde el isómero óptico es el enantiómero del compuesto; y
c) un excipiente.

En algunas formas de realización, la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de isómero óptico es aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de isómero óptico es aproximadamente 5:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de isómero óptico es aproximadamente 10:1. En algunas formas de realización, la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de isómero óptico es aproximadamente 20:1.

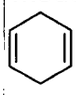
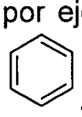
Otros objetos, aspectos y ventajas de la presente descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe comprenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican formas de realización específicas de la invención, se dan sólo a modo ilustrativo,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

DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN ILUSTRATIVAS

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

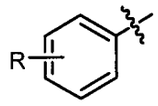
I. Definiciones

Cuando se utiliza en el contexto de un grupo químico, "hidrógeno" significa −H; "hidroxi" significa −OH; "oxo" significa =O; "halo" significa en forma independiente −F, −Cl, −Br o −I; "amino" significa $-NH_2$; "hidroxiamino" significa −NHOH; "nitro" significa $-NO_2$; imino significa =NH; "ciano" significa −CN; "isocianato" significa −N=C=O; "azido" significa $-N_3$; en un contexto monovalente "fosfato" significa $-OP(O)(OH)_2$ o una forma desprotonada del mismo; en un contexto divalente "fosfato" significa −OP(O)(OH)O− o una forma desprotonada del mismo; "mercapto" significa −SH; "tio" significa =S; "sulfonilo" significa $-S(O)_2-$; y "sulfinilo" significa −S(O)−.

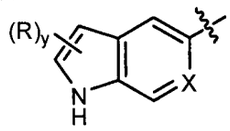
En el contexto de fórmulas químicas, el símbolo "−" significa una unión simple, "=" significa una unión doble; y "≡" significa una union triple. Un "enlace doble epoxidado" representa el grupo:  . El símbolo " ---- " representa un enlace opcional, que si se encuentra presente es simple o doble. El símbolo " ==== " representa una unión simple o una unión doble. De este modo, por ejemplo, la estructura  incluye las estructuras  ,  ,  ,  y  . Como lo comprenderá un especialista en la materia, ninguno de los átomos del anillo forma parte de más que un enlace doble. El símbolo "  ", cuando se ilustra

perpendicularmente a una unión, indica un punto de unión del grupo. Debe notarse que el punto de unión típicamente sólo se identifica de esta manera en los grupos grandes con el fin de facilitar la identificación rápida e inequívoca del punto de unión. El símbolo "  " significa una unión simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña se proyecta fuera de la página. El símbolo "  " significa una unión simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña se proyecta en la página. El símbolo "  " significa una unión simple donde la conformación (por ejemplo, *R* o *S*) o la geometría no está definida (por ejemplo, *E* o *Z*).

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



entonces R puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo, incluyendo un hidrógeno ilustrado, implícito o definido explícitamente, en la medida en que se forme una estructura estable. Cuando se ilustra un grupo "R" como un "grupo flotante" en un sistema de anillos fusionados, como por ejemplo en la fórmula:



entonces R puede reemplazar cualquier hidrógeno unido cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos fusionados salvo que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen los hidrógenos ilustrados (por ejemplo, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), hidrógenos implícitos (por ejemplo, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero se comprende que está presente), hidrógenos definidos explícitamente, e hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo del anillo (por ejemplo, un hidrógeno unido a un grupo X, cuando X significa –CH–), en la medida en que se forme una estructura estable. En el ejemplo ilustrado, R puede encontrarse en el anillo de 5 miembros o en el anillo de 6 miembros del

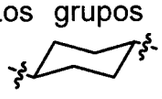
sistema de anillos fusionados. En la fórmula anterior, la letra subíndice "y" inmediatamente a continuación del grupo "R" entre paréntesis, representa una variable numérica. Salvo que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2, o cualquier entero mayor a 2, sólo limitado por la cantidad máxima de átomos de hidrógeno reemplazables en el anillo o sistema de anillos.

Para los grupos y clases que se proveen más adelante, los siguientes subíndices entre paréntesis definen adicionalmente el grupo/clase de la siguiente manera: "(Cn)" define la cantidad exacta (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "(C≤n)" define la cantidad máxima (n) de átomos de carbono que pueden encontrarse en el grupo/clase, siendo la cantidad mínima tan pequeña como sea posible para el grupo en cuestión, por ejemplo, se entiende que la cantidad mínima de átomos de carbono en el grupo "alquenilo$_{(C\leq8)}$" o la clase "alquene$_{(C\leq8)}$" es dos. Por ejemplo, "alcoxi$_{(C\leq10)}$" designa los grupos alcoxi con entre 1 y 10 átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo (por ejemplo, entre 3 y 10 átomos de carbono). (Cn-n') define la cantidad mínima (n) y máxima (n') de átomos de carbono en el grupo. De manera similar, "alquilo$_{(C2-10)}$" designa los grupos alquilo con entre 2 y 10 átomos de carbono (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, o cualquier rango que pueda derivarse del mismo (por ejemplo, entre 3 y 10 átomos de carbono)).

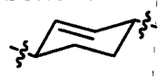
El término "saturado" como se lo utiliza en la presente significa el compuesto o grupo modificado de manera tal que no tenga enlaces dobles carbono-carbono ni enlaces triples carbono-carbono, excepto como se describe más adelante. El término no excluye enlaces múltiples carbono-heteroátomo, por ejemplo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

El término "alifático" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" significa que el compuesto/grupo así modificado es un compuesto o grupo hidrocarbonado acíclico o cíclico pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono pueden unirse en cadenas lineales, cadenas ramificadas, o anillos no aromáticos (alicíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos

pueden ser saturados, es decir unidos por enlaces simples (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más enlaces dobles (alquenos/alquenilo) o con uno o más enlaces triples (alquinos/alquinilo). Cuando el término "alifático" se usa sin el modificador "sustituido" sólo se encuentran presentes átomos de carbono e hidrógeno. Cuando el término se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$.

El término "alquilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. De este modo, como se lo utiliza en la presente cicloalquilo es un subgrupo de alquilo. Los grupos $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Pr), $-CH(CH_3)_2$ (*iso*-Pr), $-CH(CH_2)_2$ (ciclopropilo), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*sec*-butilo), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (*iso*-butilo), $-C(CH_3)_3$ (*tert*-butilo), $-CH_2C(CH_3)_3$ (*neo*-pentilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexilmetilo son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. El término "alcandiilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, ningún enlace doble o triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos $-CH_2-$ (metileno), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, y  , son ejemplos no limitantes de grupos alcandiilo. El término "alquilideno" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo divalente =CRR′ en donde R y R′ son en forma independiente hidrógeno, alquilo, o R y R′ se toman juntos para representar un alcandiilo con al menos dos átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$, y $=C(CH_3)_2$. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los siguientes grupos son

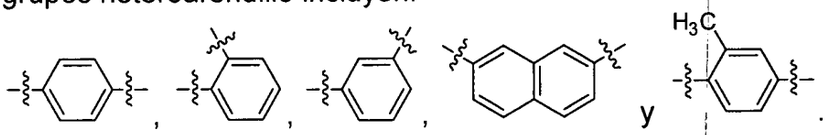
ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituido: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, y $-CH_2CH_2Cl$. El término "haloalquilo" es un subgrupo de alquilo sustituido, en donde uno o más hidrógenos se han reemplazado por un grupo halo y no se encuentran presentes átomos distintos de carbono, hidrógeno y halógeno. El grupo, $-CH_2Cl$ es un ejemplo no limitante de haloalquilo. Un "alcano" hace referencia al compuesto H–R, donde R es alquilo. El término "fluoroalquilo" es un subgrupo de alquilo sustituido, en donde uno o más hidrógenos se han reemplazado por un grupo fluoro y no se encuentran presentes átomos distintos de carbono, hidrógeno y flúor. Los grupos $-CH_2F$, $-CF_3$, y $-CH_2CF_3$ son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo. Un "alcano" hace referencia al compuesto H–R, donde R es alquilo.

El término "alquenilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, ningún enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen: $-CH=CH_2$ (vinilo), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (alilo), $-CH_2CH=CHCH_3$, y $-CH=CH-C_6H_5$. El término "alquendiilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, ningún enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$, y  , son ejemplos no limitantes de grupos alquendiilo. Cuando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los grupos $-CH=CHF$, $-CH=CHCl$ y $-CH=CHBr$, son ejemplos no limitantes de grupos alquenilo sustituido. Un "alqueno" hace referencia al compuesto H–R, donde R es alquenilo.

El término "alquinilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, al menos un enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Como se lo utiliza en la presente, el término alquinilo no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Los grupos $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, y $-CH_2C\equiv CCH_3$, son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo. Cuando alquinilo se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Un "alquino" hace referencia al compuesto H−R, donde R es alquinilo.

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

del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo divalente consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Como se lo utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo, y/o aralquilo (en la medida en que lo permita la limitación de la cantidad de carbonos) unido al anillo aromático o sistema de anillos aromáticos. Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarendiilo incluyen:

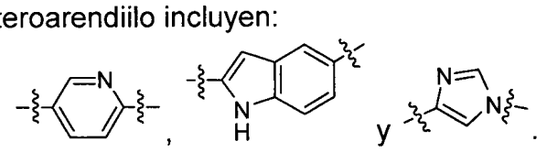


Cuando estos términos se utilizan con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$.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

El término "aralquilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo monovalente -alcandiilarilo, en donde los términos alcandiilo y arilo se utilizan en cada caso de manera consistente con las definiciones que se han provisto. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo son: fenilmetilo (bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo. Cuando el término se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno del alcandiilo y/o el arilo se han reemplazado en forma independiente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

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

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



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

El término "heterocicloalquilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno como punto de unión, donde dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillos no aromáticos donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o

azufre, y donde el grupo heterocicloalquilo consiste en ningún átomo distinto de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se lo utiliza en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (en la medida en que lo permita la limitación de la cantidad de carbonos) unido al anillo o sistema de anillos. Si se encuentra presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, y piranilo. Cuando el término "heterocicloalquilo" se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$.

El término "acilo" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo $-C(O)R$, en donde R es un hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, donde estos términos se definen precedentemente. Los grupos $-CHO$, $-C(O)CH_3$ (acetilo, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$, $-C(O)C_6H_4CH_3$, $-C(O)CH_2C_6H_5$, $-C(O)$(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 por un átomo de azufre, $-C(S)R$. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo el átomo de hidrógeno unido directamente al grupo carbonilo o tiocarbonilo) se ha reemplazado en forma independiente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los grupos $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$ (carboxilo), $-CO_2CH_3$ (metilcarboxilo), $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$ (carbamoilo), y $-CON(CH_3)_2$, son ejemplos no limitantes de grupos acilo sustituido.

El término "alcoxi" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo $-OR$, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen: $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_2)_2$, $-O-$ciclopentilo, y

-O-ciclohexilo. Los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", y "aciloxi", cuando se los utiliza sin el modificador "sustituido", hacen referencia a grupos, definidos como -OR, en donde R es alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y acilo, respectivamente. El término "alcoxidiilo" hace referencia al grupo divalente -O-alcandiilo-, -O-alcandiil-O-, o -alcandiil-O-alcandiilo-. El término "alquiltio" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo -SR, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, -CN, -SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. El término "alcohol" corresponde a un alcano, como se define precedentemente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi.

El término "alquilamino" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo -NHR, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen: $-NHCH_3$ y $-NHCH_2CH_3$. El término "dialquilamino" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia al grupo -NRR', en donde R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' pueden tomarse juntos para representar un alcandiilo. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, y *N*-pirrolidinilo. Los términos "alcoxiamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", y "alquilsulfonilamino" cuando se los utiliza sin el modificador "sustituido", hacen referencia a grupos, definidos como -NHR, en donde R es alcoxi, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, y alquilsulfonilo, respectivamente. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es $-NHC_6H_5$. El término "amido" (acilamino), cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido", hace referencia al grupo -NHR, en donde R es acilo, donde el término es como se ha definido. Un ejemplo no limitante de un grupo amido es $-NHC(O)CH_3$. El término "alquilimino" cuando se lo utiliza sin el modificador "sustituido", hace referencia al grupo divalente =NR, en donde R es un alquilo, donde el término es

como se ha definido. El término "alquilaminodiilo" hace referencia al grupo divalente –NH–alcandiilo–, –NH–alcandiil–NH–, o –alcandiil–NH–alcandiilo–. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los grupos $-NHC(O)OCH_3$ y $-NHC(O)NHCH_3$ son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituido.

Los términos "alquilsulfonilo" y "alquilsulfinilo" cuando se los utiliza sin el modificador "sustituido" hace referencia a los grupos $-S(O)_2R$ y $-S(O)R$, respectivamente, en donde R es un alquilo, donde el término es como se ha definido. Los términos "alquenilsulfonilo", "alquinilsulfonilo", "arilsulfonilo", "aralquilsulfonilo", y "heteroarilsulfonilo", se definen de manera análoga. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado en forma independiente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$.

Como se usa en la presente, un "auxiliar quiral" se refiere a un grupo quiral que se puede eliminar que tiene la capacidad de influir en la estereoselectividad de una reacción. Las personas con experiencia en el arte están familiarizadas con dichos compuestos, y muchos se encuentran disponibles comercialmente.

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

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente del error para el dispositivo, el método que se está empleando para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos en estudio.

Los términos "comprende", "tiene" e "incluye" son verbos de enlace abiertos. Cualquier forma o tiempo verbal de uno o más de estos verbos, tal como "comprende", "comprendiendo", "tiene", "teniendo", "incluye" e "incluyendo", son

abiertos. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" uno o más pasos no está limitado a poseer sólo uno o más de estos pasos y también cubre otros pasos no listados.

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

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

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

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

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

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

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que posen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición formadas con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, 4,4'-metilenbis(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido camforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobencenosulfónico, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terciario butilacético, ácido trimetilacético, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básica que se pueden formar cuando hay presentes protones ácidos tienen la capacidad de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares. Se debe reconocer que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, como un todo, sea farmacológicamente aceptable. En el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002) se presentan ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptable y sus métodos para prepararlas y uso.

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

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

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

Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el cual los mismos átomos están unidos a los mismos átomos, pero en donde difiere la configuración de esos átomos en tres dimensiones. "Enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes en espejo uno del otro, como manos izquierda y derecha. "Diastereómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros. Las moléculas quirales contienen un centro quiral, también referido como un estereocentro o centro estereogénico, que es cualquier punto, no necesariamente un átomo, en una molécula que porta grupos de modo que un intercambio en cualquiera de dos grupos lleva a un estereoisómero. En los compuestos orgánicos, el centro quiral

es típicamente un átomo de carbono, fosforo o azufre, aunque también es posible para otros átomos sean estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, dándo muchos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo es debido a centro estereogénicos tetrahédricos (por ejemplo, carbono tetrahédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticos posibles no excederá 2n, en donde n es el número de estereocentros tetrahédricos. Las moléculas con simetría con frecuencia tienen menos que el número máximo posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica. Como alternativa, una mezcla de enantiómeros se puede enriquecer enantioméricamente de modo que un enantiómero esté presente en una cantidad mayor que el 50%. Generalmente, los enantiómeros y/o diastereómeros se pueden resolver o separar usando técnicas conocidas en el arte. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el cual no se ha definido la estereoquímica, ese estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma *R*, forma *S*, o como una mezcla de las formas *R* y *S*, que incluye mezclas racémicas y no racémicas. Como se usa en la presente, la frase "sustancialmente libre de estereoisómeros" significa que la composición contiene menos de o igual a 15%, más preferentemente menos de o igual a 10%, aún más preferentemente menos de o igual a 5%, o más preferentemente menos de o igual a 1% de otro u otros estereoisómeros.

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

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

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

Las definiciones anteriores remplazan cualquier definición conflictiva en cualquiera de las referencias que se incorporan a la presente a modo de referencia. El hecho de que ciertos términos están definidos, sin embargo, no se deben considerar como indicativos de que cualquier término que no está definido es indefinido. En cambio, todos los términos usados se cree que describen la invención en términos de que una persona con experiencia ordinaria puede apreciar el alcance y práctica de la presente invención.

II. Compuestos y métodos de síntesis

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

Los compuestos empleados en los métodos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno asimétricamente sustituidos, y se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, todas las formas quirales, diastereoméricas, forma racémica, forma epimérica, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura tienen como intención, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica. Los compuestos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas formas de realización, se obtiene un diastereómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la configuración *S* o la *R*, como lo definen las Recomendaciones de IUPAC 1974. Por ejemplo, las

mezclas de estereoisómeros se pueden separar usando las técnicas que se enseñan en la sección de Ejemplos más adelante, así como las modificaciones de las mismas.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de prodroga. Debido a que se conoce que las prodrogas potencian numerosas cualidades deseables de fármacos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos empleados en algunos métodos de la invención pueden, si se desea, ser administrados en forma de prodroga. Por lo tanto, la invención contempla prodrogas de compuestos de la presente invención así como métodos para administrar prodrogas. Las prodrogas de los compuestos empleados en la invención se pueden preparar por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de modo tal que las modificaciones se cortan, por manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto parental. De este modo, las prodrogas incluyen, por ejemplo, compuestos descriptos en la presente en los cuales un grupo hidroxilo, amino, o carboxilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra la prodroga a un sujeto, se corta para formar un hidroxilo, amino, o ácido carboxílico, respectivamente.

Se debe reconocer que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítica, siempre que la sal, como un todo, sea

farmacológicamente aceptable. Los ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos para prepararlas y uso se presentan en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), que se incorpora a modo de referencia a la presente.

Se debe reconocer adicionalmente que los compuestos de la presente invención incluyen aquellos que han sido modificados adicionalmente para comprender sustituyentes que se pueden convertir a hidrógeno *in vivo*. Esto incluye aquellos grupos que se pueden convertir a un átomo de hidrógeno por medios enzimáticos o químicos que incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, hidrólisis e hidrogenolisis. Los ejemplos incluyen grupos que se pueden hidrolizar, tal como grupos acilo, grupos que tienen un grupo oxicarbonilo, residuos de aminoácidos, residuos peptídicos, *o*-nitrofenilsulfenilo, trimetilsililo, tetrahidropiranilo, difenilfosfinilo, y similares. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, y similares. Los ejemplos de grupos que tienen un grupo oxicarbonilo incluyen etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo ($-C(O)OC(CH_3)_3$), benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, β-(*p*-toluensulfonil)etoxicarbonilo, y similares. Los residuos de aminoácidos adecuados incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, residuos de Gly (glicina), Ala (alanina), Arg (arginina), Asn (asparagina), Asp (ácido aspártico), Cys (cisteína), Glu (ácido glutámico), His (histidina), Ile (isoleucina), Leu (leucina), Lys (lisina), Met (metionina), Phe (fenilalanina), Pro (prolina), Ser (serina), Thr (treonina), Trp (triptofano), Tyr (tirosina), Val (valina), Nva (norvalina), Hse (homoserina), 4-Hyp (4-hidroxiprolina), 5-Hyl (5-hidroxilisina), Orn (ornitina) y β-Ala. Los ejemplos de residuos de aminoácidos también incluyen residuos de aminoácidos que están protegidos con un grupo protector. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en la síntesis de péptidos, que incluye grupos acilo (tal como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tal como benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *tert*-butoxicarbonilo ($-C(O)OC(CH_3)_3$), y similares. Los residuos peptídicos adecuados incluyen residuos peptídicos que comprenden entre dos y cinco residuos de aminoácidos. Los residuos de estos aminoácidos o péptidos pueden estar presentes en configuraciones estereoquímicas de la forma D, la forma L o mezclas de los

mismos. Adicionalmente, el residuo de aminoácido o péptido puede tener un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de residuos de aminoácidos adecuados que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos de Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr y Tyr. Los residuos peptídicos que tienen un átomo de carbono asimétrico incluyen residuos peptídicos que tienen uno o más constituyentes de residuos de aminoácidos que tienen un átomo de carbono asimétrico. Los ejemplos de grupos protectores de aminoácidos adecuados incluyen aquellos típicamente empleados en la síntesis de péptidos, que incluyen grupos acilo (tal como formilo y acetilo), grupos arilmetiloxicarbonilo (tal como benciloxicarbonilo y *p*-nitrobenciloxicarbonilo), grupos *tert*-butoxicarbonilo (−C(O)OC(CH_3)$_3$), y similares. Otros ejemplos de sustituyentes "convertibles a hidrógeno *in vivo*" incluyen grupos hidrogenolizables que se pueden eliminar reductivamente. Los ejemplos de grupos hidrogenolizables que se pueden eliminar reductivamente incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, grupos arilsulfonilo (tal como *o*-toluensulfonilo); grupos metilo sustituidos con fenilo o benciloxi (tal como bencilo, tritilo y benciloximetilo); grupos arilmetoxicarbonilo (tal como benciloxicarbonilo y o-metoxi-benciloxicarbonilo); y grupos haloetoxicarbonilo (tal como β,β,β-tricloroetoxicarbonilo y β-iodoetoxicarbonilo).

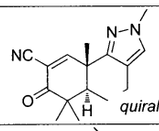
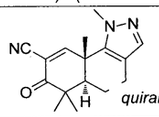
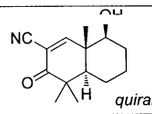
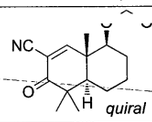
Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, ser de mayor duración que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbido que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo,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

III. Actividad biológica

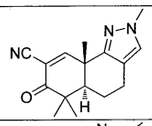
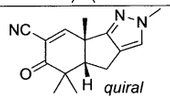
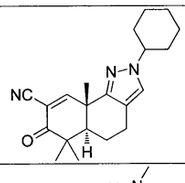
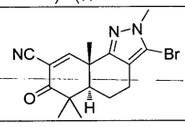
Los resultados del ensayo para la supresión de la producción de NO inducida por IFNγ se muestran para varios de los compuestos de la presente invención en la Tabla 1 más abajo. En la columna de la derecha de esta tabla bajo el encabezado RAW264.7, los resultados se comparan para aquellos de bardoxolona metilo (RTA 402). Los resultados del ensayo de NQO1-ARE

Luciferase Reporter se muestran en la última columna. Los detalles respecto a ambos ensayos se proveen en la sección de ejemplos. Excepto para aquellas fórmulas marcadas "quiral", cada compuesto descripto en la Tabla 1 es racémico. Para los compuestos racémicos, la fórmula molecular muestra uno de los dos enantiómeros. Para aquellas fórmulas marcadas "quiral", la formula molecular muestra el estereoisómero predominante presente.

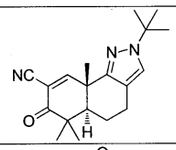
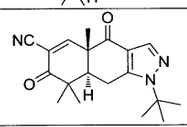
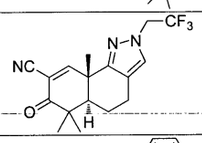
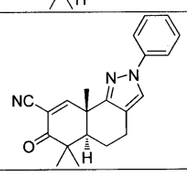
Tabla 1. Supresión de Producción de NO Inducida por IFNγ.

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63341	 *quiral*	269,34	70	--	1,7
TX63342	 *quiral*	269,34	180	40	
TX63363	 *quiral*	233,31	>200	--	
TX63364	 *quiral*	277,36	>200	--	

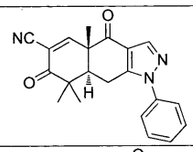
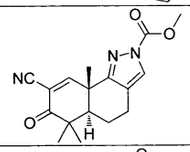
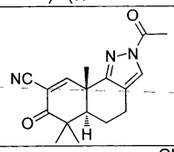
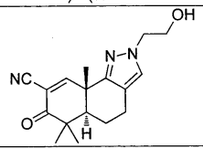
000045

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63432		269,34	166	68	
TX63436		255,31	>200	--	
TX63444		337,46	140	108	
TX63445		348,24	37,9	23	

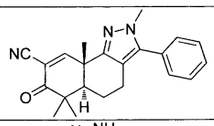
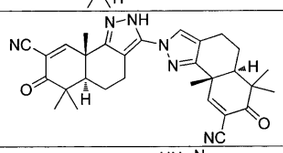
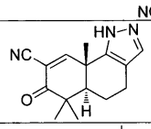
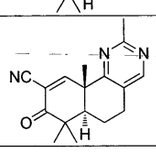
000346

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63450		311,42	148	49	
TX63451		325,40	137	45	
TX63454		337,30	134	44	
TX63455		331,40	109	62	

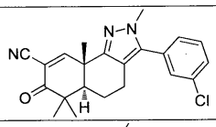
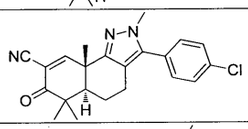
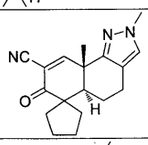
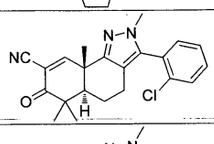
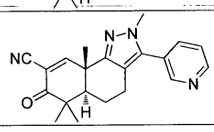
000047

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63456		345,40	>200	--	
TX63462		313,35	147	77	
TX63463		297,35	205	108	
TX63464		299,37	>200	--	

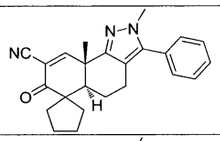
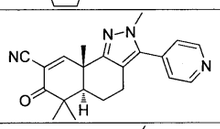
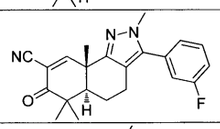
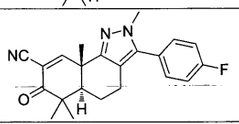
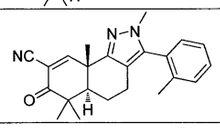
000043

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63465		345,44	18,3	11	4,8
TX63466		508,61	10,4	4,5	
TX63467		255,31	>200	--	
TX63468		281,35	64	33,7	2,0

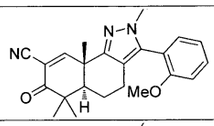
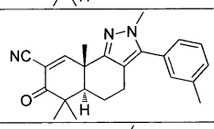
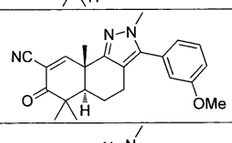
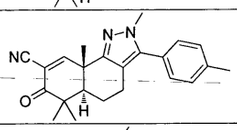
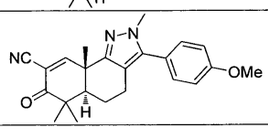
000049

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63485		379,88	34	24,3	
TX63486		379,88	48	34,3	
TX63487		295,38	85	60,7	
TX63491		379,90	35	15,2	
TX63503		346,43	17	7,4	5,5

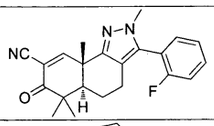
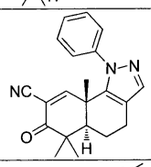
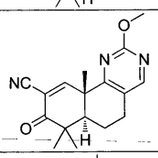
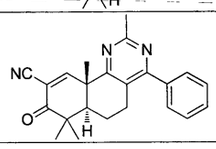
000350

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63504		371,47	20	8,9	
TX63505		346,43	16	6,9	6,8
TX63506		363,43	25	15,6	3,2
TX63507		363,43	39	24,4	
TX63508		359,48	33	20,6	

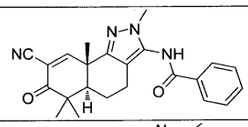
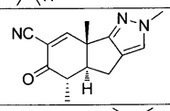
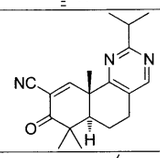
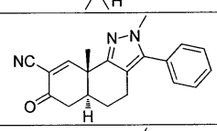
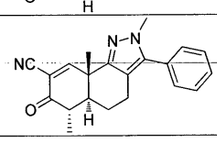
000051

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63509		375,47	38	23,8	
TX63512		359,47	25	20,8	1,4
TX63513		375,47	25	20,8	2,9
TX63514		359,47	37	30,8	
TX63515		375,47	35	29,2	

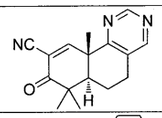
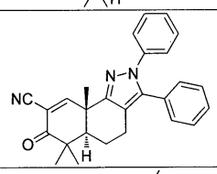
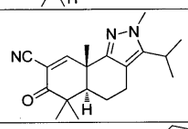
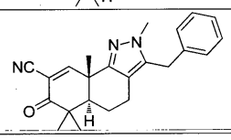
000052

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63519		363,43	21	14	2,5
TX63524		331,41	68	48,6	
TX63528		297,36	85	56,7	
TX63529		357,45	46	30,7	

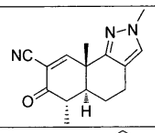
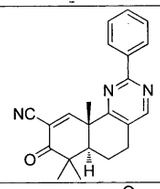
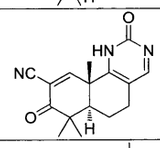
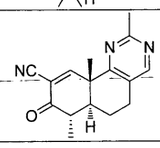
000053

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63531		388,47	>200	--	1,1
TX63533		241,29	>200	--	
TX63534		309,41	49	23,3	
TX63540		317,39	66,8	45,0	1,6
TX63541		331,41	6	3,7	4,4

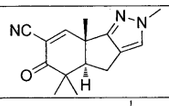
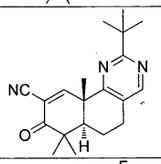
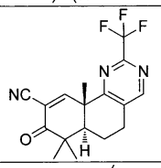
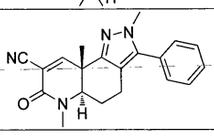
000054

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63542		267,33	55	36,7	
TX63544		407,51	39	17	
TX63547		311,43	87	32	3,1
TX63550		359,47	54	20	1,8

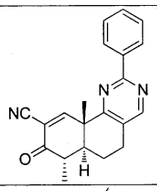
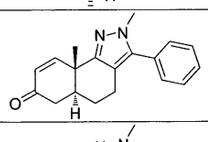
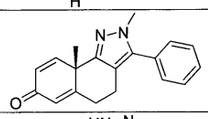
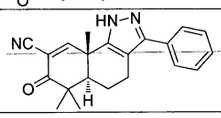
000055

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63551		255,32	49	18,1	
TX63552		343,43	24	8,9	1,9
TX63553		283,33	>200	--	
TX63554		267,33	42	15,6	1,9

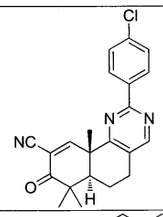
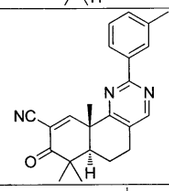
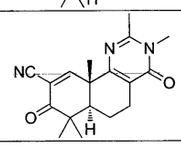
000056

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63559		255,31	>200	--	
TX63561		323,44	44	15,7	2,4
TX63567		335,33	43	18,9	
TX63568		332,41	>200	--	1,3

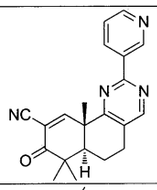
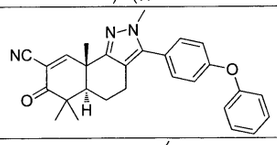
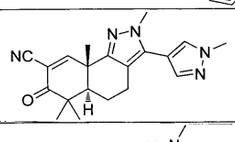
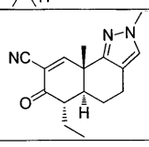
000057

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63569		329,40	9,8	4,3	2,0
TX63570		292,38	>200	--	
TX63578		290,36	>200	--	
TX63579		331,41	22	10,8	

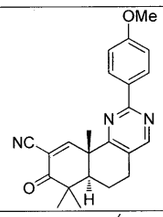
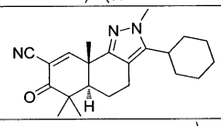
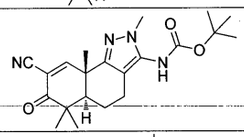
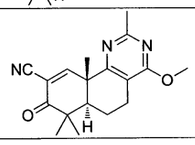
000058

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63582		377,88	33	13	
TX63583		357,46	33	13	
TX63584		311,39	>200	--	3,1

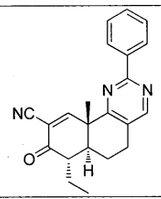
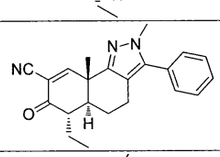
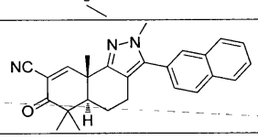
000059

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63586		344,42	22	11	2,9
TX63587		437,53	40	20	
TX63588		349,43	33	17	5,2
TX63589		269,35	44	22	

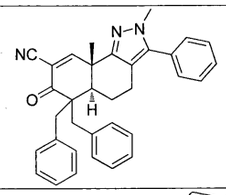
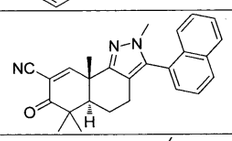
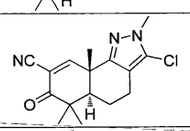
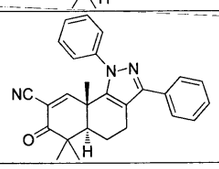
000060

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63590		373,46	31	12,5	
TX63591		351,49	74	37	
TX63594		384,47	>200	--	
TX63595		311,39	20	8,0	

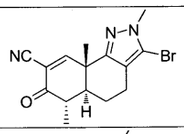
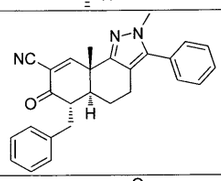
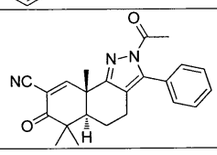
000361

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63598		343,43	12	4,8	1,9
TX63599		345,45	14	5,8	3,2
TX63600		395,50	59	25	

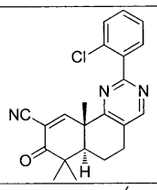
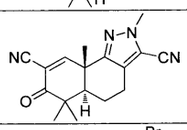
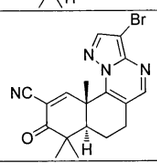
290000

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63601		497,63	150	63	
TX63603		395,50	61	25	
TX63604		303,79	49	20	3,4
TX63605		407,51	37	14,8	2,8

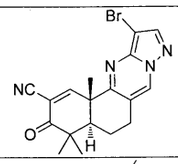
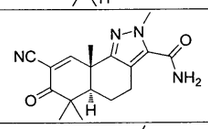
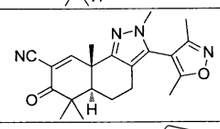
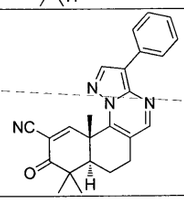
000063

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63606		334,22	11	4,6	
TX63607		407,51	>200	--	1,0
TX63611		373,45	22	11	

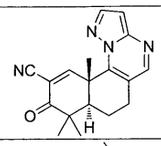
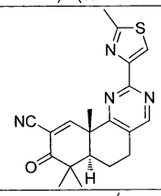
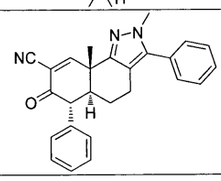
000064

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63612		377,88	43	22	
TX63613		294,35	101	50	
TX63615		385,26	52	18	

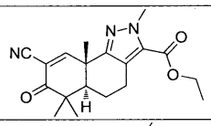
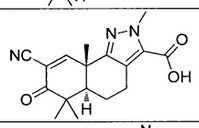
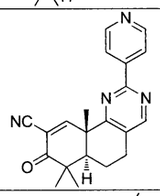
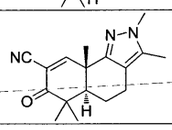
000065

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63617		385,26	33	11	
TX63619		312,37	>200	--	
TX63625		364,44	77	59	
TX63626		382,46	38	29	

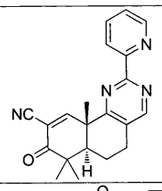
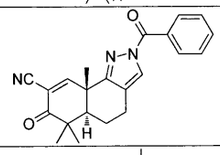
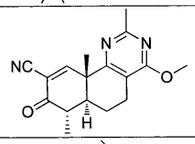
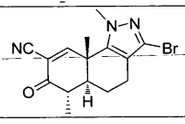
990000

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63627		306,36	38	29	
TX63628		364,47	62	44	
TX63629		393,48	137	98	

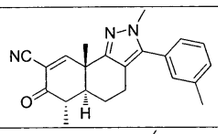
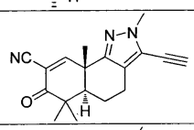
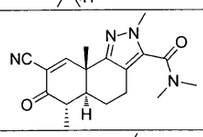
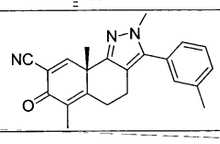
000067

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63630		341,40	38	27	
TX63631		313,35	>200	--	
TX63636		344,42	27	14	
TX63637		283,37	45	35	

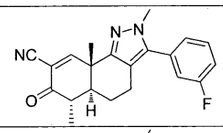
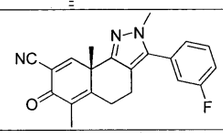
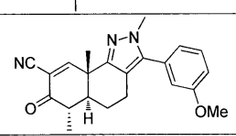
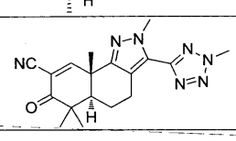
000063

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63641		344,42	43	23	
TX63642		359,42	147	77	
TX63646		297,35	8,5	5,0	
TX63649		334,21	21	16	

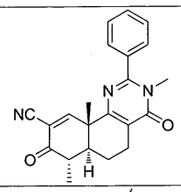
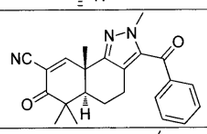
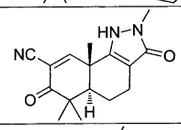
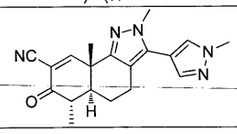
000069

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63650		345,44	6,1	4,7	
TX63651		293,36	23	18	
TX63655		326,39	>200	--	
TX63656		343,42	>200	--	

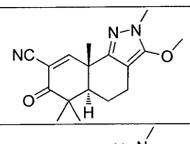
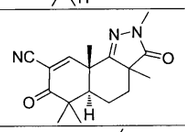
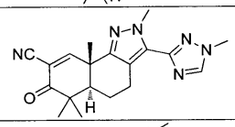
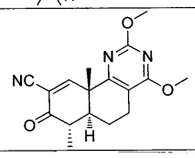
000070

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63659		349,41	8,1	6,2	
TX63663		347,39	108	63,5	
TX63664		361,44	8	4,0	
TX63665		351,41	14	7,0	

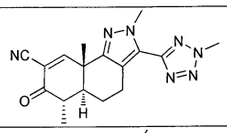
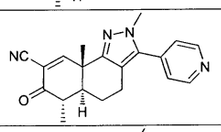
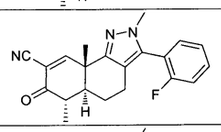
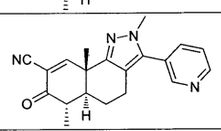
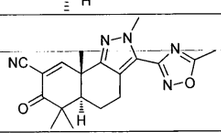
000071

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63666		359,42	25	12,5	
TX63667		373,45	155	91	
TX63676		285,34	>200	--	
TX63690		335,41	11	6,5	

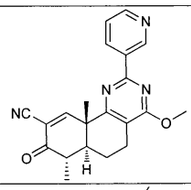
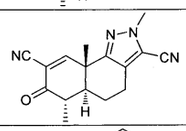
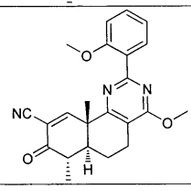
000072

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX93691		299,37	62	36,5	
TX63692		299,37	>200	--	
TX63714		350,42	>200	--	
TX63718		313,35	6	4,3	

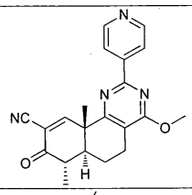
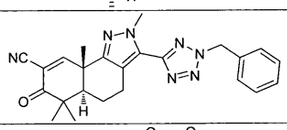
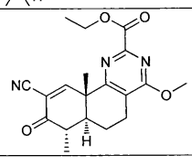
000073

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63719		337,38	5,9	3,9	
TX63720		332,40	4,9	3,1	
TX63721		349,40	7,8	4,9	
TX63722		332,40	8,3	5,2	
TX63723		351,40	35	23,3	

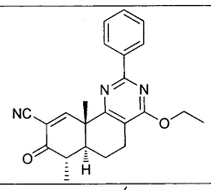
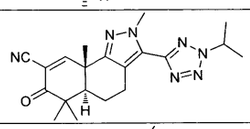
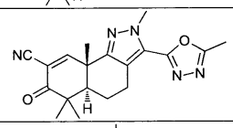
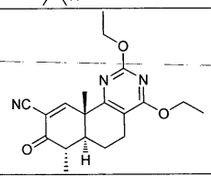
000074

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63724		360,41	3,1	2,1	4,9
TX63725		280,32	24	16	
TX63727		389,45	11,5	4,6	

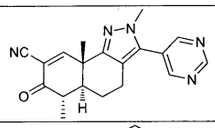
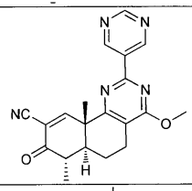
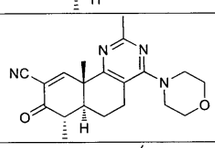
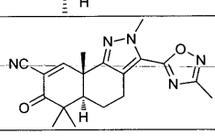
000075

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63728		360,41	6,7	2,7	
TX63729		427,50	29	11,5	
TX63730		355,39	16	6,4	

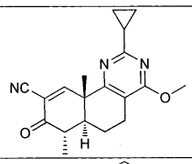
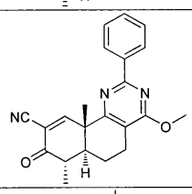
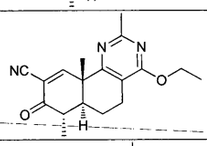
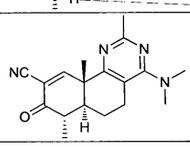
000076

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63731		373,45	32	12,9	
TX63734		379,46	43	37	
TX63735		351,40	15,6	13	
TX63736		341,40	9,8	5,3	

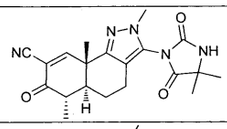
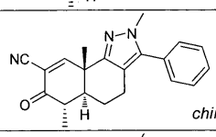
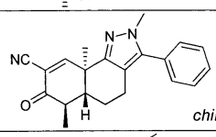
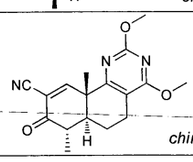
000077

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63748		333,39	23	16,5	
TX63757		361,40	4,3	3,4	
TX63758		352,44	55	44	
TX63760		351,40	6,2	4,8	

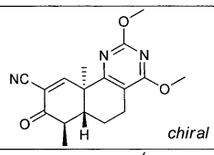
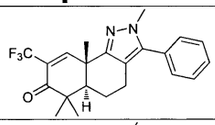
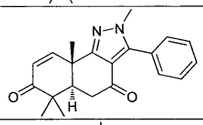
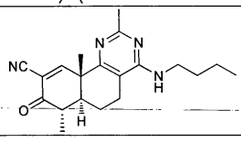
000278

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63761		323,39	8,9	7,2	
TX63769		359,42	9,4	7,6	
TX63773		311,38	6	4,9	
TX63774		310,40	26,7	21,5	

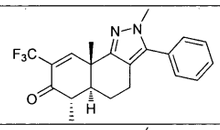
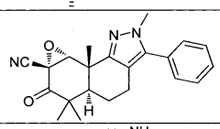
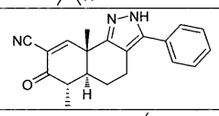
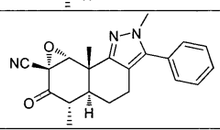
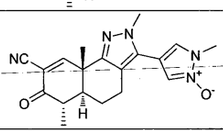
000079

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63776		381,43	>200	--	
TX63791	 *chiral*	331,41	2,3	1,4	
TX63792	 *chiral*	331,41	147	95	
TX63793	 *chiral*	313,35	2,5	2,0	

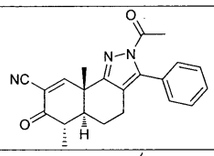
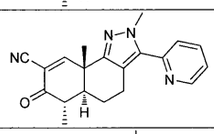
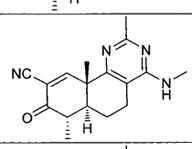
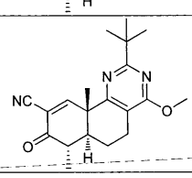
080000

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63794	 *chiral*	313,35	88,5	69	
TX63803		388,43	50	43	
TX63804		334,41	>200	--	
TX63827		338,45	59	47	

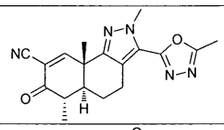
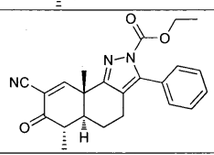
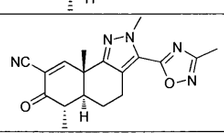
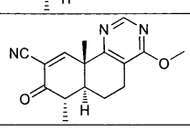
000081

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63829		374,40	22	18	
TX63834		361,44	105	83	
TX63836		317,39	6,1	4,8	
TX63848		347,41	9,5	5,7	
TX63849		351,41	>200	--	

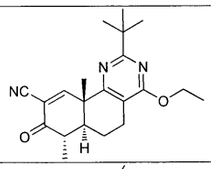
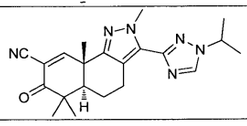
000082

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63850		359,42	8,9	5,3	
TX63851		332,40	5,1	3,0	
TX63852		296,37	30	18	
TX63853		339,44	31	18,6	

000083

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63857		337,38	6,3	5,1	
TX63871		389,45	7,5	4,5	
TX63872		337,38	4,6	2,8	
TX63874		283,33	5,5	4,8	

000084

Compuesto Nro.	Estructura Molecular	PM	RAW264,7		ensayo NQO1-SON
			NO IC_{50} (nM)	NO IC_{50} Relativo	Inducción de Fold a 62,5 nM
TX63900		353,47	40	26	
TX63905		378,47	129	85	

000385

IV. Enfermedades asociadas con inflamación y/o estrés oxidativo

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

Muchas enfermedades humanas serias e intratables involucran la desregulación de procesos inflamatorios, que incluyen enfermedades tales como cáncer, aterosclerosis, y diabetes, que tradicionalmente no fueron vistas como condiciones inflamatorias. En el caso de cáncer, los procesos inflamatorios están asociados con la formación de tumor, progresión, metástasis, y resistencia a terapia. La aterosclerosis, vista siempre como un trastorno del metabolismo de lípidos, ahora se entiende que es una condición inflamatoria principalmente, con macrófagos activados jugando un papel importante en la formación y ruptura eventual de placas ateroscleróticas. También se ha mostrado que la activación de vías de señalización inflamatorias tiene un papel en el desarrollo de resistencia a insulina, así como en el daño del tejido periférico asociado con hiperglucemia diabética. La producción excesiva de especies reactivas del oxígeno y especies reactivas del nitrógeno tal como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, y peroxinitrito es una característica distintiva de condiciones inflamatorias. Se ha

8.08.06

informado evidencia de producción de peroxinitrito desregulada en una amplia variedad de enfermedades (Szabo *y otros*, 2007; Schulz *y otros*, 2008; Forstermann, 2006; Pall, 2007).

Las enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, psoriasis, y esclerosis múltiple involucran la activación inapropiada y crónica de procesos inflamatorios en tejidos afectados, derivados de la disfunción del reconocimiento como propio y no propio y mecanismos de defensa en el sistema inmune. En enfermedades neurodegenerativas tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, el daño neural se correlaciona con la activación de microglia y niveles elevados de proteínas proinflamatorias tal como óxido nítrico sintasa (iNOS). La insuficiencia orgánica crónica tal como la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica está estrechamente asociada con la presencia de estrés oxidativo e inflamación, llevando al desarrollo de fibrosis y eventual pérdida de la función del órgano. El estrés oxidativo en las células endoteliales vasculares, que recubren vasos sanguíneos mayores y menores, puede llevar a una disfunción endotelial y se cree que es un factor contribuyente importante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular sistémica, complicaciones de diabetes, enfermedad renal crónica y otras formas de insuficiencia de órganos, y un número de otras enfermedades relacionadas con la edad que incluyen enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y la retina.

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

señalización inflamatoria se cree que es un factor principal en la patología de enfermedades de desgaste muscular que incluyen distrofia muscular y diferentes formas de caquexia.

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

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

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

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

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

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

En otro aspecto, los compuestos que se exponen en la presente se pueden usar para tratar a un sujeto que tiene una condición causada por niveles elevados de estrés oxidativo en uno o más tejidos. El estrés oxidativo resulta de niveles anormalmente altos o prolongados de especies reactivas de oxígeno tales como superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, y peroxinitrito (que se forma mediante la reacción de óxido nítrico y superóxido). El estrés oxidativo se puede acompañar ya sea de inflamación aguda como crónica. El estrés oxidativo puede estar causado por disfunción mitocondrial, por la activación de células inmunes tales como macrófagos y neutrófilos, por exposición aguda a un agente externo tal como radiación ionizante o un agente quimioterapéutico citotóxico (por ejemplo, doxorubicina), por trauma u otro daño tisular agudo, por isquemia/reperfusión, por

circulación baja o anemia, por hipoxia o hiperoxia localizada o sistémica, por niveles elevados de citoquinas inflamatorias u otras proteínas relacionadas con la inflamación, y/o por otros estados fisiológicos anormales tales como hiperglicemia o hipoglicemia.

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

En otro aspecto, los compuestos de esta invención se pueden usar para prevenir o tratar el daño tisular o la falla orgánica, aguda o crónica, que resulta de estrés oxidativo exacerbado por la inflamación. Entre los ejemplos de enfermedades que caen en esta categoría se incluyen: falla cardiaca, falla hepática, falla de trasplante y rechazo, falla renal, pancreatitis, enfermedades fibróticas de pulmón (fibrosis quística y COPD, entre otras), diabetes (incluyendo a las complicaciones), ateroesclerosis, daño por isquemia reperfusión, glaucoma, infarto, enfermedad autoinmune, autismo, degeneración macular, y distrofia muscular. Por ejemplo, en el caso de autismo, los estudios sugieren que el mayor estrés oxidativo en el sistema nervioso central puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Chauhan and Chauhan, 2006).

La evidencia también conecta al estrés oxidativo y la inflamación con el desarrollo y la patología de muchos otros trastornos del sistema nervioso central, incluyendo trastornos psiquiátricos tales como psicosis, depresión mayor, y desorden bipolar; desordenes de tipo epilépticos tales como epilepsia; dolor y síndromes sensoriales tales como migraña, dolor neuropático o tinitus; y síndromes del comportamiento tales como trastornos por déficit de atención. Véase, *por ejemplo*, Dickerson *y otros*, 2007; Hanson *y otros*, 2005; Kendall-

Tackett, 2007; Lencz *y otros*, 2007; Dudhgaonkar *y otros*, 2006; Lee *y otros*, 2007; Morris *y otros*, 2002; Ruster *y otros*, 2005; McIver *y otros*, 2005; Sarchielli *y otros*, 2006; Kawakami *y otros*, 2006; Ross *y otros*, 2003, los cuales están todos incorporados como referencia a la presente. Por ejemplo, los niveles elevados de citoquinas inflamatorias, incluyendo a TNF, interferón-γ, e IL-6, están asociados con enfermedad mental mayor (Dickerson *y otros*, 2007). También se ha relacionado a la activación de la microglia con enfermedad mental mayor. Por lo tanto, la disminución de la expresión de las citoquinas inflamatorias y la inhibición de la activación severa de la microglia podrían ser beneficiosas en pacientes con esquizofrenia, depresión mayor, trastorno bipolar, trastornos de tipo autismo, y otros trastornos neuropsiquiátricos.

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

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

En algunas formas de realización, los compuestos que se exponen en la presente se pueden usar en el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como cáncer, inflamación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosos múltiple, autismo, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn y psoriasis, enfermedad inflamatoria de intestino, todas las otras enfermedades cuyas patogénesis se cree que involucran la producción

excesiva ya sea de óxido nítrico o bien de prostaglandinas, y patologías que involucran al estrés oxidativo solo o al estrés oxidativo exacerbado por inflamación.

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

En un aspecto, los compuestos que se exponen en la presente se pueden usar para controlar la producción de procitoquinas inflamatorias dentro de la célula mediante la activación selectiva de residuos de cisteína regulatorios (RCRs) en proteínas que regulan la actividad de factores de transcripción sensibles a redox. La activación de RCRs mediante cyPGs ha demostrado iniciar un programa de proresolución en el que se induce potencialmente la actividad del antioxidante y el factor de transcripción crioprotector Nrf2 y se suprimen las actividades de los factores de transcripción prooxidantes y proinflamatorios NF-κB y las STATs. En algunas formas de realización, esto incrementa la producción de moléculas antioxidantes reductoras (NQO1, HO-1, SOD1, γ-GCS) y disminuye el estrés

oxidativo y la producción de moléculas prooxidantes y proinflamatorias (iNOS, COX-2, TNF-α). En algunas formas de realización, los compuestos de esta invención pueden causar que las células que hospedan el evento inflamatorio reviertan a un estado no inflamatorio mediante la promoción de la resolución de la inflamación y limitando el daño tisular excesivo al huésped.

V. Formulaciones farmacéuticas y rutas de administración

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

Para administrar el compuesto terapéutico por una administración distinta a la parenteral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, el compuesto terapéutico se puede administrar a un paciente en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas, o un diluyente. Los diluyentes aceptables farmacéuticamente incluyen a solución salina y soluciones amortiguadas acuosas. Los liposomas incluyen a emulsiones de agua en aceite en agua CGF así como también a liposomas convencionales (Strejan *y otros*, 1984).

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

Las composiciones farmacéuticas que son apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extratemporánea de solución o dispersión inyectable estéril. Véase por ejemplo la Solicitud de Patente de los EE.UU. de J. Zhang, titulada "Dispersiones sólidas amorfas de CDDO-Me para

liberación retrasada de composiciones de dosificación oral," presentada el 13 de febrero de 2009, que se incorpora a la presente como referencia. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser tan fluida como para que exista un manejo fácil con jeringa. La misma debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tal como, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas apropiadas de los mismos, y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir mediante diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monostearato de aluminio o gelatina.

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

El compuesto terapéutico se puede administrar por vía oral, por ejemplo,

con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto terapéutico y los otros ingredientes se pueden encerrar en una cápsula de cubierta de gelatina dura o blanda, se pueden comprimir en tabletas, o se pueden incorporar directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, el compuesto terapéutico se puede incorporar con excipientes y usar en la forma de tabletas para ingestión, tabletas bucales, grageas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones por supuesto puede variar. La cantidad del compuesto terapéutico en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

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

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

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

se muestran en los ejemplos y figuras.

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

Una cantidad eficaz típicamente variará entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 750 mg/kg, entre aproximadamente 100 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 250 mg/kg, entre aproximadamente 10,0 mg/kg y aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días (dependiendo del curso del modo de administración y los factores que se discutieron previamente). Otros rangos apropiados de dosificación incluyen entre 1 mg y 10000 mg por día, entre 100 mg y 10000 mg por día, entre 500 mg y 10000 mg por día, y entre 500 mg y 1000 mg por día. En algunas formas de realización particulares, la cantidad es menos de 10.000 mg por día con un rango entre 750 mg y 9000 mg por día.

La cantidad eficaz puede ser menos de 1 mg/kg/día, menos de 500 mg/kg/día, menos de 250 mg/kg/día, menos de 100 mg/kg/día, menos de 50 mg/kg/día, menos de 25 mg/kg/día o menos de 10 mg/kg/día. Alternativamente la misma puede estar en el rango de entre 1 mg/kg/día y 200 mg/kg/día. Por ejemplo, con respecto al tratamiento de pacientes con diabetes, la dosificación unitaria puede ser una cantidad que reduce la glucosa sanguínea en al menos 40% en comparación con un sujeto sin tratar. En otra forma de realización, la dosificación unitaria es una cantidad que reduce la glucosa sanguínea a un nivel que es ± 10%

del nivel de glucosa sanguíneo de un sujeto no diabético.

En otros ejemplos no limitantes, una dosis también puede comprender entre aproximadamente 1 microgramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 microgramos/kg/peso corporal, aproximadamente 1 miligramo/kg/peso corporal, aproximadamente 5 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 10 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 50 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 100 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 200 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 350 miligramos/kg/peso corporal, aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, y aproximadamente 1000 mg/kg/peso corporal o más por administración, y cualquier rango derivable de los mismos. Entre los ejemplos no limitantes de un rango derivable a partir de los números que se listan en la presente, se puede administrar un rango de entre aproximadamente 5 mg/kg/peso corporal y aproximadamente 100 mg/kg/peso corporal, entre aproximadamente 5 microgramos/kg/peso corporal y aproximadamente 500 miligramos/kg/peso corporal, etc., en base a los números que se describieron previamente.

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

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

formas de realización, el agente se administra una vez por día.

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

VI. Terapia de combinación

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

Entre los ejemplos no limitantes de dicha terapia de combinación se incluye a la combinación de uno o más compuestos de la invención con otro agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, terapia de radiación, un antidepresivo, un agente antipsicótico, un anticonvulsionante, un estabilizante del comportamiento, un agente antiineficaz, un agente antihipertensivo, un agente que disminuye el colesterol u otro modulador de los lípidos sanguíneos, un agente para promover la pérdida de peso, un agente antitrombótico, un agente para tratar o

prevenir eventos cardiovasculares tales como infarto o paro de miocardio, un agente antidiabético, un agente para reducir el rechazo de trasplantes o enfermedad de injerto contra huésped, un agente antiartrítico, un agente analgésico, un agente antiasmático u otro tratamiento para enfermedades respiratorias, o un agente para tratamiento o prevención de trastornos de la piel. Los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes designados para mejorar la respuesta inmune de un paciente al cáncer, incluyendo (pero no como limitación) vacunas para cáncer. Véase Lu *y otros* (2011), que se incorpora a la presente como referencia.

VII. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para mostrar las formas de realización preferidas de la invención. Se debe apreciar por parte de las personas con experiencia en el arte que las técnicas que se exponen en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se pueden considerar como que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, las personas con experiencia en el arte deberían apreciar, a la luz de la presente exposición, que se pueden hacer muchos cambios en las formas de realización específicas que se exponen y aun así obtener un resultado parecido o similar sin alejarse de espíritu y alcance de la invención.

Métodos y materiales

Producción de óxido nítrico y viabilidad celular. Se plaquearon macrófagos de ratón RAW264.7 en placas de 96 pocillos a 30.000 células /pocillo por triplicado en RPMI1640 + 0,5% de FBS y se incubaron a 37°C con 5% de CO_2. Al día siguiente, se pretrataron las células con DMSO o droga (entre 0 y 200 nM de rango de dosis) durante 2 horas, y luego se trataron con IFNγ recombinante de ratón (R&D Systems) durante 24 horas. La concentración de óxido nítrico en el medio se determinó usando el sistema de reactivo de Griess (Promega). La viabilidad celular se determinó usando el reactivo de WST-1 (Roche). Los valores de IC_{50} se determinaron en base a la supresión de producción de óxido nítrico inducida por IFNγ normalizada por la viabilidad celular.

Ensayo reportero con luciferasa NQO1-ARE. Este ensayo permite la evaluación

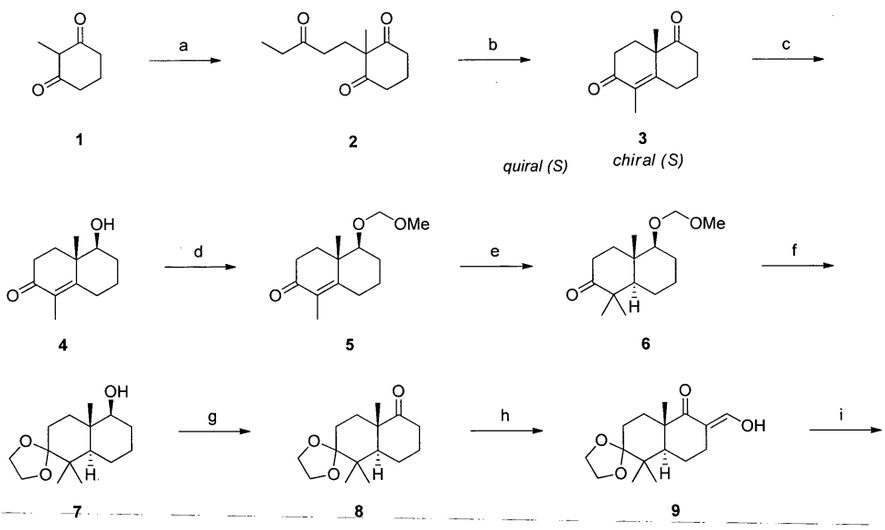
cuantitativa de la actividad endógena del factor de transcripción Nrf2 en células de mamífero en cultivo. La expresión de la *Firefly* luciferasa del plásmido reportero NQO1-ARE luciferasa se controla mediante la unión de Nrf2 a la secuencia potenciadora específica que corresponde al elemento de respuesta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

5'- CAGTCACAGTGACTCAGCAGAATCTG-3' (SEQ ID NO:1)

que abarca el NQO1-ARE humano en el vector pLuc-MCS usando los sitios de clonado HindIII/XhoI (GenScript Corp., Piscataway, NJ). El ensayo se lleva a cabo en células HuH7 mantenidas en DMEM (Invitrogen) suplementado con 10% de FBS y 100U/ml (cada uno) de penicilina y estreptomicina. Para el ensayo, se plaquean las células en placas de 96 pocillos a 17.000 células por pocillo. Veinticuatro horas más tarde, se cotransfectan las células con 50 ng cada uno de plásmido reportero NQO1-ARE y plásmido pRL-TK usando el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 (Invitrogen). El plásmido pRL-TK expresa en forma constitutiva *Renilla* luciferasa y se usa como control interno para la normalización de los niveles de transfección. Treinta horas después de la transfección, se tratan las células con compuestos (a concentraciones en el rango entre 0 y 1 µM) durante dieciocho horas. Se ensaya la actividad de *Firefly* y *Renilla* luciferasa mediante el Dual-Glo Luciferase Assay (Promega Corp., Madison, WI), la señal de luminiscencia se mide en un luminómetro L-Max II (Molecular Devices). La actividad de la *Firefly* luciferasa se normaliza a la actividad de la *Renilla*, y se calculan las veces de inducción sobre un control de vehículo (DMSO) de actividad normalizada de *Firefly*. Las veces de inducción a una concentración de 62,5 nM se usan para comparar potencias relativas de compuestos para inducir la actividad transcripcional de Nrf2. Veáse Xie T, Belinsky M, Xu Y, Jaiswal AK. *ARE- and TRE-mediated regulation of gene expression. Response to xenobiotics and antioxidants. J Biol Chem.* (1995) 270(12):6894-6900, que se incorpora a la presente como referencia.

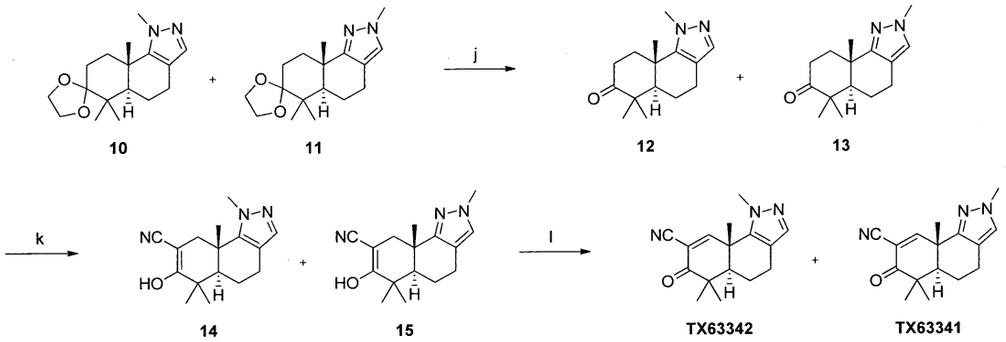
Síntesis de Ciertos Compuestos AIM Sintéticos de la presente descripción

Esquema 1(a):



Esquema 1(b):

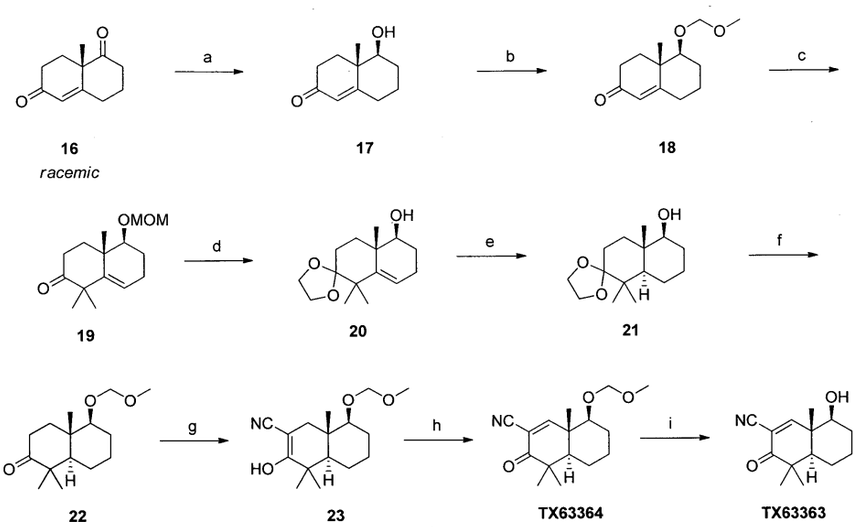
000101



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 1(a) y 1(b): (a) Etilvinilcetona, Et_3N, THF, 81%; (b) (*S*)-fenilalanina, CSA, DMF, temperatura ambiente a 70 °C, 5 d, 45%; (c) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C, 1 h, 90%; (d) MOMCl, *i*-Pr_2NEt, CH_2Cl_2, 3 d, 90%; (e) (i) Li, *t*-BuOH, NH_3, THF, reflujo, 2h (ii) MeI, THF, -78 °C, 2h, 28%; (f) Etilenglicol, 10-CSA, ciclohexano, $-H_2O$, 66%; (g) PDC, 95%; (h) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 90%; (i) $MeNHNH_2$, EtOH, 60 °C, 2 h, cuantitativo; (j) HCl 3 N(aq), MeOH temperatura ambiente, 3h, 59%; (k) (i) LDA, THF, -78 °C, 45 min; (ii) TsCN, -78 °C, 45 min, 77%; (l) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 12 h, 23% **TX63342**; 9% **TX63341**.

Esquema 2:

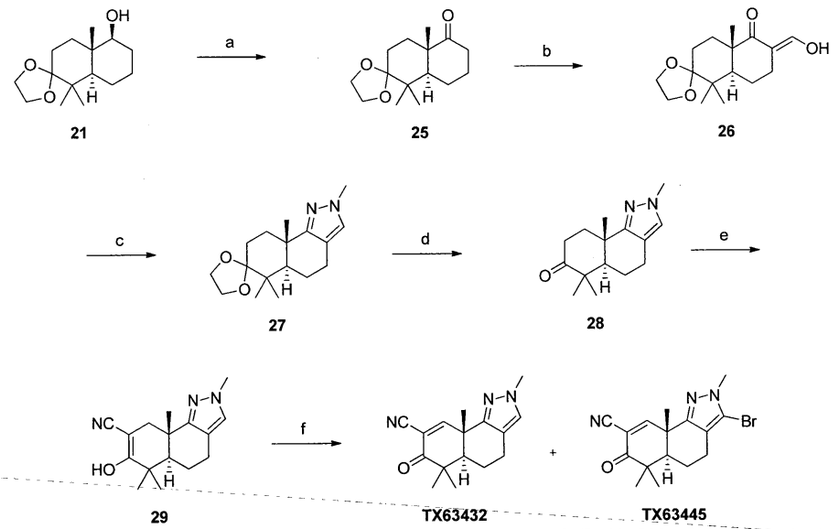
000102



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 2: (a) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C, 92%; (b) MOM-Cl, *i*-Pr_2NEt temperatura ambiente, 78%; (c) KO*t*-Bu, *t*-BuOH, MeI, 43%; (d) Etilenglicol, *p*-TsOH•H_2O, tolueno, –H_2O, 99%; (e) H_2, Pd/C 10%, EtOH, 99%; (f) MOM-Cl, *i*-Pr_2NEt temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (g) (i) LDA, THF, -78 °C, 30 min; (ii) TsCN, -78 °C, 30 min, 66%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 3 h, 0 °C; (ii) piridina, 60 °C, 4 h, 86%; (i) HCl 3 N (aq), THF temperatura ambiente, 2 d, 68%.

Esquema 3:

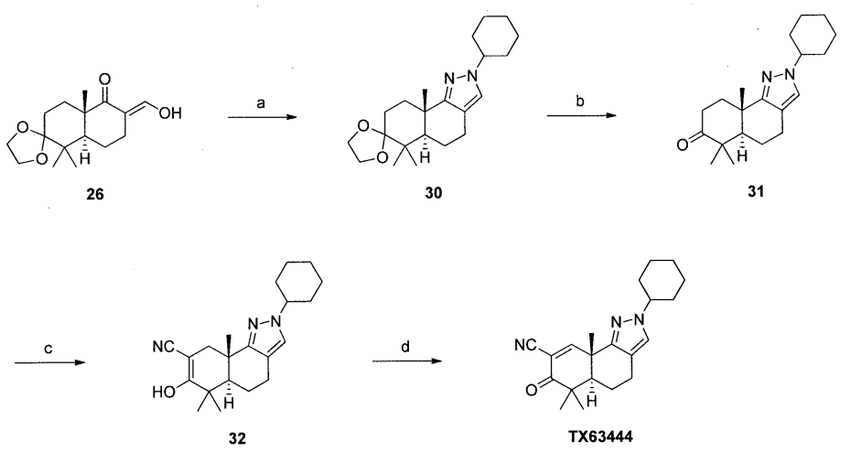
000103



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 3: (a) PDC, 93% de rendimiento; (b) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, cuantitativo; (c) $MeNHNH_2$, EtOH, 60 °C, 2 h, 97%; (d) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 3 h, 86%; (e) (i) LDA, THF, -78 °C, 45 min; (ii) TsCN, -78 °C, 45 min, 44%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, 0 °C; (ii) piridina, 55 °C, **TX63432**: 29%, **TX63445**: 4%.

Esquema 4:

000104



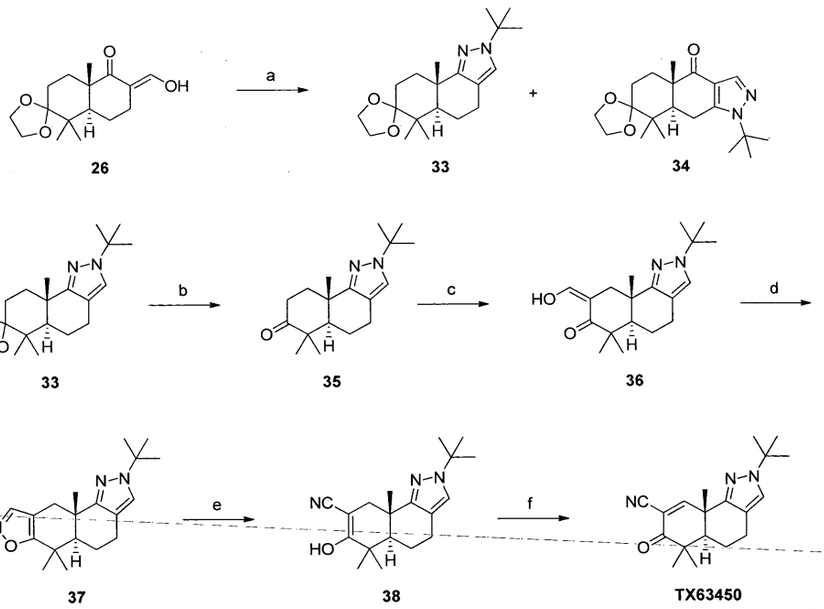
26 **30** **31**

32 **TX63444**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 4: (a) Ciclohexilhidrazina-HCl, Et_3N, EtOH, 15 min, 36%; (b) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 3 h, 98% de rendimiento; (c) LDA, TsCN, THF, -78 °C, 1,5 h, 46% de rendimiento; (d) (i)1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 16 h, 59% de rendimiento.

Esquema 5:

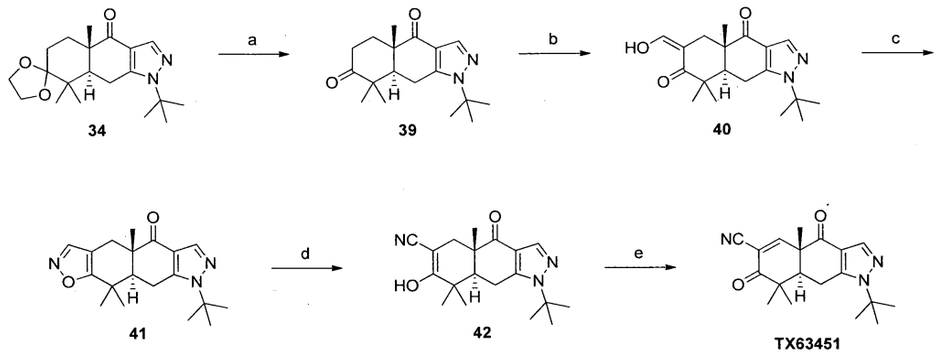
000105



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 5: (a) t-BuNHNH2-HCl, Et_3N, EtOH, reflujo, 5 h; temperatura ambiente, 12 h, 35% compuesto **36**; 36% compuesto **37**; (b) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 90%; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, cuantitativo; (e) NaOMe, 55 °C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 59%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, duración (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 56%.

000106

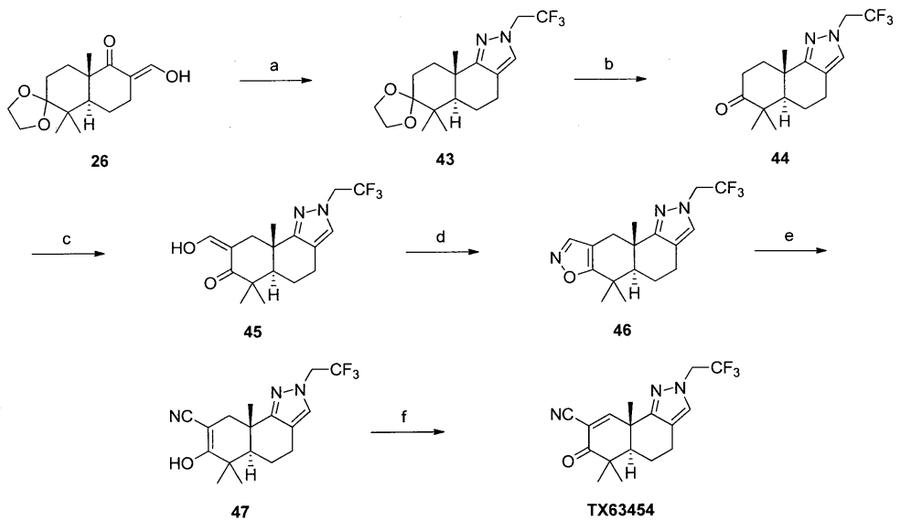
Esquema 6:



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 6: (a) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, 86%; (b) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 83%; (c) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, cuantitativo; (d) NaOMe, 55 °C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 80%; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, tiempo; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 67%.

Esquema 7:

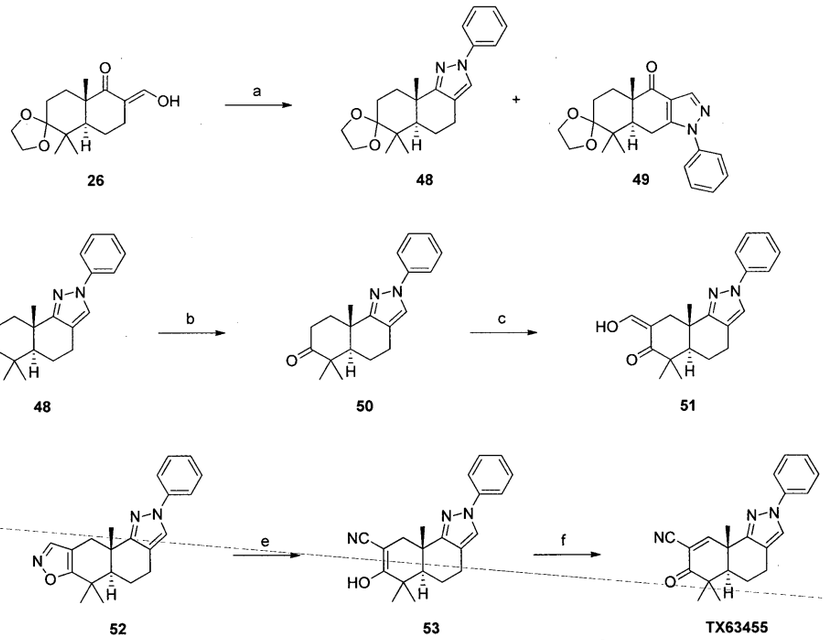
000107



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 7: (a) (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina, EtOH, 60 °C, 2 h, 70% (b) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 96%; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 93%; (e) NaOMe, 50 °C, 6 h, 52%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 54%.

Esquema 8:

000108

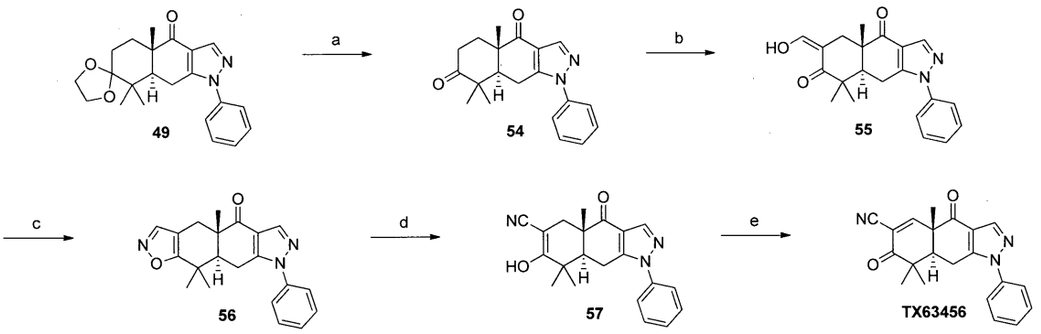


Reactivos y condiciones referentes al Esquema 8: (a) Fenilhidrazina-HCl, NaOAc-$3H_2O$, EtOH, 70 °C, 12 h, 35% compuesto **51**; 51% compuesto **52**; (b) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, 92%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 97%; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 91%; (e) NaOMe, 55 °C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 80%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, tiempo; (ii) piridina, 50 °C,

000109

12 h, 3%.

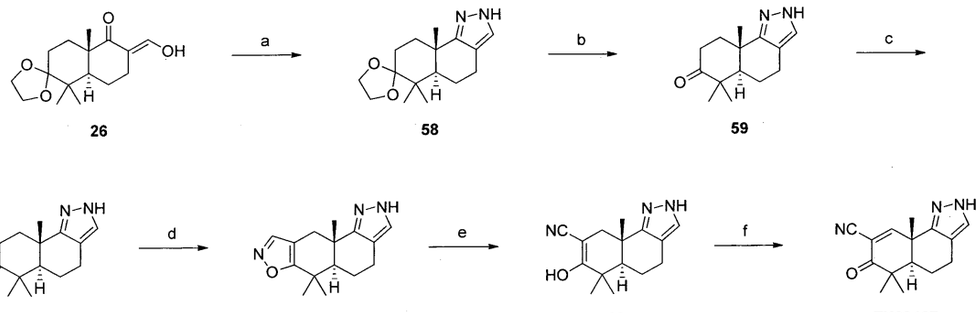
Esquema 9:



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 9: (a) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, 92%; (b) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 95%; (c) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 76%; (d) NaOMe, 55 °C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 79%; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, tiempo; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 24%.

Esquema 10:

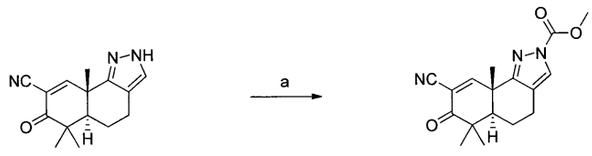
000110



26 **58** **59** **60** **61** **62** **TX63467**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 10: (a) hidrazina, EtOH, r.t, 1 h; 60 °C, 1 h, 82%; (b) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 99%; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 97%; (e) NaOMe, 55 °C, 5,5 h; temperatura ambiente, 12 h, 83%; (f) (i) DDQ, benceno, reflujo,4,5 h, 43%.

Esquema 11:

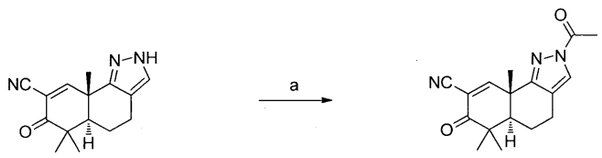


TX63467 **TX63462**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 11: (a) AcCl, $NaHCO_3$ (aq), THF, 0 °C, 1 h, 16%.

Esquema 12:

000111

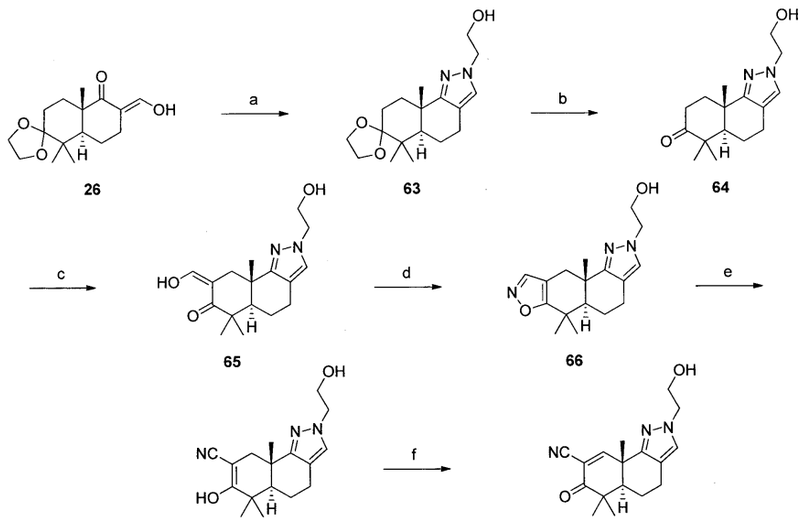


TX63467 **TX63463**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 12: (a) AcCl, $NaHCO_3$ (aq), THF, 0 °C, 1 h, 24%.

Esquema 13:

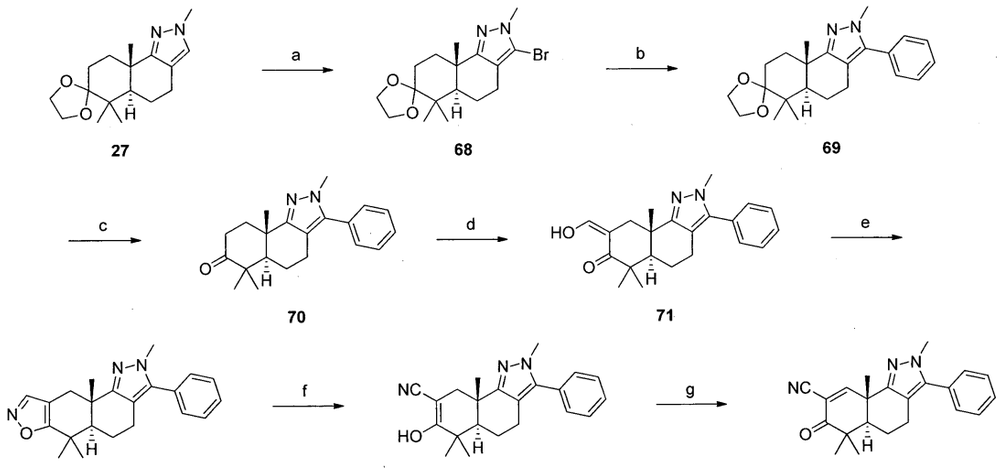
000112



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 13: (a) 2-hidraziniletanol, EtOH, 60 °C, 2 h, 93% (b) HCl 3N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, 62%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 91%; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, cuantitativo; (e) NaOMe, 50 °C, 6 h, cuantitativo; (f) (i) bromuro perbromuro de piridinio, dioxano temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 5%.

Esquema 14:

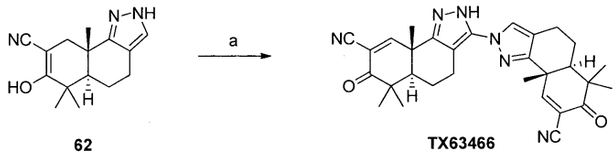
000113



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 14: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 3 h, 54% (b) ácido fenilborónico, $Pd(OAc)_2$, Ph_3P, K_3PO_4, DME, 85 °C, 9 h, 53%; (c) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 92%; (e) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 96%; (f) NaOMe, 50 °C, 6 h, 75%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 69%.

Esquema 15:

000114

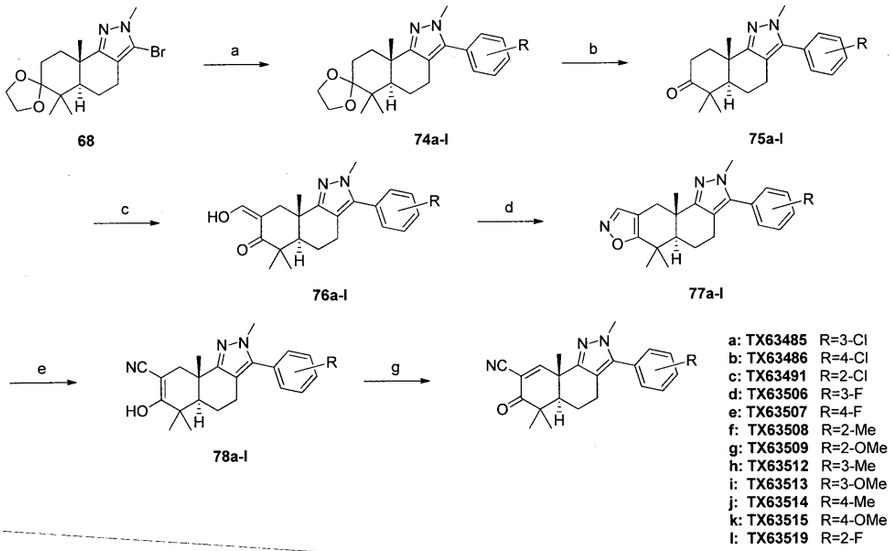


62 **TX63466**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 15 (a) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 6%.

Esquema 16:

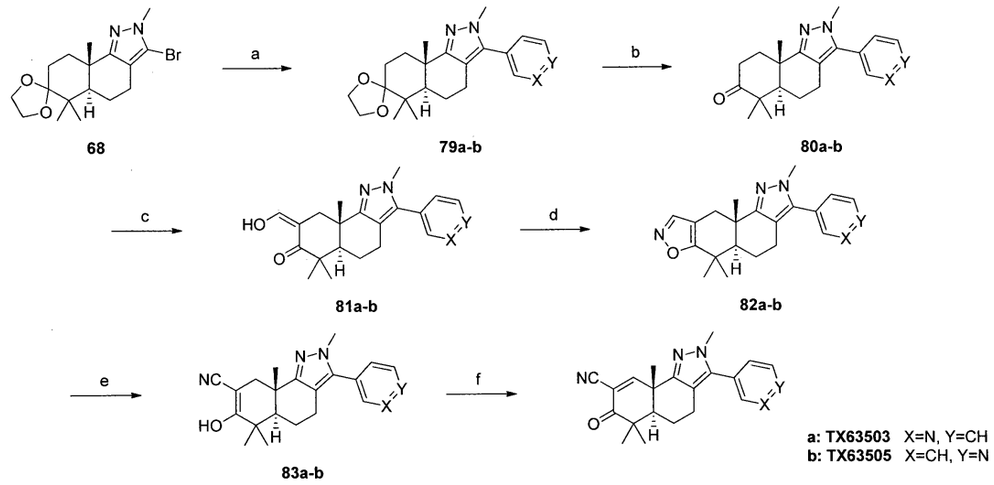
000115



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 16: (a) ácido arilborónico; $Pd(OAc)_2$, Ph_3P, K_3PO_4, DME, 85 °C, 9 h, rendimientos; (b) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, rendimientos; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, rendimientos; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, rendimientos; (e) NaOMe, 50 °C, 6 h, rendimientos; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, rendimientos.

Esquema 17:

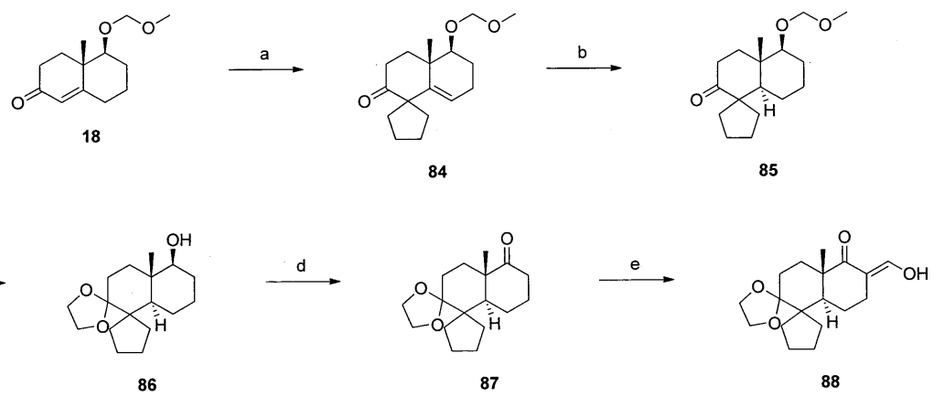
000116



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 17: (a) ácido 3- o 4-piridinilborónico, $Pd(OAc)_2$, Ph_3P, K_3PO_4, DME, 85 °C, 9 h, **83a**: 26%, **83b**: 49%; (b) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, **84a**: 97%, **84b**: cuantitativo; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, **85a**: cuantitativo, **85b**: cuantitativo; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, **86a**: cuantitativo, **86b**: cuantitativo; (e) NaOMe, 50 °C, 6 h, **87a**: cuantitativo, **87b**: cuantitativo; (f) (i) Br_2 , DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, **TX63503**: 31%, **TX63505**: 27%.

Esquema 18(a):

000117

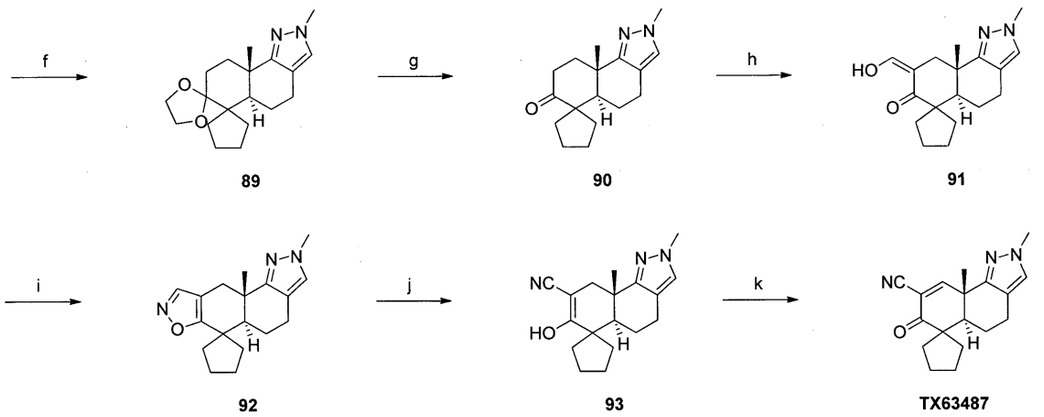


18 **84** **85**

86 **87** **88**

Esquema 18(b):

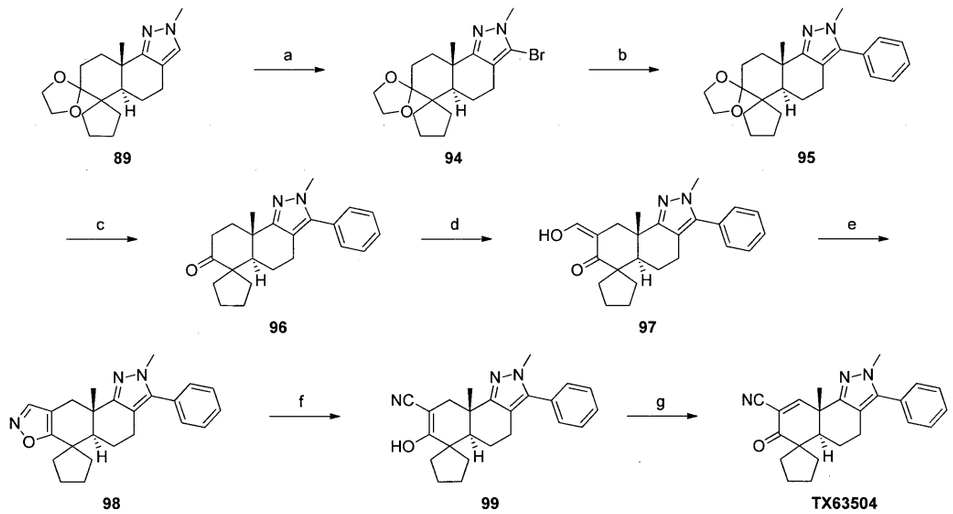
000118



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 18(a) & (b): (a) KO*t*-Bu, *t*-BuOH, 1,4-dibromobutano, 45 °C, 78%; (b) H_2, 20% $Pd(OH)_2$, EtOH, 31%; (c) Etilenglicol, *p*-TsOH•H_2O, tolueno, –H_2O, cuantitativo; (d) PDC, 45 °C, 73%; (e) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 99%; (f) $MeNHNH_2$, EtOH, temperatura ambiente → 60 °C, 75%; (g) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (h) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (i) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 96%; (j) NaOMe, 50 °C, 6 h, cuantitativo; (k) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 38%.

Esquema 19:

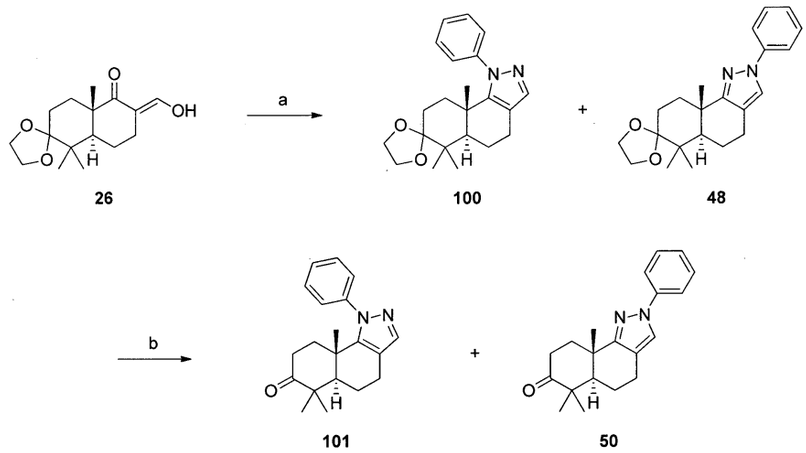
000119



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 19: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 2 h, 62%; (b) ácido fenilborónico, $Pd(OAc)_2$, Ph_3P, K_3PO_4, DME, 85 °C, 12 h, 73%; (c) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 47%; (e) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, cuantitativo; (f) NaOMe, 50 °C, 6 h, cuantitativo; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 37%.

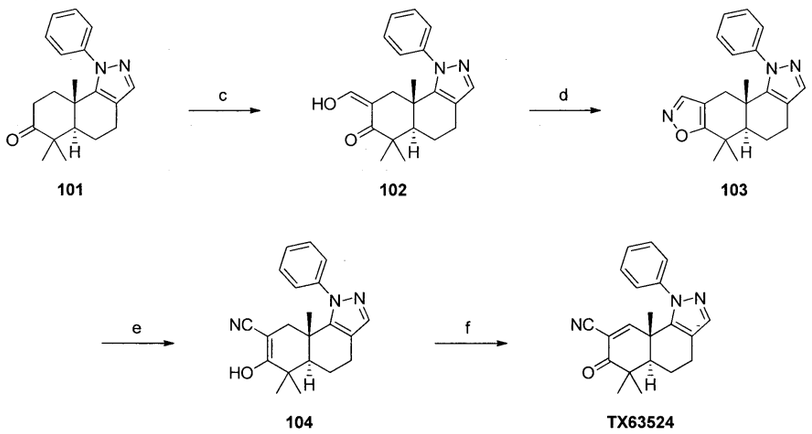
Esquema 20(a):

000120



Esquema 20(b):

000121



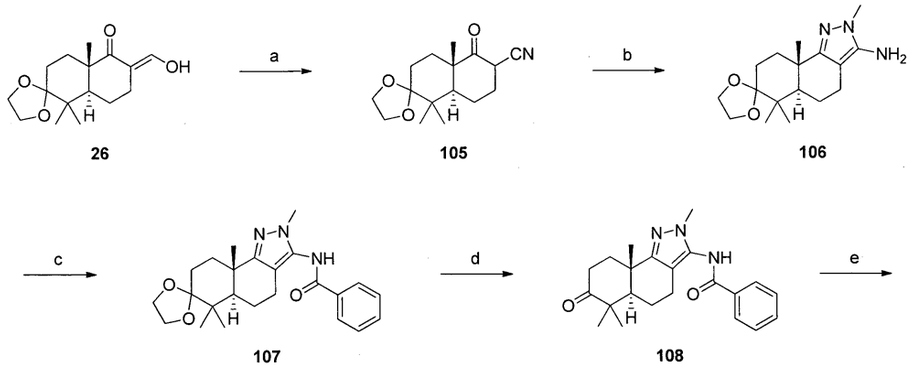
101 **102** **103**

104 **TX63524**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 20: (a) (i) fenilhidrazina, tolueno, 75 °C; (ii) $TsOH \cdot H_2O$, tolueno, 80 °C, 3 d; (b) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, **50**: 17%, **101**: 52%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 89%; (e) NaOMe, 55 °C, 6 h temperatura ambiente, 12 h, 89%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 30 min; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 28%.

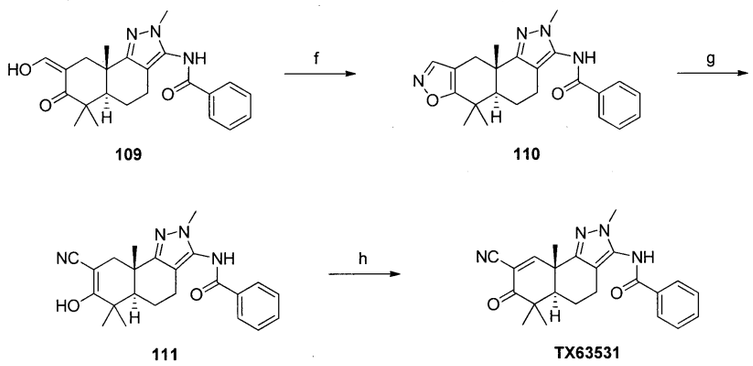
Esquema 21(a):

000122



Esquema 21(b):

000123



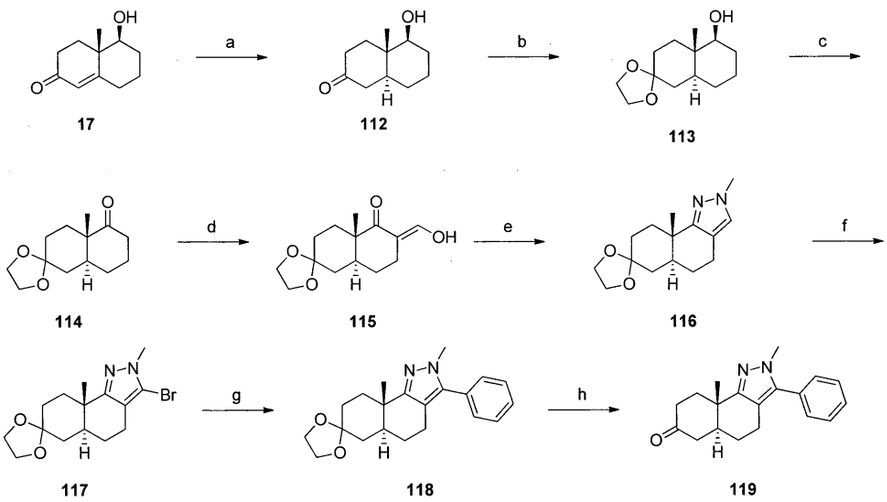
109 **110**

111 **TX63531**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 21(a) y (b): (a) (i) NH_2OH-HCl, TEA, EtOH, H_2O temperatura ambiente, 16 h; (ii) NaOMe, MeOH, THF, temperatura ambiente; (b) $MeNHNH_2$, $EtOH_{,}$, reflujo, 16 hr; (c) PhCOCl, TEA, EtOAc; (d) HCl 3 N (aq), THF, temperatura ambiente; (e) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16 hr; (f) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h; (g) NaOMe, 50 °C, 6 h, (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h.

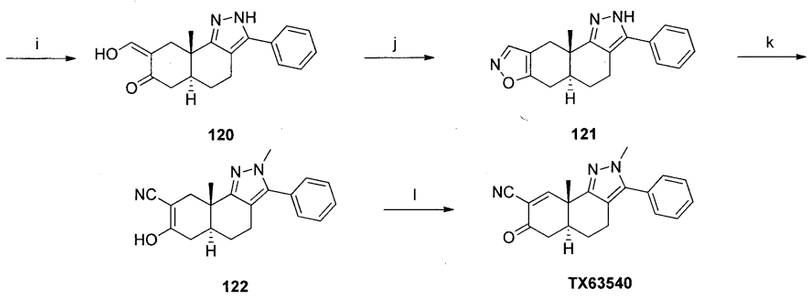
Esquema 22(a):

000124



Esquema 22(b):

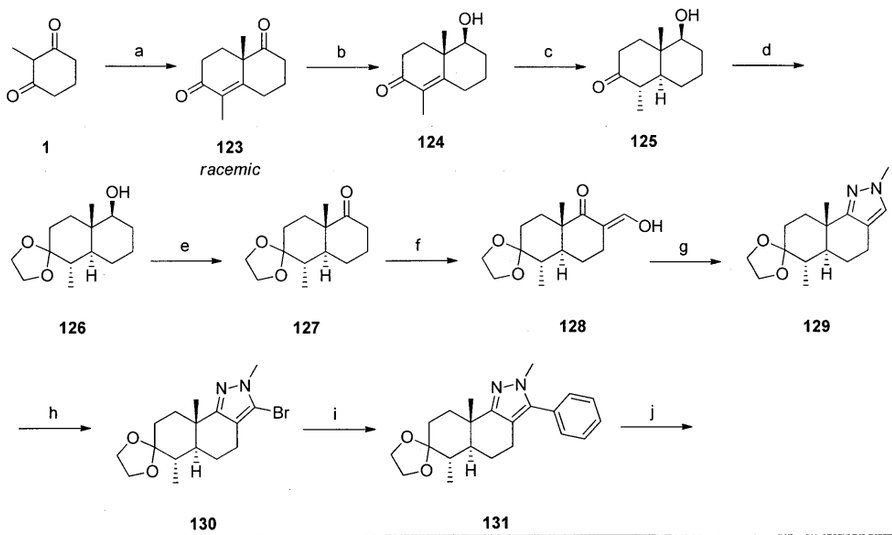
000125



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 22 (a) & (b): (a) Li, NH_3, -78 °C, 45 min, 23%; (b) Etilenglicol, *p*-TsOH•H_2O, benceno, H_2O, 75%; (c) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, 2 d temperatura ambiente, 90%; (d) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 96%; (e) $MeNHNH_2$, EtOH, 60 °C, 2 h, 85%; (f) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 3 h, 64%; (g) ácido fenilborónico, PPh_4, $Pd(OAc)_2$, K_3PO_4, DME, 85 °C, 16 h, 53%; (h) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, 91%; (i) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 96%; (j) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, cuantitativo; (k) NaOMe, 50 °C, 6 h, cuantitativo; (l) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 28%.

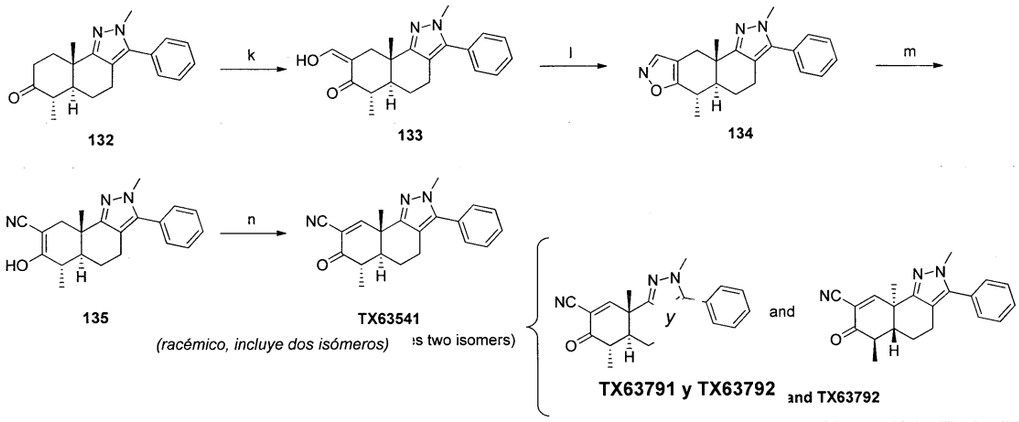
Esquema 23(a):

000126



Esquema 23(b):

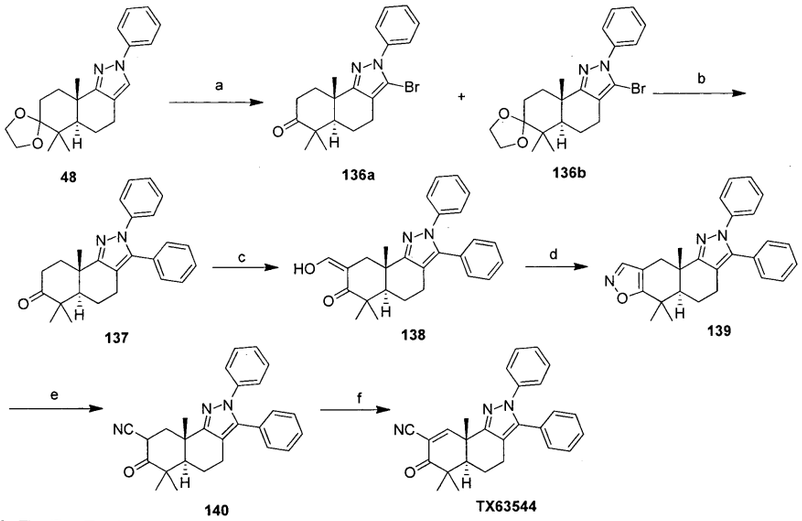
000127



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 23(a) y (b): (a) (i) Etilvinilcetona, Et_3N, MeCN temperatura ambiente, 12 h; (ii) pirrolidina, benceno, $-H_2O$, 48 h, 41%; (b) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C, 45 min, 56%; (c) Li, NH_3, -78 °C, 45 min, 28%; (d) etilenglicol, *p*-TsOH•H_2O, benceno, $-H_2O$, 62%; (e) PDC, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, 2 d temperatura ambiente, 92%; (f) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (g) $MeNHNH_2$, EtOH, 60 °C, 2 h, 79%; (h) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 3 h, 74%; (i) ácido fenilborónico, PPh_4, $Pd(OAc)_2$, K_3PO_4, DME, 85 °C, 16 h, 63%; (j) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (k) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 95%; (l) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, cuantitativo; (m) NaOMe, 50 °C, 6 h, cuantitativo; (n) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 33%.

. **Esquema 24:**

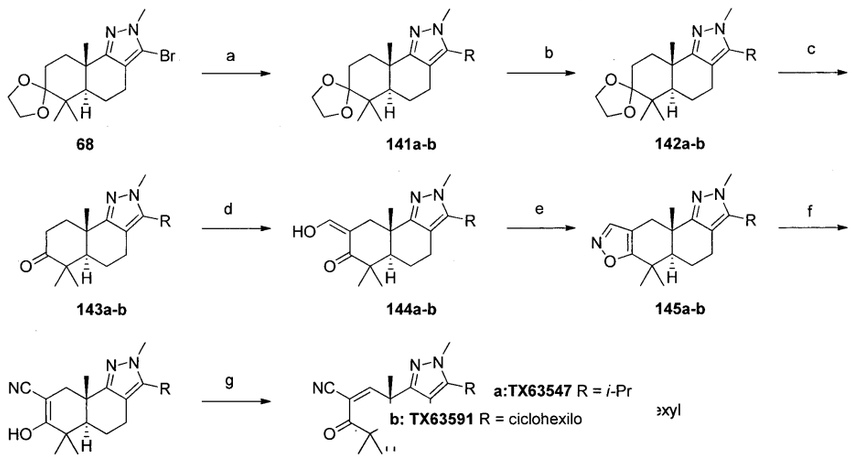
000128



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 24: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 3 h; (b) (i) ácido fenilborónico, $Pd(OAc)_2$, Ph_3P, K_3PO_4, DME, 85 °C, 9 h; (ii) HCl (aq), MeOH; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 94%; (e) NaOMe, 50 °C, 6 h, 94%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 52%.

Esquema 25:

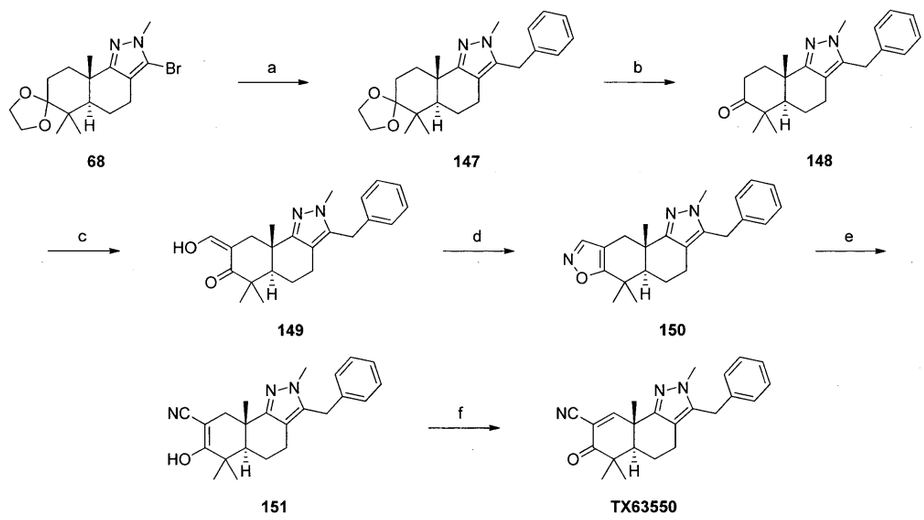
000129



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 25: (a) isopropenilpinacolboronato, Pd(II), 16 h, **141a**: 41%, **141b**: 40%; (b) H_2, Pd/C 10%, **142a**: 99%, **141b**: 93%; (c) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, **142a**: 99%, **141b**: 93%; (d) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, **144a**: cuantitativo, **144b**: cuantitativo; (e) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, **145a**: cuantitativo, **145b**: 87%; (f) NaOMe, 50 °C, 6 h, **146a**: 99% **141b**: 97%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, **TX63547**: 15% **TX63591**: 13%.

Esquema 26:

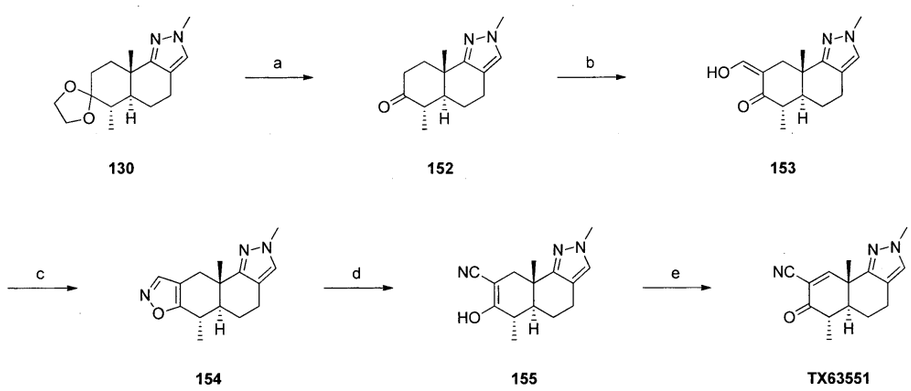
000130



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 26: (a) pinacoléster de ácido bencilborónico, $Pd(dppf)Cl_2$, K_2CO_3, dioxano, 100 °C, 16 h, 47%; (b) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 16 h, 90%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 97%; (e) NaOMe, 50 °C, 6 h, 32%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 36%.

Esquema 27:

000131



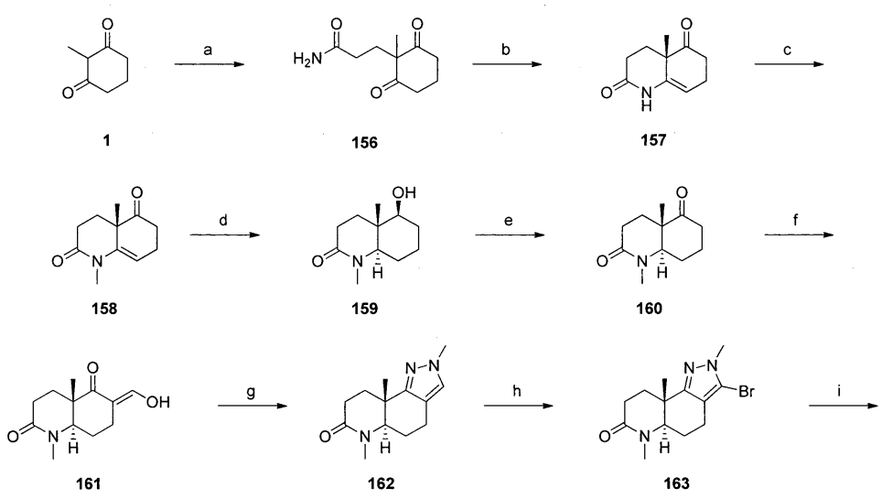
130 **152** **153**

154 **155** **TX63551**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 27: (a) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (b) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 99%; (c) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 98%; (d) NaOMe, 50 °C, 6 h, cuantitativo; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 38%.

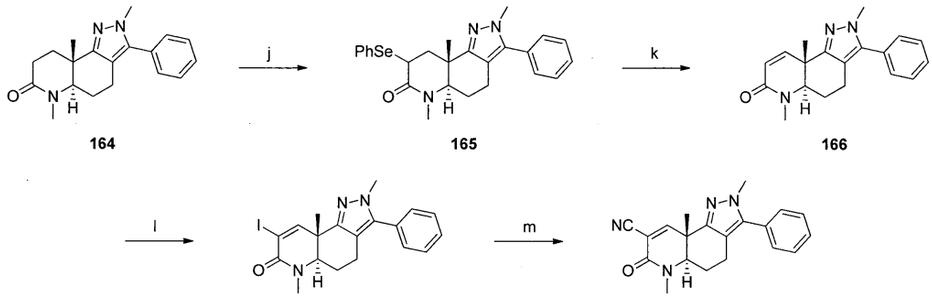
Esquema 28(a):

000132



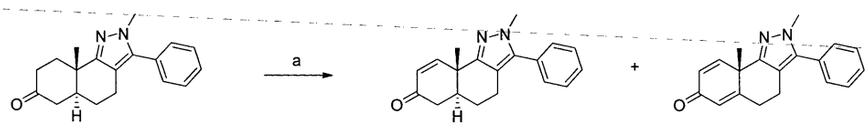
Esquema 28(b):

000133



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 28(a) & (b): (a) Acrilamida, Et_3N, 85 °C, 16 h, 96% ; (b) AcOH, 160 °C (microondas), 1 h, 73%; (c) NaH, MeI, DMF, THF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h, 68%; (d) H_2, PtO_2, AcOH, H_2O temperatura ambiente, 16 h; (e) TPAP, NMO, filtros moleculares de 4 Å, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 1 h, 79% 2 pasos; (f) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 3 h; (g) $MeNHNH_2$, EtOH, 60 °C, 3 h, 93% 2 pasos; (h) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 5 h, 49%; (i) ácido fenilborónico, $Pd(OAc)_2$, Ph_3P, K_3PO_4, DME, 110 °C (microondas), 2,5 h, 95%; (j) (i) LDA, THF, -78 °C, 30 min; (ii) PhSeCl, -78 °C, 1 h, 45%; (k) H_2O_2, EtOAc, THF temperatura ambiente, 30 min, 90%; (l) I_2, piridina, CCl_4, temperatura ambiente a 65 °C, 41 h, 60%; (m) $Zn(CN)_2$, $Pd(Ph_3P)_4$, DMF, 80 °C, 20 min, 89%.

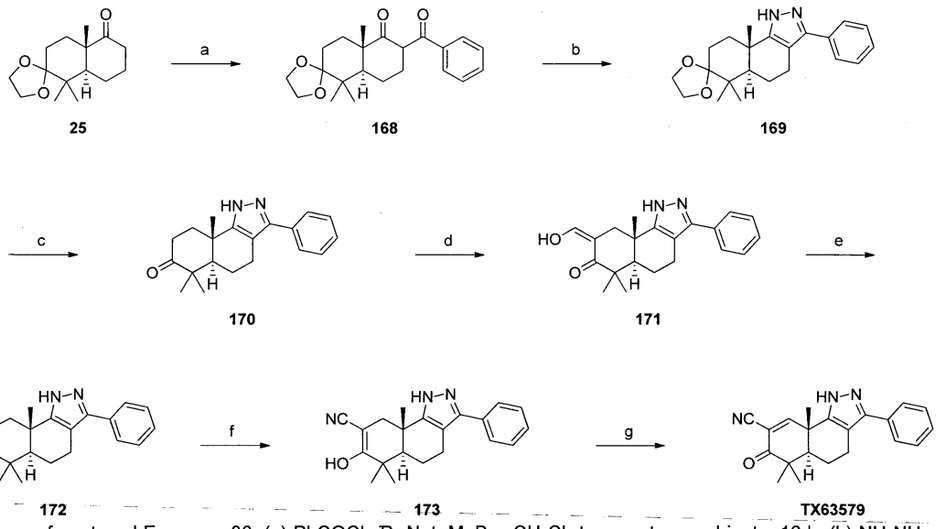
Esquema 29:



000134

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 29: (a) IBX.

Esquema 30:

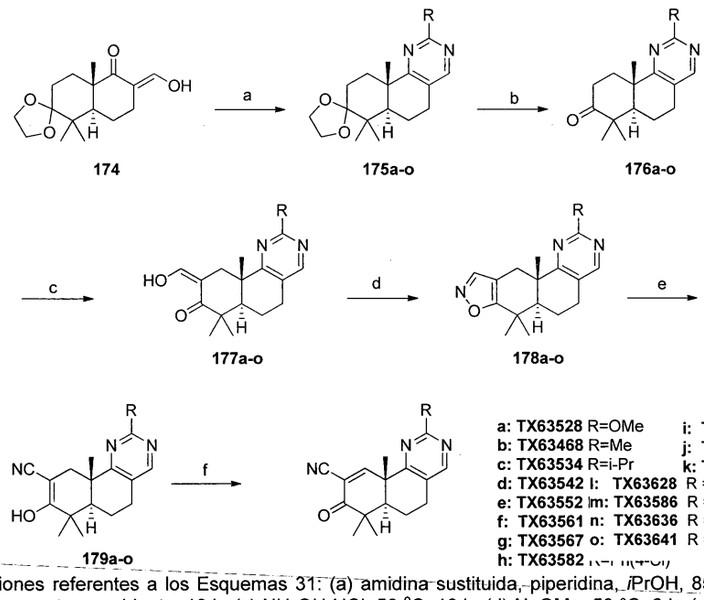


25 **168** **169** **170** **171** **172** **173** **TX63579**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 30: (a) PhCOCl, *i*Pr_2Net, $MgBr_2$, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 16 h; (b) NH_2NH_2, EtOH, 63 °C, 1 h, 38% 2 pasos; (c) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 16 h, cuantitativo; (d) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, 84%; (e) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, 84%; (f) NaOMe, 50 °C, 6 h, cuantitativo; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 28%.

Esquema 31:

000135

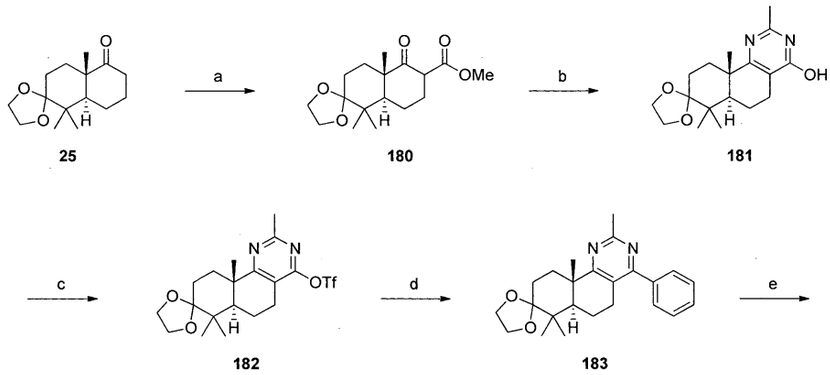


a: TX63528 R=OMe
b: TX63468 R=Me
c: TX63534 R=i-Pr
d: TX63542 **l: TX63628** R = 4-tiazol(2-Me)
e: TX63552 **m: TX63586** R = 3-piridilo
f: TX63561 **n: TX63636** R = 4-piridilo
g: TX63567 **o: TX63641** R = 2-piridilo
h: TX63582
i: TX63612 R=Ph(2-Cl)
j: TX63583 R=Ph(3-Me)
k: TX63590 R=Ph(4-OMe)

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 31: (a) amidina sustituida, piperidina, *i*PrOH, 85°C, tubo sellado, 2 d; (b) HCl 3 N (aq); (b) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16 h; (c) NH_2OH-HCl, 50 °C, 16 h; (d) NaOMe, 50 °C, 6 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 h.

Esquema 32(a):

000136

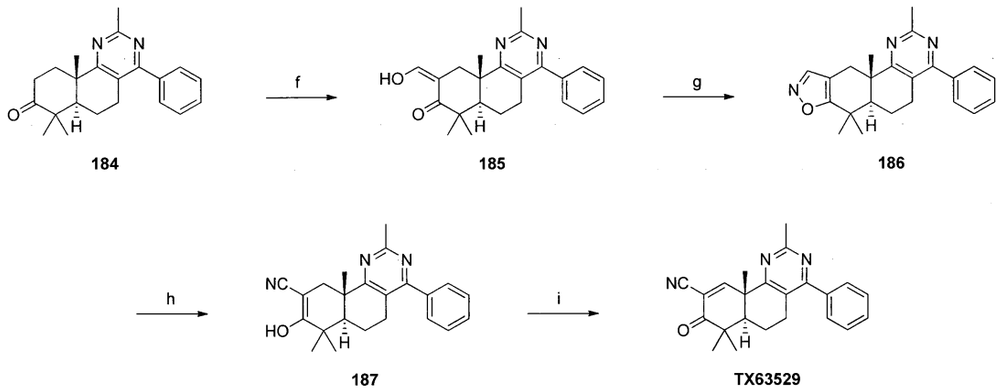


25 **180** **181**

182 **183**

Esquema 32(b):

000137



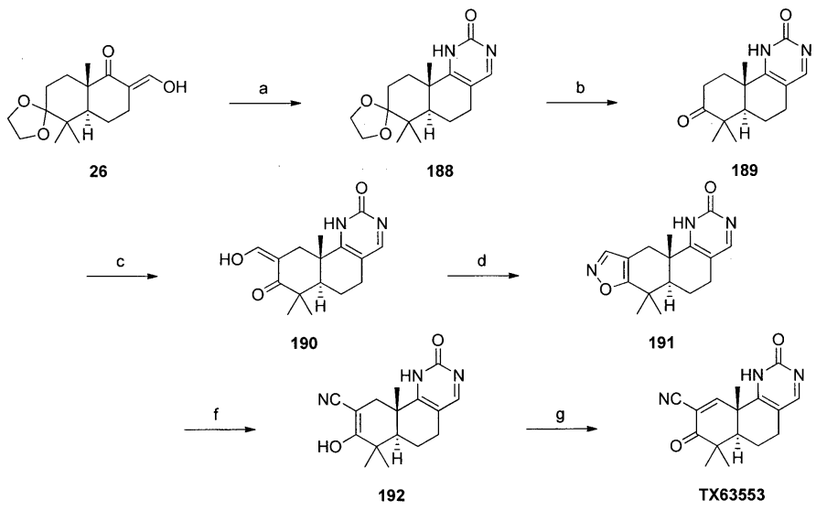
184 **185** **186**

187 **TX63529**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 32: (a) $(MeO)_2CO$, NaH, THF, reflujo, 3 h, 87%; (b) acetamidina-HCl, piperidina, *i*-PrOH, reflujo, 2 d, 62%; (c) Tf_2O, Et_3N, $CHCl_3$, 0 °C, 2 h, 83%; (d) ácido fenilborónico, PPh_4, $Pd(OAc)_2$, K_3PO_4, DME, 85 °C, 16 h, 83%; (e) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (f) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 12 h, cuantitativo; (g) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h, cuantitativo; (h) NaOMe, 50 °C, 6 h, cuantitativo; (i) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 67%.

Esquema 33:

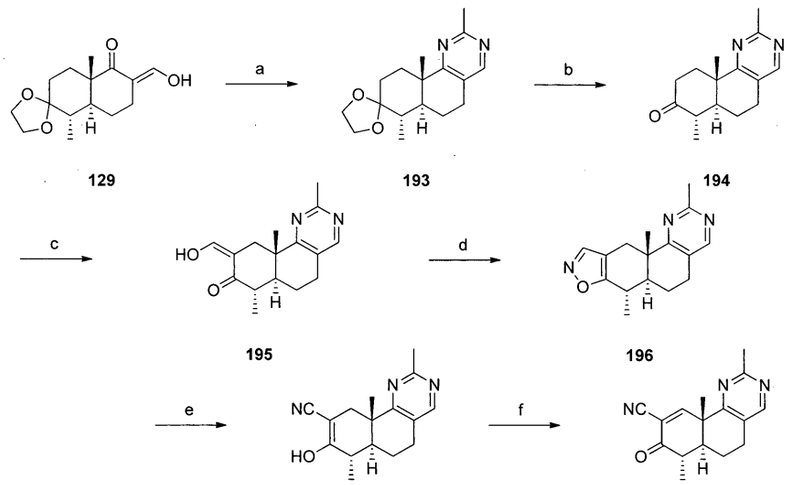
000138



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 33: (a) (i) urea, dioxano, reflujo, 3 d; (ii) MeOH, NaOMe, reflujo, 3 d; (b) HCl 1 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 12 h, 71% 2 pasos; (c) HCO_2Et, NaOMe, temperatura ambiente a 50 °C, 49%; (c) NH_2OH-HCl, 50 °C, 12 h; (d) NaOMe, 50 °C, 6 h, 15% 2 pasos; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 12 h, 31%.

Esquema 34:

000139



129 **193** **194**

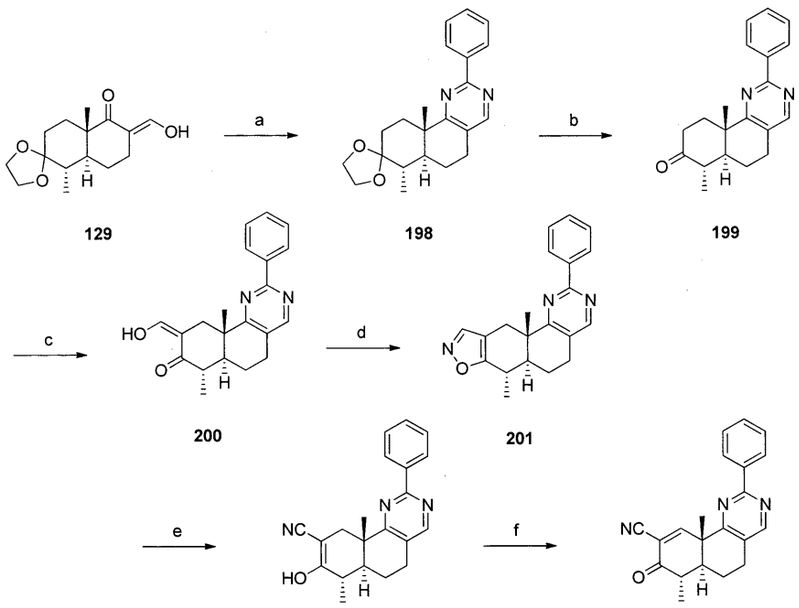
195 **196**

197 **TX63554**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 35: (a) acetamidina-HCl, piperidina, *i*-PrOH, reflujo, 2 d, 48%; (b) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 16 h, 94%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16 h, 90%; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 16 h, 98%; (e) NaOMe temperatura ambiente, 48 h, 80%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 h, 51%.

Esquema 35:

000140



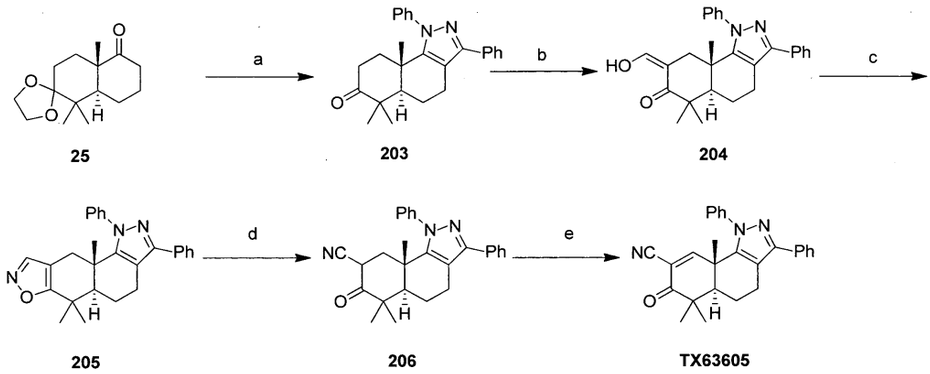
TX63569

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 35: (a) acetamidina-HCl, piperidina, *i*-PrOH, 85 °C, 4 d, 60%; (b) HCl 3 N (aq), MeOH temperatura ambiente, 16 h, 95%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16 h, 91%; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 16 h, 89%; (e) NaOMe

OB0141

temperatura ambiente, 16 h, cuantitativo; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 h, 36%.

Esquema 36:



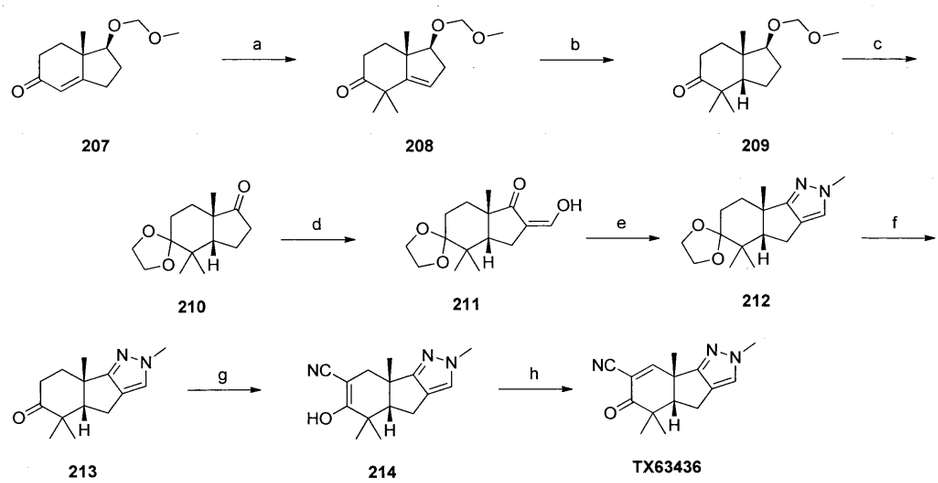
25 **203** **204**

205 **206** **TX63605**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 36: (a) (i) BzCl, $MgBr_2$-Et_2O, DIPEA, DCM, 16 hr; (ii) $PhNHNH_2$, EtOH, 80°C, 16 hr; (b) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16 h; (c) NH_2OH-HCl, 50 °C, 16 h; (d) NaOMe, MeOH, THF temperatura ambiente, 16 h; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 h, 36%.

Esquema 37:

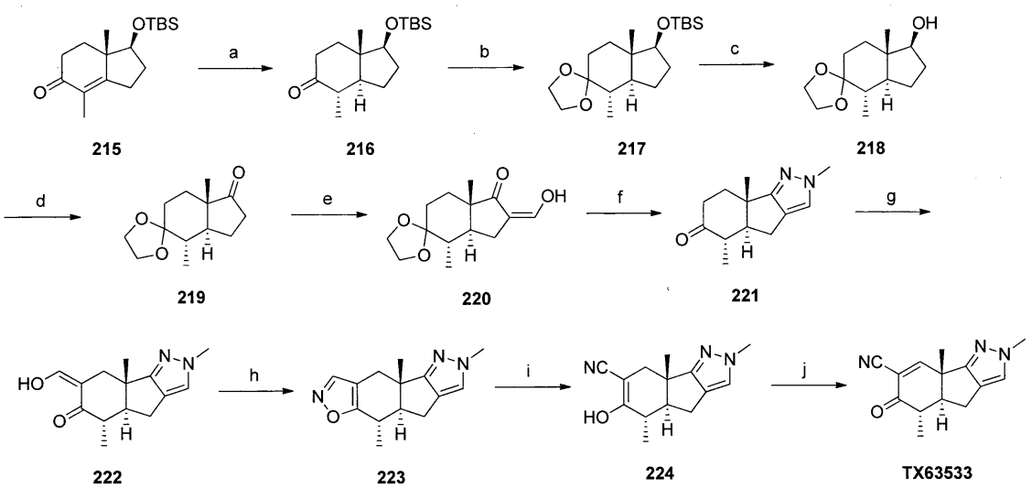
000142



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 37(a) & (b): (a) KO*t*-Bu, *t*-BuOH, MeI, 55%; (b) H_2, Pd/C 10%, EtOAc, 12 h, 99%; (c) (i) etilenglicol, *p*-TsOH•H_2O, tolueno, –H_2O; (ii) PDC, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 22 h, 73%; (d) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 1 h, cuantitativo; (e) $MeNHNH_2$, EtOH, 65 °C, 4 h, 27%; (f) HCl 1 N(aq), THF temperatura ambiente, 24 h, 90%; (g) (i) LDA, THF, -78 °C, 30 min; (ii) TsCN, -78 °C, 30 min, 80%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 12 h, 46%.

Esquema 38:

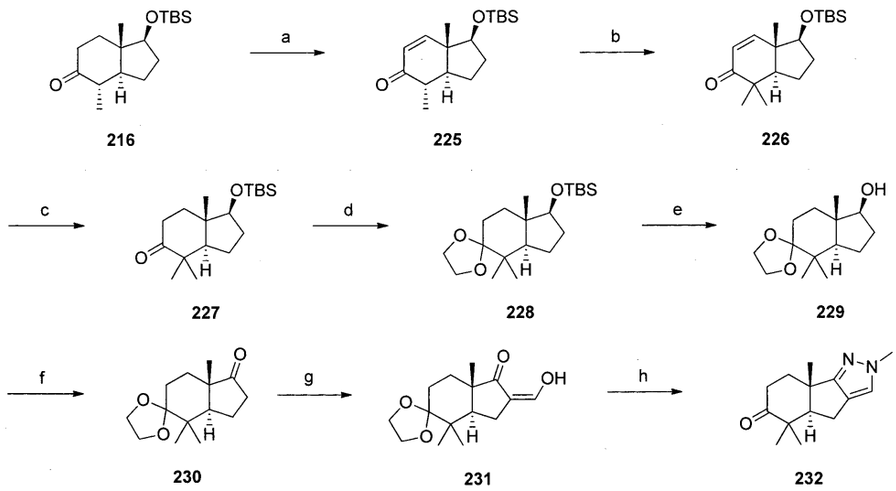
000143



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 38: (i) H_2, Pd/C 10%, THF, 0 °C a temperatura ambiente, 4 d; (ii) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 12 h, 42%; (b) etilenglicol, *p*-TsOH•H_2O, tolueno, H_2O, 100%; (c) TBAF•H_2O, THF temperatura ambiente, 3 d, 94%; (d) PDC, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 12 h, 100%; (e) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h, 100%; (f) (i) $MeNHNH_2$, EtOH, 65 °C, 12 h, 83%; (ii) HCl 1 N(aq), THF temperatura ambiente, 3 d, 83%; (g) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h, 100%; (h) NH_2OH-HCl, 60 °C, 12 h, 100%; (i) NaOMe, 50 °C, 6 h, 100%; (j) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 2 h, 20%.

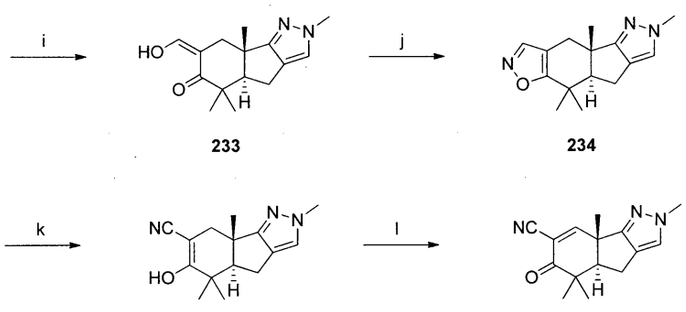
Esquema 39(a):

000174



Esquema 39(b):

000145



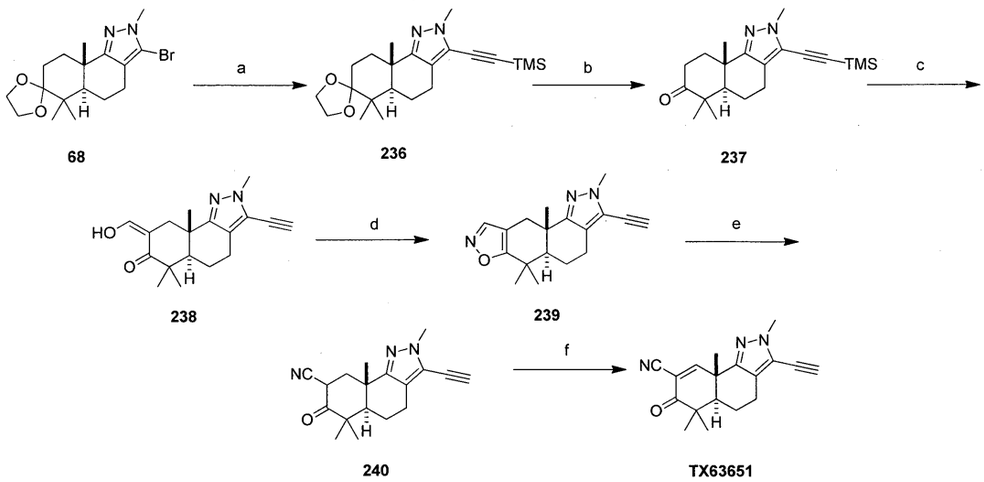
233 **234**

235 **TX63559**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 39(a) & (b): (a) (i) hexametildisilazano, NaI, TMSCl, MeCN temperatura ambiente, 12 h; (ii) $Pd(OAc)_2$, MeCN temperatura ambiente, 12 h, 79%; (b) (i) KHMDS, THF, 0 °C, 30 min; (ii) MeI, 0 °C, 30 min, 81%; (c) H_2, Pd/C 10%, THF temperatura ambiente, 3 h, 99%; (d) metiletildioxolano, etilenglicol, *p*-TsOH, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 2 d, 99%; (e) TBAF, THF temperatura ambiente, 4 d, 89%; (f) PDC, CH_2Cl_2 temperatura ambiente, 12 h, 90%; (g) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h, cuantitativo; (h) (i) $MeNHNH_2$, EtOH, 65 °C, 12 h; (ii) HCl 1 N(aq), THF temperatura ambiente, 2 d, 76%; (i) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h, 96%; (j) NH_2OH-HCl, 60 °C, 12 h, 91%; (k) NaOMe, 50 °C, 6 h, 71%; (l) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 5 h, 71%.

Esquema 40:

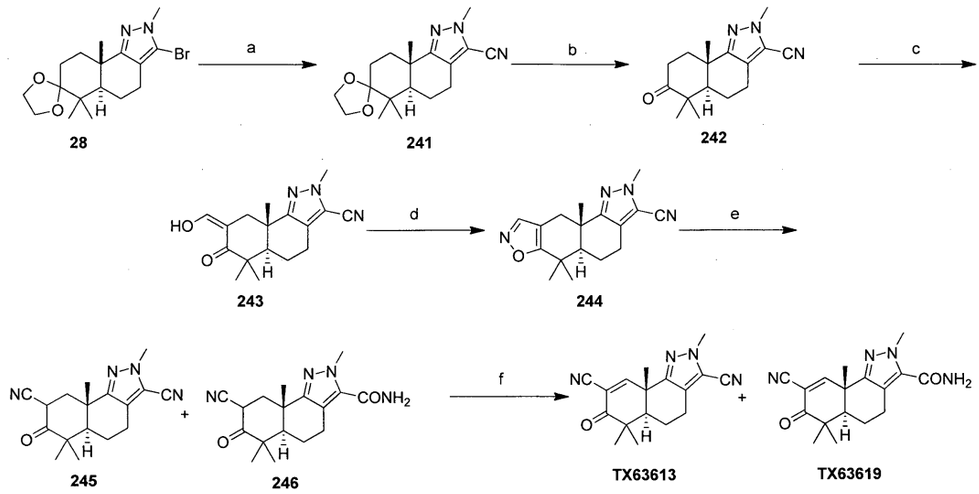
000146



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 40: (a) TMS-acetileno, CuI, TEA, dioxano, 80°C, 16 hr, 3%; (b) HCl(aq), THF, 3day, 98%; (c) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h, cuantitativo; (d) NH_2OH-HCl, 60 °C, 12 h, cuantitativo; (e) NaOMe, 50 °C, 6 h, 50%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 5 h, 55%.

Esquema 41:

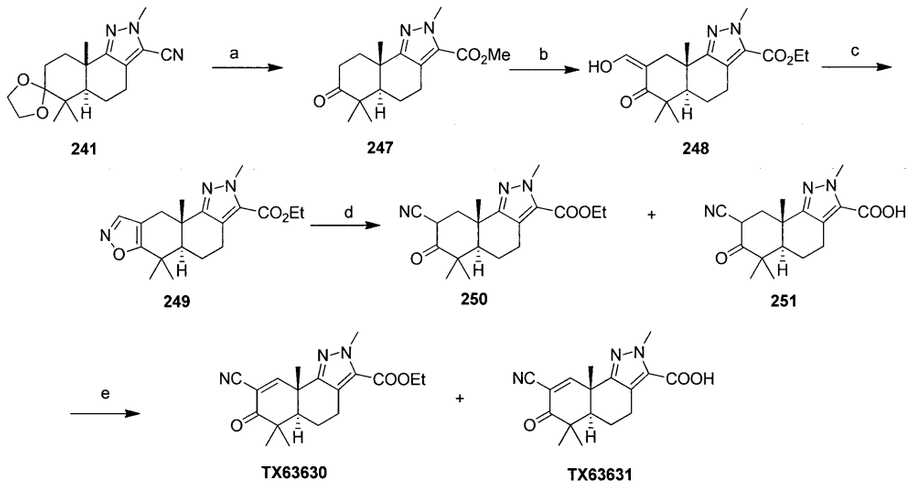
000147



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 41: (a) $Zn(CN)_2$, dppf, $NaCO_3$, $Pb(OAc)_2$, DMAc, 120°C, 16 hr, 80%; (b) HCl(aq), MeOH, 16hr, 96%; (c) HCO_2Et, NaOMe, 0 °C a temperatura ambiente, 16h, cuantitativo; (d) NH_2OH-HCl, 50 °C, 16 h, cuantitativo; (e) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 6 h, 100% como mezcla; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 h, **TX63613**: 39%, **TX63619**: 8%.

Esquema 42:

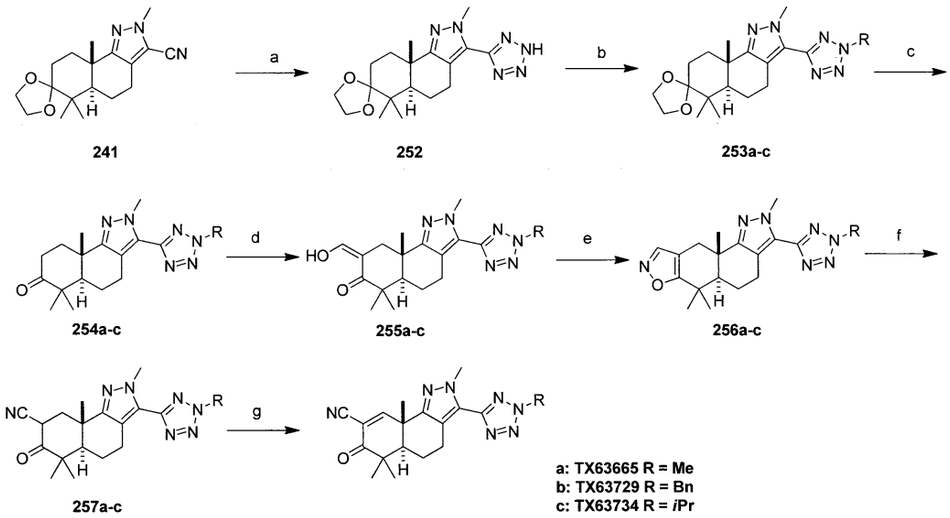
000178



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 42: (a) HCl, MeOH, 60°C, 16 hr, cuantitativo; (b) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h, cuantitativo; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 h, cuantitativo; (d) NaOEt, THF, MeOH, 50 °C, 6 h, 100% como mezcla; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 h; **TX63630**: 37%, **TX63631**: 13%.

Esquema 43:

000149

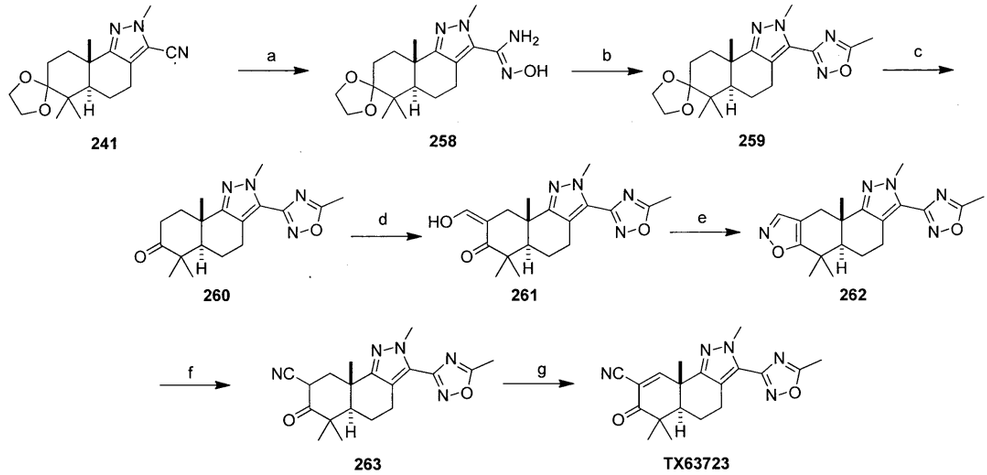


a: TX63665 R = Me
b: TX63729 R = Bn
c: TX63734 R = *i*Pr

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 43: (a) $TMSN_3$, Bu_2SnO, Tolueno, 110°C; (b) RX, K_2CO_3, DMF; (c) HCl, THF; (d) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, THF, H_2O, 50 °C; ((f) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 16hr.

Esquema 44:

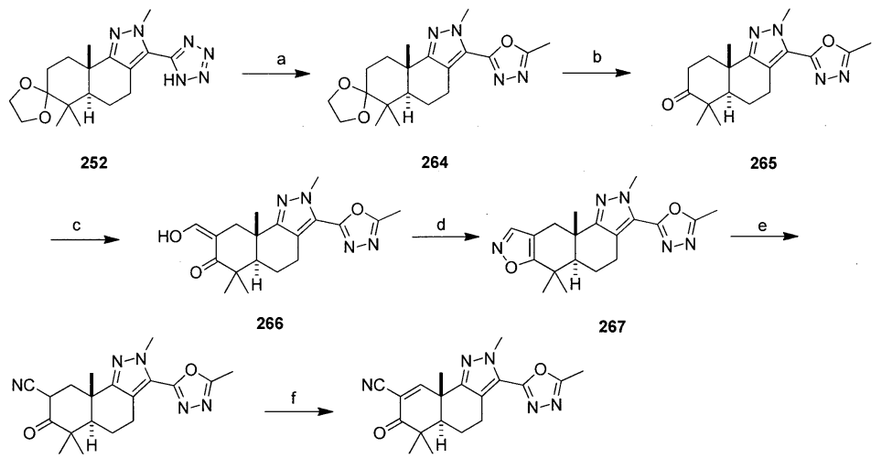
000150



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 44: (a) NH_2OH, EtOH, 50°C, 16 hr; (b) Dimetilacetal de dimetilacetamida, dioxano, 60°C, 2h, 96%; (c) HCl, THF, 2 días, cuantitativo; (d) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h, cuantitativo; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, THF, H_2O, 50 °C, 16 h, 77%; ((f) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 3 Hr, 98%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 4 hr, 78%.

Esquema 45:

000151



252 **264** **265**

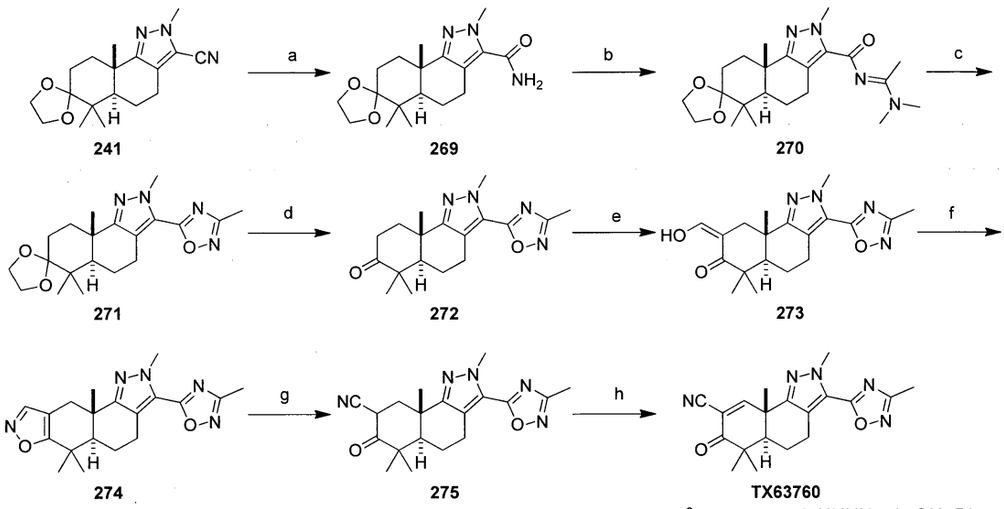
266 **267**

268 **TX63735**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 45: (a) Ac_2O, Piridina, 110°C, 3 hr; (b) HCl(aq), THF, 2 días, 34%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h, 99%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, THF, H_2O, 50 °C, 16 h, 28%; ((e) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 3 Hr, 100%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 4 hr, 60%.

Esquema 46:

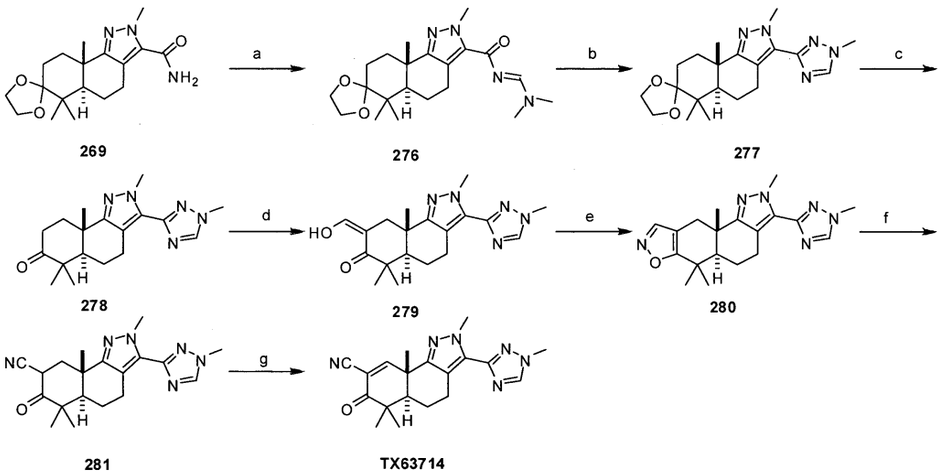
000152



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 46: (a) Dimetilformamida dimetilacetal, 80°C, 16h; (b) $MeNHNH_2$, AcOH, Dioxano, 80°C, 2 hr; (c) HCl (aq), THF, cuantitativo; (d) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16h, 97%; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 50 °C a temperatura ambiente, 16 h, 79%; (f) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 3 Hr, 77%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 4 hr, 84%.

Esquema 47:

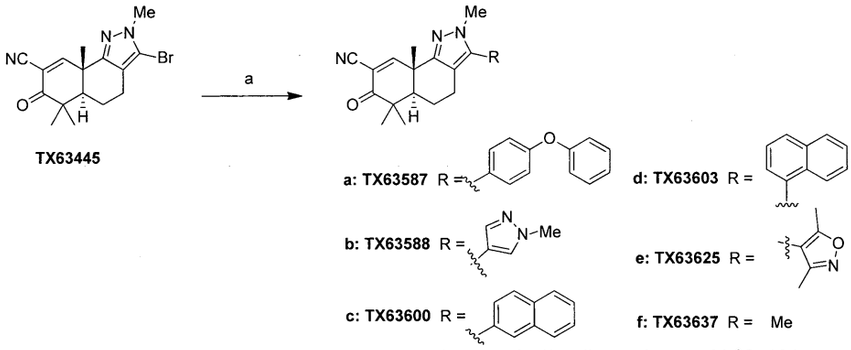
000153



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 47: (a) KOH, EtOH, H_2O, 3 días, cuantitativo; (b) Dimetilacetal de dimetilacetamida, dioxano, 80°C, 2h; (c) NH_2OH-HCl, TEA, AcOH, Dioxano, 80°C, 3 hr, 58%; (d) HCl (aq), THF, cuantitativo; (e) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16h, 97%; (f) NH_2OH-HCl, EtOH, THF, H_2O, 50 °C, 16 h, 94%; (g) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 3 Hr, 79%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 6 hr, 71%

Esquema 48:

000154



TX63445

a: TX63587 R =

b: TX63588 R =

c: TX63600 R =

d: TX63603 R =

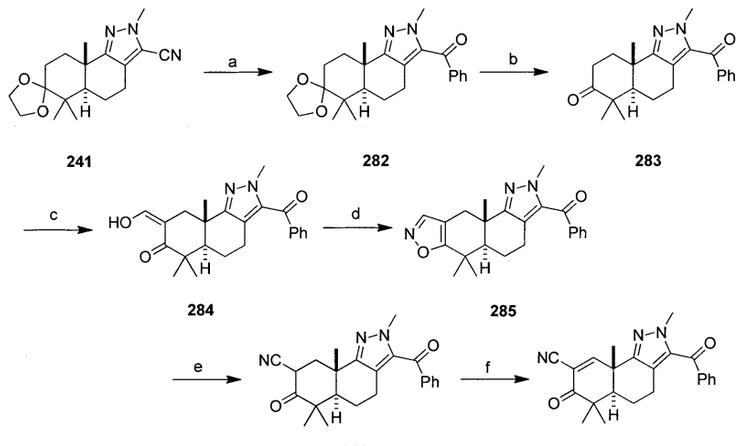
e: TX63625 R =

f: TX63637 R = Me

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 48: (a) R-B(OH)$_2$, K3PO4, Pd(PPh3)4, dimetoxietano, 80 °C, 16 hr.

Esquema 49:

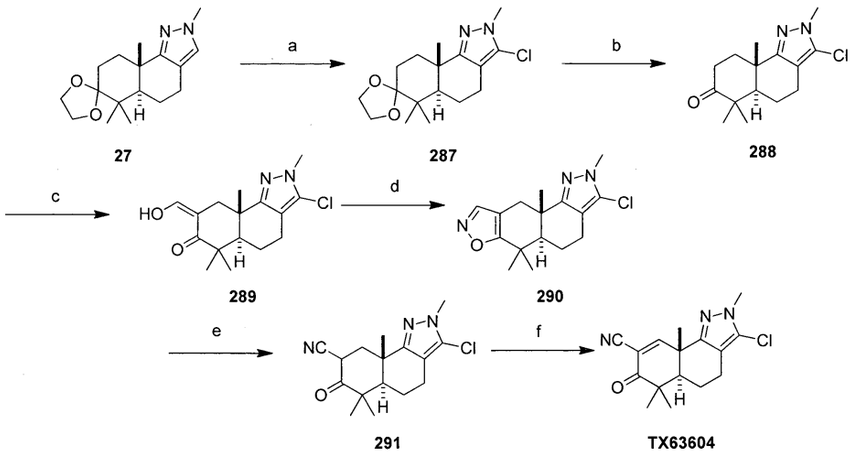
000155



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 49: (a) PhMgBr, THF, 0 °C a temperatura ambiente, 16 hr; (b) HCl (aq), THF temperatura ambiente, 16 hr luego 60 °C, 4Hr, 93%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h, 97%; (d) NH_2OH-HCl, TEA, AcOH, Dioxano, 50°C, 4 hr, 98%; (e) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 16 Hr, 83%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 90%

Esquema 50:

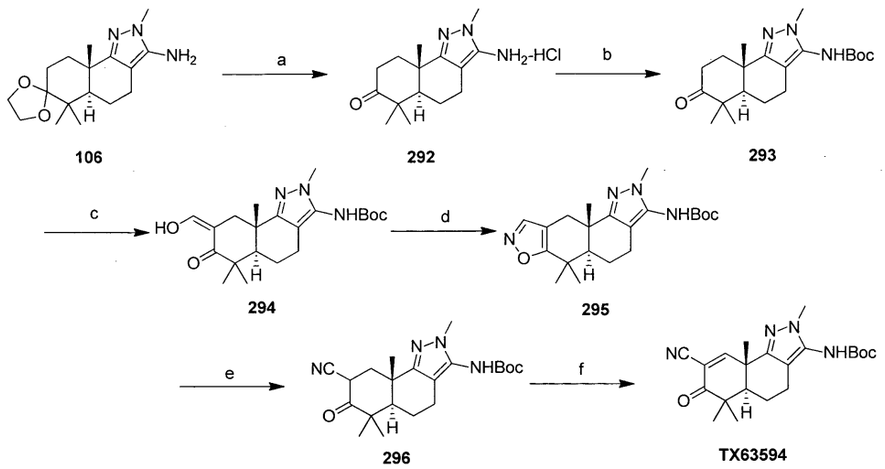
000156



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 50: (a) NCS, DCM temperatura ambiente, 4 día; (b) HCl (aq), THF temperatura ambiente, 3 hr, 76%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h, 91%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, H2O, 50°C, 16 hr, 50%; (e) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 16 Hr; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 60%.

Esquema 51:

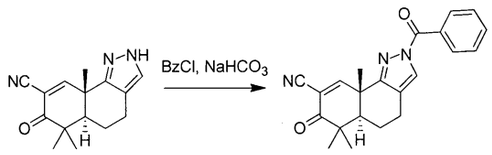
000157



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 51: (a) HCl (aq), THF temperatura ambiente, 3 hr; (b) $(Boc)_2O$, DMAP, TEA, dioxano, H_2O temperatura ambiente, 16 hr, (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h; (d) NH_2OH-HCl, TEA, EtOH, H2O, Py-Ts, 50°C, 4 hr; (e) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 16 Hr, 78%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 12,5%.

Esquema 52:

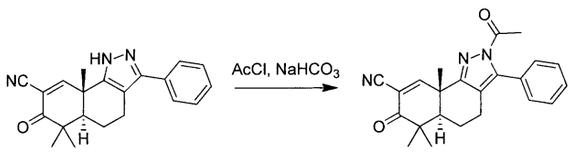
000153



TX63467 **TX63642**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 52: (a) BzCl, $NaHCO_3$ (aq), THF, 0 °C, 47%.

Esquema 53:

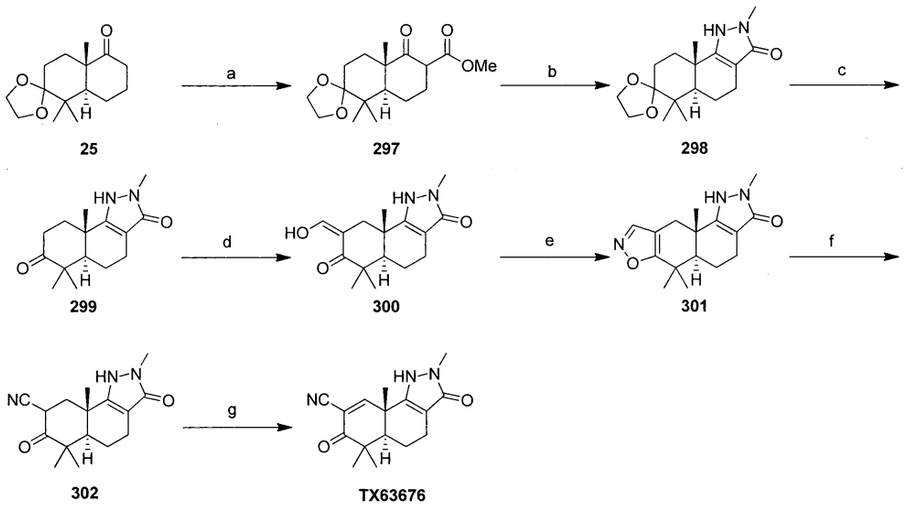


TX63579 **TX63611**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 53: (a) BzCl, $NaHCO_3$ (aq), THF, 0 °C, 47%.

Esquema 54:

000159



25 **297** **298**

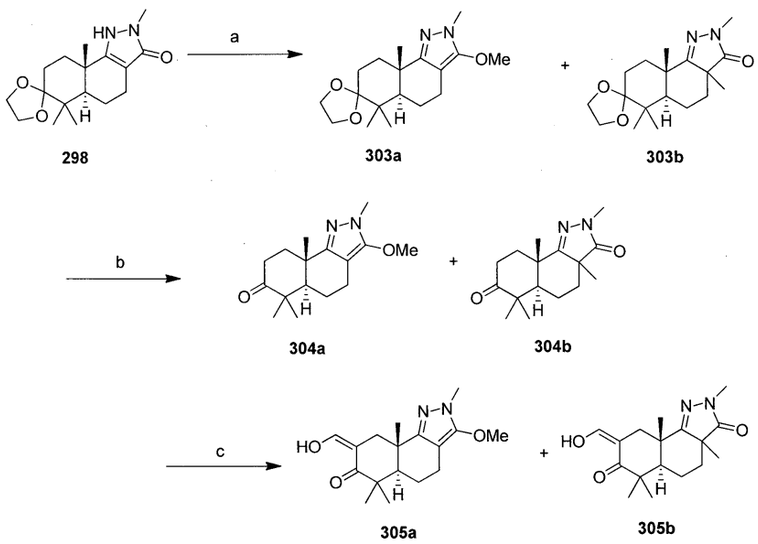
299 **300** **301**

302 **TX63676**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 54: (a) $(MeO)_2CO$, NaH, THF, reflujo, 3 hr, 87%; (b) $MeNHNH_2$, EtOH, 60°C, 16 hr, (c) HCl (aq), MeOH, 16 hr, 100%; (d) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h, 100%; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 hr, 100%; (f) NaOMe, MeOH, 50 °C, 9 Hr, 99%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 9%.

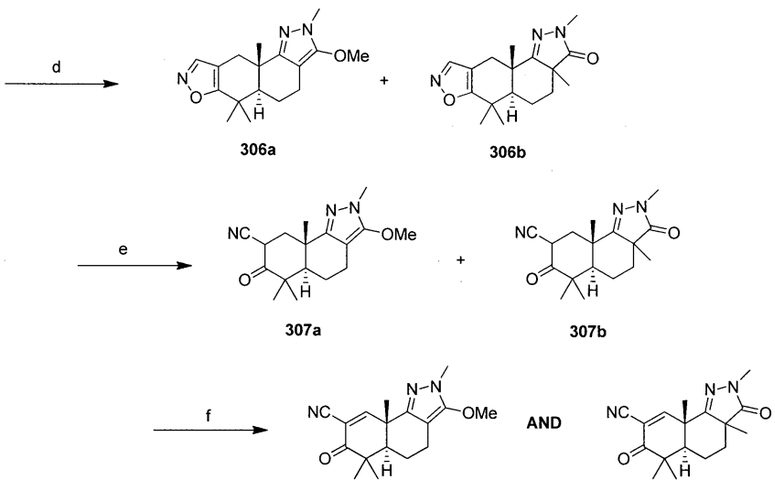
Esquema 55a:

000150



Esquema 55b:

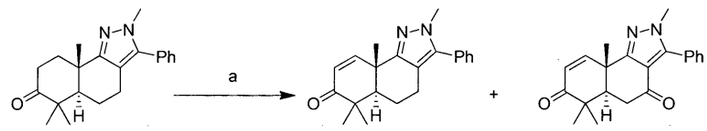
000181



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 55(a) y (b): (a) MeI, K_2CO_3, DMF. 16 hr, 64%; (b) HCl (aq), MeOH, 16 hr, 100%; (c) HCO_2Et, NaOMe temperatura ambiente, 16h, 100%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50°C, 16 hr, 100%; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C, 6 Hr, 100%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 15%.

Esquema 56:

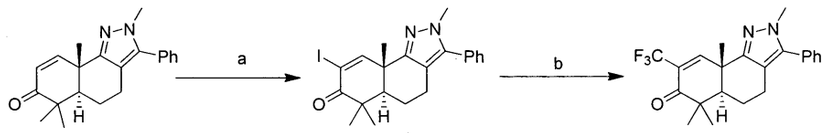
000162



70 **308** **TX63804**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 56: (a) IBX, DMF, 65 °C, 6 hr, **308**: 60%, **TX63804**: 3%.

Esquema 57:

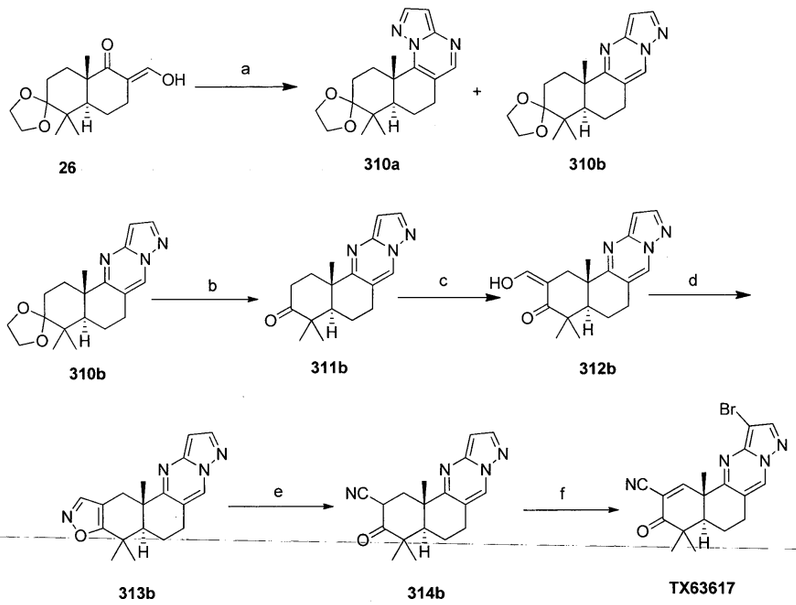


308 **309** **TX63803**

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 57: (a) I_2, THF, Piridina, 60 °C, 16 hr, 100%; (b) $FSO_2CF_2CO_2Me$, CuI, HMPA, DMF, 70 °C, 6 hr, 63%.

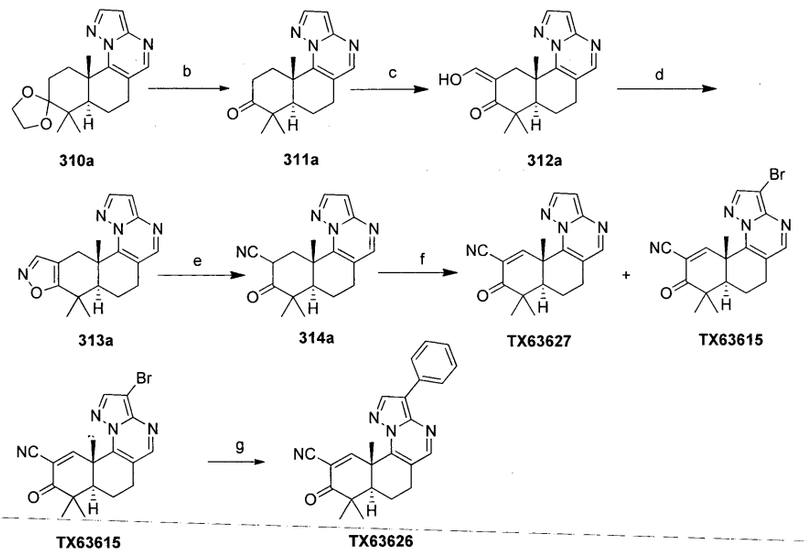
Esquema 58(a):

000163



Esquema 58(b):

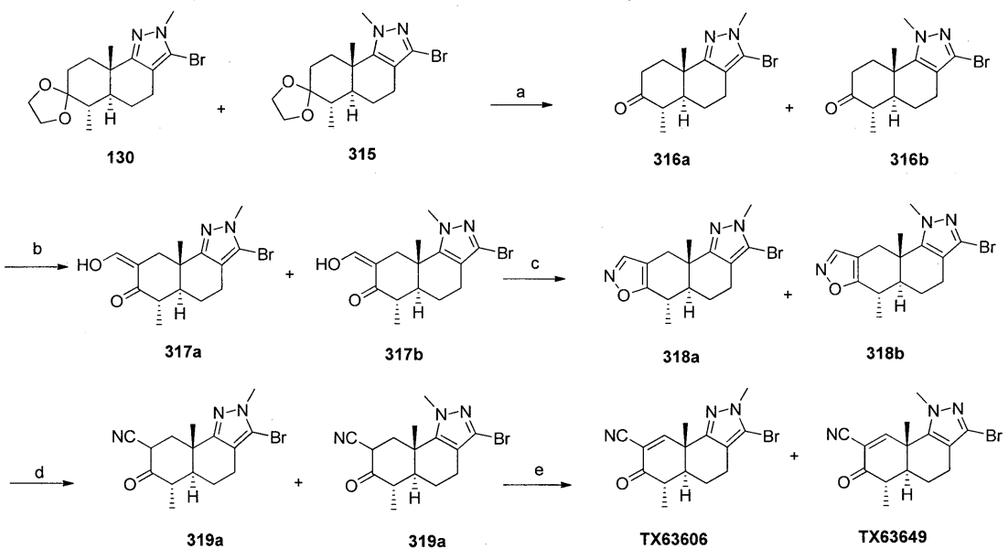
000164



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 58 (a) y (b): (a) 3-aminopirazol, $(TsO)_2O$, tolueno, reflujo, 16 hr, **310a**: 49%, **310b**: 6,7%; (b) HCl (aq), MeOH, **311a:** 100%, **311b:** 90%; (c) HCO_2Et, NaOMe, temperatura ambiente; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50°C; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, **TX63617**: 33%, y **TX63627**: 17%, **TX63615**: 24%; (g) $PhB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, DME, K_3PO_4, 90 °C, 16 hr, 26%.

Esquema 59:

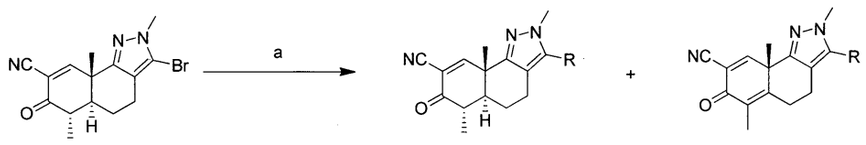
000165



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 59: (a) HCl (aq), MeOH; (b) HCO_2Et, NaOMe, temperatura ambiente; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, 50°C; (d) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, **TX63606**: 69%, **TX63649**: 2%.

Esquema 60:

000136



TX63606

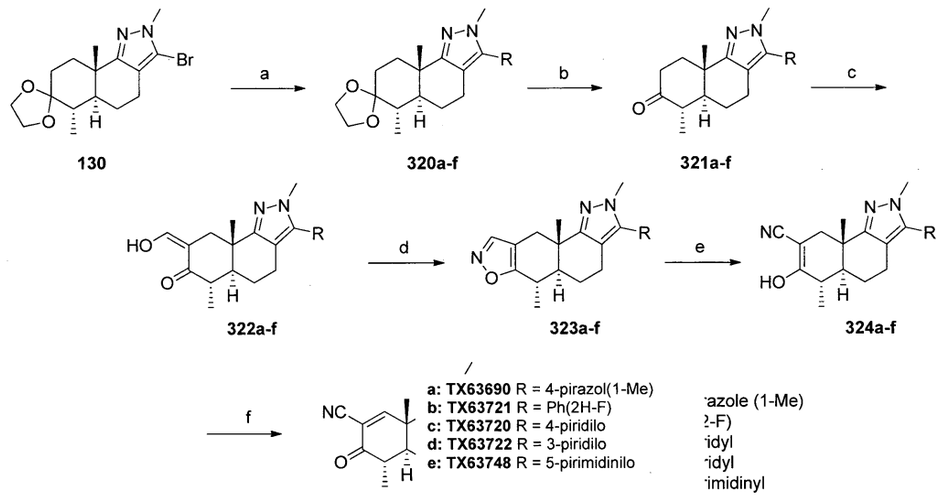
a: **TX63650** R = Ph (3-Me)
b: **TX63659** R = Ph (3-F)
c: **TX63664** R = Ph (3-OMe)

a: **TX63656** R = Ph (3-Me)
b: **TX63663** R = Ph (3-F)

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 60: (a) R-$B(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, DME, 80 °C, 16 hr.

Esquema 61:

000167



130 **320a-f** **321a-f**

322a-f **323a-f** **324a-f**

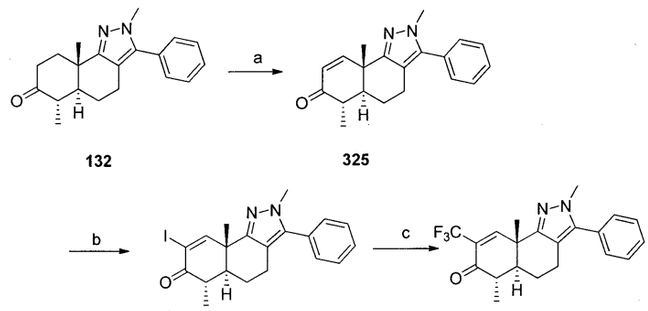
a: TX63690 R = 4-pirazol(1-Me)
b: TX63721 R = Ph(2H-F)
c: TX63720 R = 4-piridilo
d: TX63722 R = 3-piridilo
e: TX63748 R = 5-pirimidinilo

azole (1-Me)
2-F)
idyl
idyl
imidinyl

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 61: (a) R-B(OH)$_2$, K_3PO_4, PPh_3, $Pd(OAc)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$, DME, 80 °C, 16 hr; (b) HCl (aq), MeOH; (c) HCO_2Et, NaOMe, temperatura ambiente; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50°C; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr.

Esquema 62:

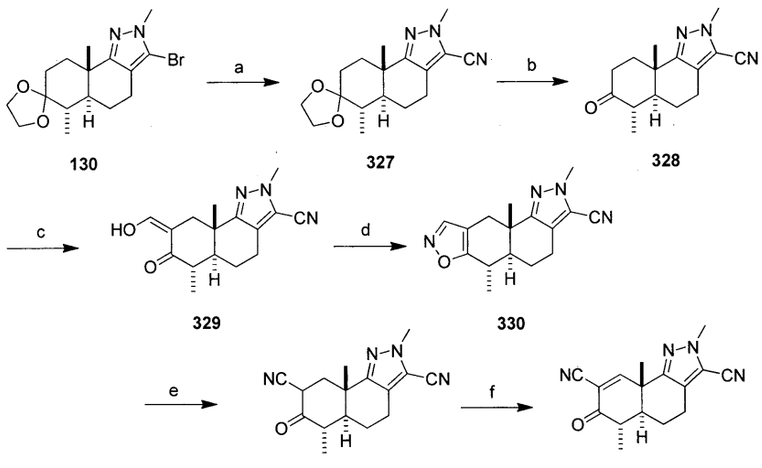
000168



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 62: (a) IBX, DMSO, 65 °C, 7 hr, 43%; (b) I_2, Piridina, THF, 60 °C, 30 hr, 100%; (c) $FSO_2CF_2CO_2Me$, CuI, HMPA, DMF, 70 °C, 6 hr, 42%.

Esquema 63:

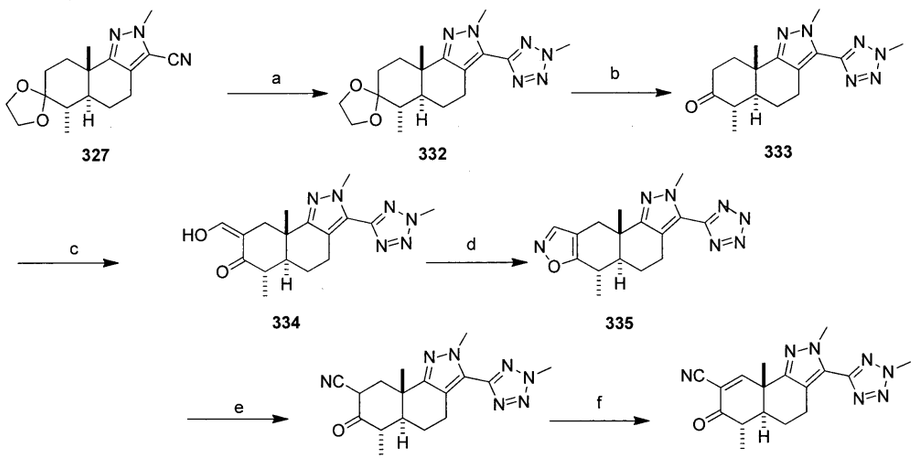
000169



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 63: (a) $Zn(CN)_2$, dppf, Na_2CO_3, $Pd(OAc)_2$ DMA, 120 °C, 16 hr, 90%; (b) HCl (aq), THF, MeOH, 3 día, 99%; (c) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, THF, H2O, 50°C, 16 hr, 100%; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C, 4 hr, 72%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 74%.

Esquema 64:

000170



327 **332** **333**

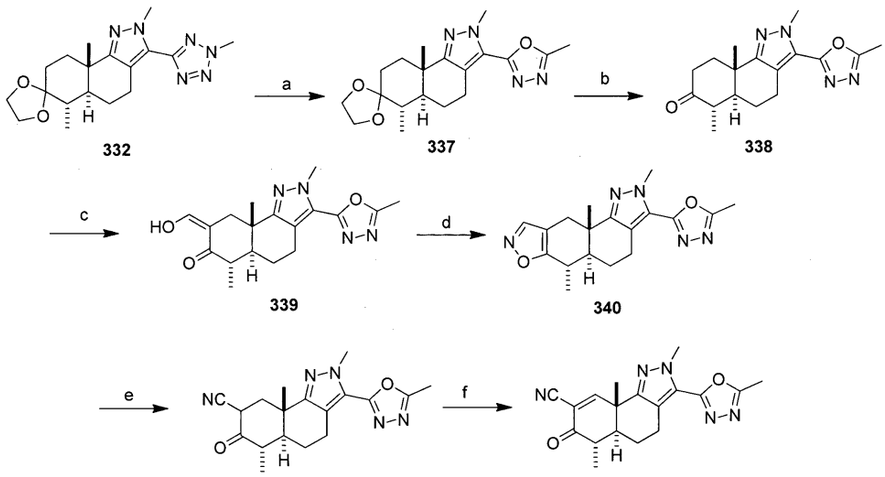
334 **335**

336 **TX63719**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 64: (a) $TMSN_3$, Bu_2SnO, tolueno, 130 °C, 16 hr, 43%; (b) HCl (aq), THF, 16 hr, 97%; (c) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, THF, 50°C, 16 hr, 90%; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C, 4 hr, 86%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 70%.

Esquema 65:

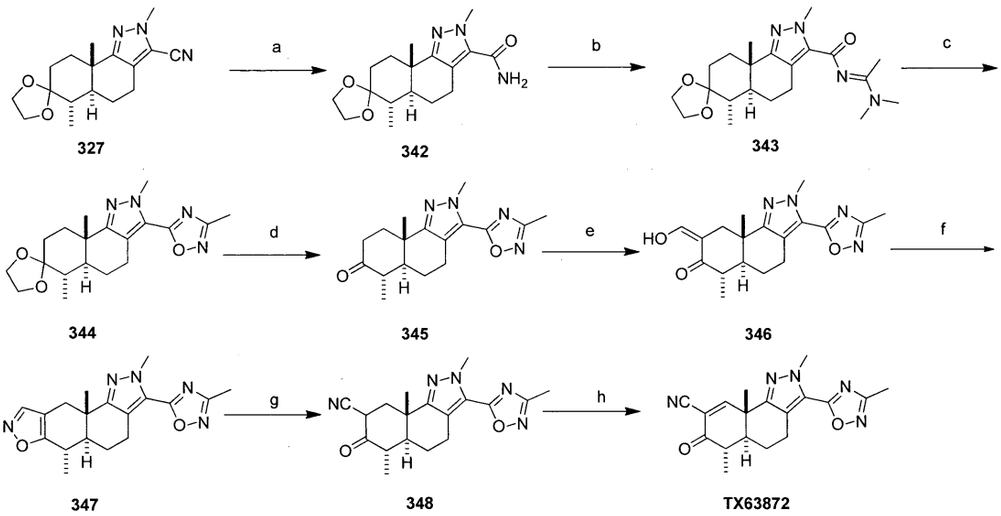
000171



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 65: (a) Ac_2O, Piridina, 110 °C, 3 hr; (b) HCl (aq), THF, 3 día, 20%; (c) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50°C, 4 hr, luego TsOH, benceno, reflujo, 7 hr, 47%; (e) NaOMe, THF/EtOH, 50 °C, 4 hr, 100%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 46%.

Esquema 66:

000172



327 **342** **343**

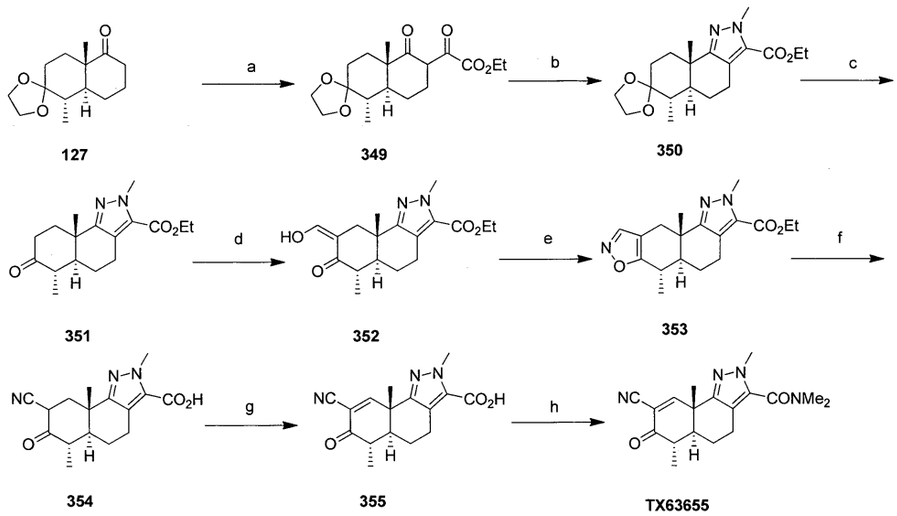
344 **345** **346**

347 **348** **TX63872**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 66: (a) KOH, EtOH, H_2O, 4 día, 100%; (b) Dimetilacetal de dimetilacetamida, 80 °C, 3 hr; (c) NH_2OH-HCl, TEA, AcOH, 80 °C, 2 hr, 69%; (d) HCl (aq), THF, 4 día, 97%; (e) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (f) NH_2OH-HCl, EtOH, 50°C, 4 hr, luego TsOH, benceno, reflujo, 7 hr, 100%; (g) NaOMe, THF/EtOH, 50 °C, 4 hr, 77%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 79%.

Esquema 67:

000173



127 **349** **350**

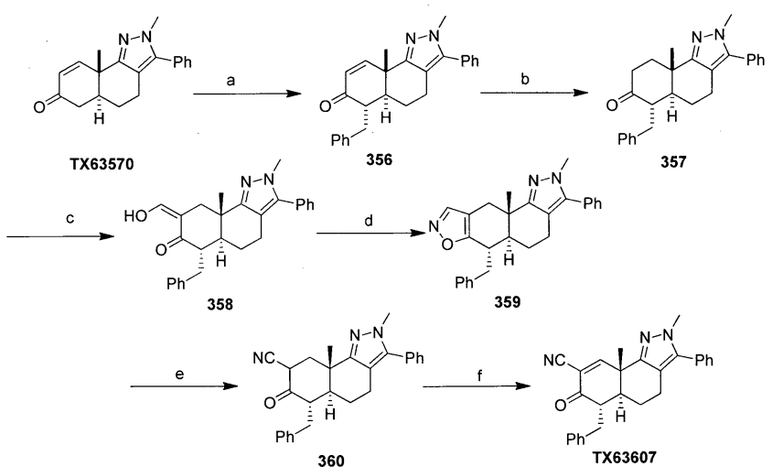
351 **352** **353**

354 **355** **TX63655**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 67: (a) Oxalato de dietilo, NaH, THF, reflujo, 16 hr, 100%; (b) $MeNHNH_2$, EtOH, 60 °C,16 hr, 19%; (c) HCl (aq), THF, 16 hr, 73%; (d) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 100%; (f) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C, 6 hr, 100%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 55 °C, 5 hr, 80%; (h) $(COCl)_2$, THF temperatura ambiente, 3 hr, 35%.

Esquema 68:

000174



TX63570 **356** **357**

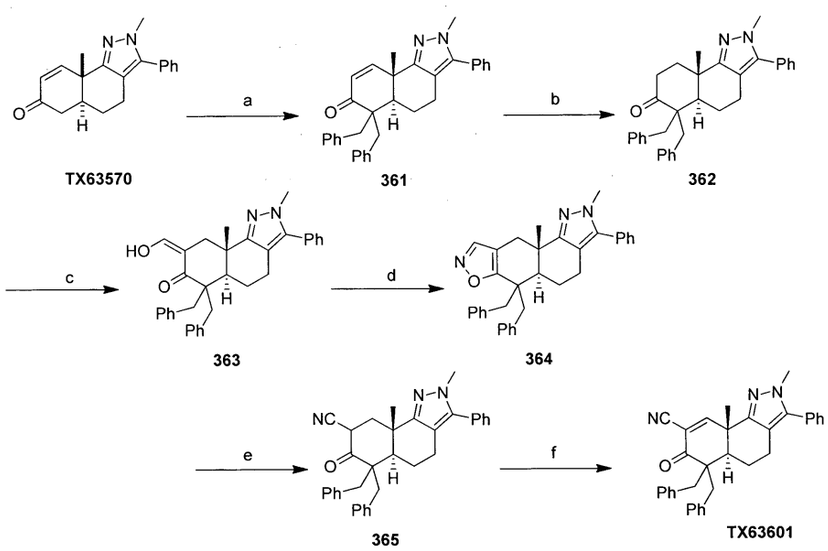
358 **359**

360 **TX63607**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 68: (a) n-BuLi, DIPA, BnBr, THF, -78 °C a temperatura ambiente, 45%; (b) H_2, Pd/C, THF, 48 hr; (c) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr, 98%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 100%; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C, 9 hr, 100%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 39%.

Esquema 69:

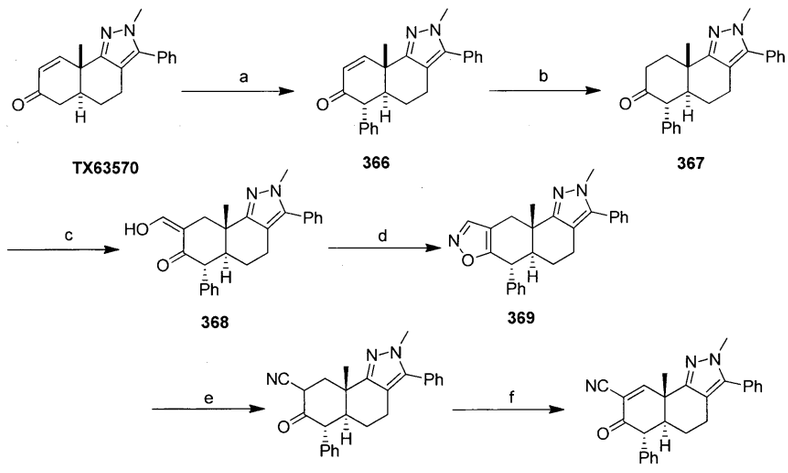
000175



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 69: (a) KHMDS, THF, BnBr, -60 °C a temperatura ambiente, 15%; (b) H_2, Pd/C, THF, 48 hr; (c) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr, 95%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 100%; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C, 9 hr, 98%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 28%.

Esquema 70:

000176

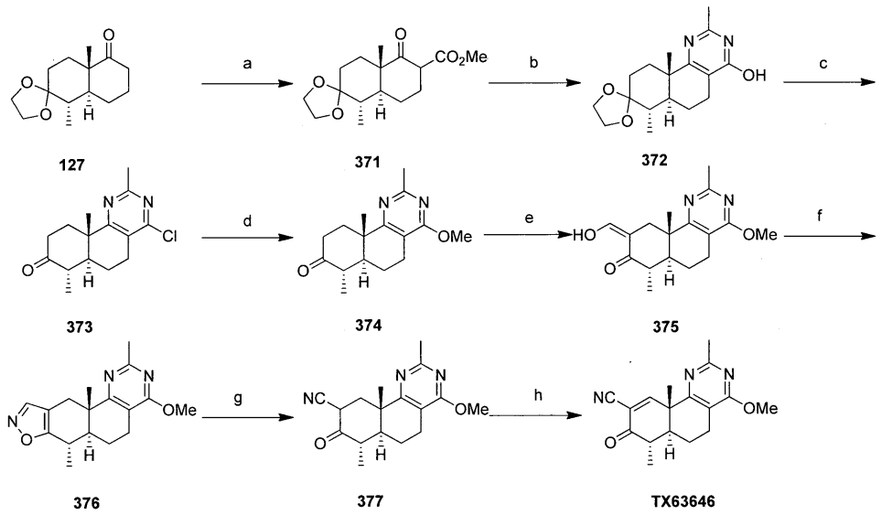


TX63570 **366** **367** **368** **369** **370** **TX63629**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 70: (a) DIPA, n-BuLi, THF, Ph_2ICl, -78 °C a temperatura ambiente, 31%; (b) H_2, Pd/C, THF,48 hr; (c) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr; (e) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C, 9 hr, 91%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 4 hr, 79%.

Esquema 71:

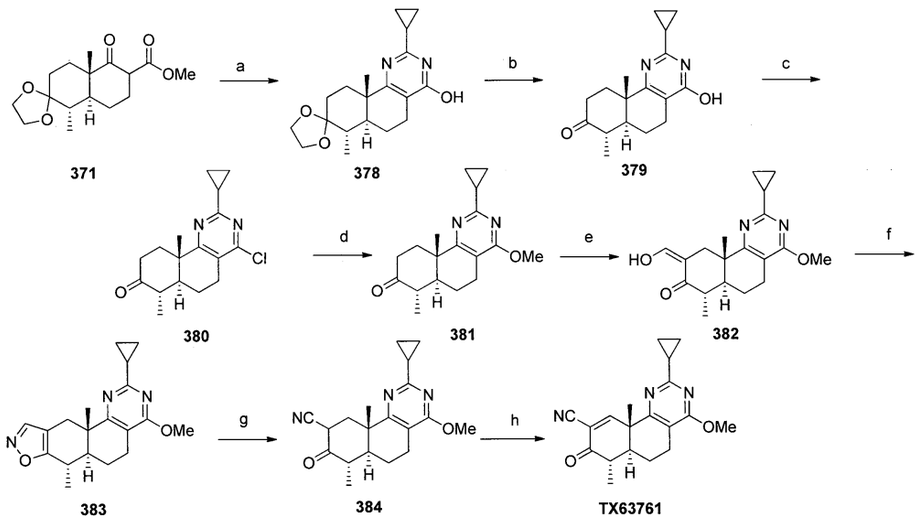
000177



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 71: (a) Carbonato de dimetilo, NaH, THF, reflujo, 16 hr; (b) Clorhidrato de acetimidamida, piperidina, iPrOH, reflujo,48 hr, 42%; (c) $POCl_3$, DMF, 140 °C, 3 hr, 100%; (d) NaOMe, MeOH, 50 °C, 3 hr, 44%; (e) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (f) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 100%; (g) NaOMe, THF/MeOH, 50 °C, 9 hr, 100%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 30%.

Esquema 72:

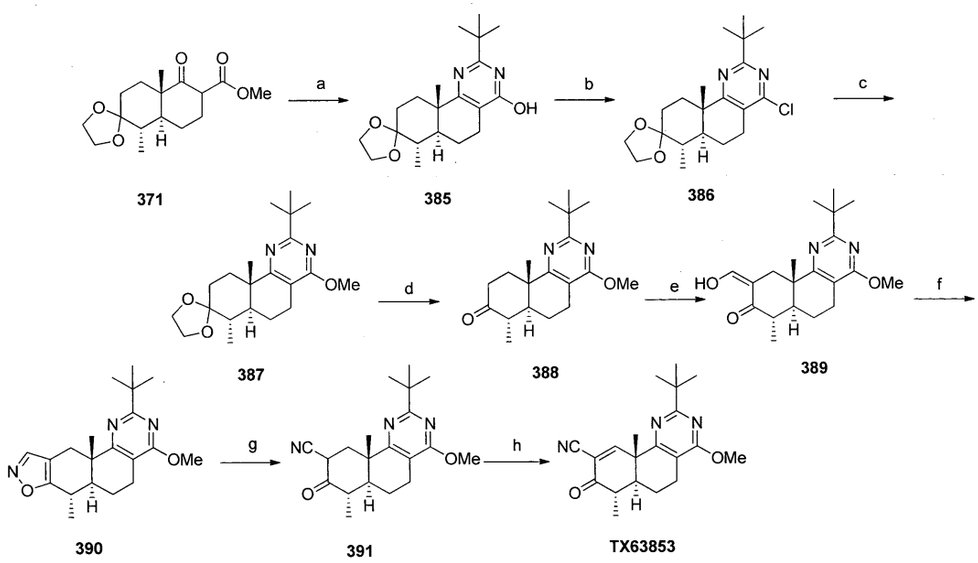
000178



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 72: (a) Clorhidrato de ciclopropancarboximidamida, piperidina, iPrOH, 90 °C, 72 hr, 77%; (b) HCl (aq), MeOH, iPrOH temperatura ambiente,16 hr, 94%; (c) $POCl_3$, DIPEA, benceno, 80 °C, 16 hr, 94%; (d) NaOMe, MeOH, 50 °C, 2 hr, 100%; (e) HCO_2Et, NaOMe, THF temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (f) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 2 hr, luego temperatura ambiente, 16 hr, 90%; (g) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 41%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 3 hr, 23%.

Esquema 73:

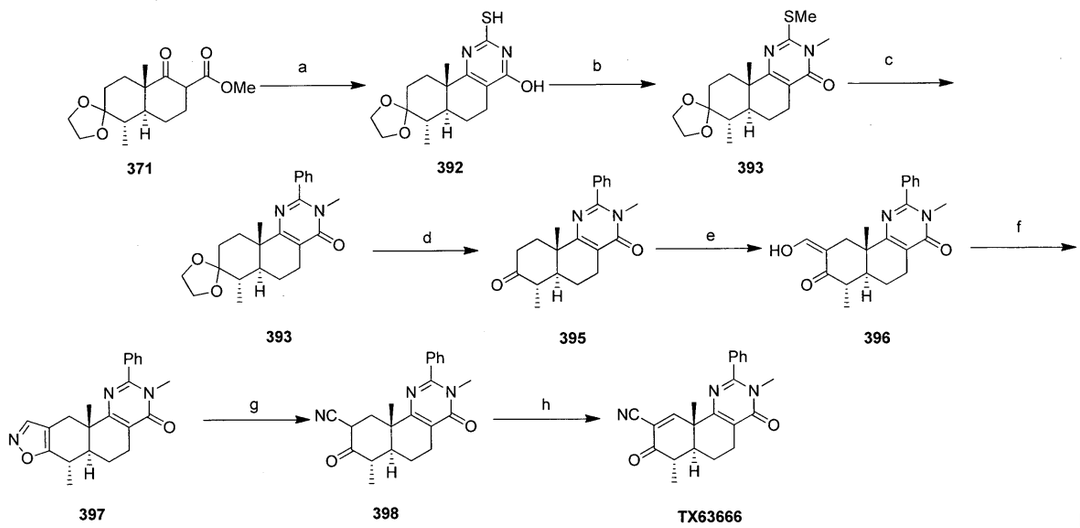
000179



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 73: (a) clorhidrato de 2,2-dimetilpropionamidina, piperidina, nBuOH, 100 °C, 72 hr, 60%; (b) $POCl_3$, DIPEA, benceno, 90 °C, 2 hr luego temperatura ambiente, 16 hr, 93%; (c) NaOMe, MeOH, 50 °C, 2 hr, 100%; (d) HCl (aq), MeOH, iPrOH temperatura ambiente, 16 hr, 92%; (e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 97%; (f) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 2 hr, luego temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (g) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 50%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 2 hr, 38%.

Esquema 74:

000180



371 392 393

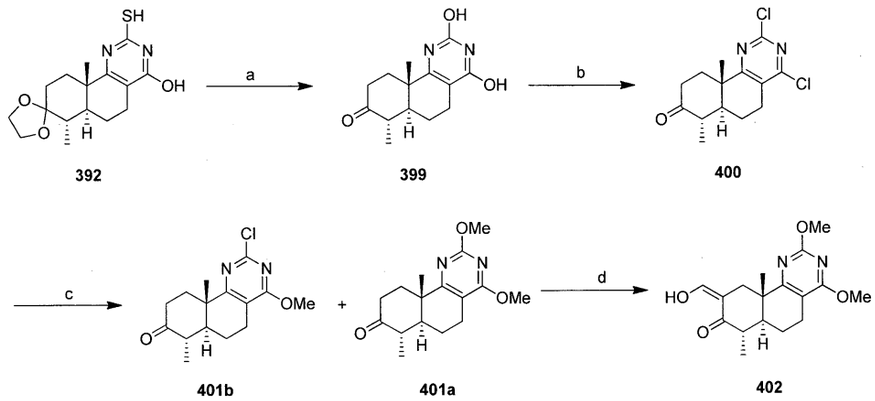
393 395 396

397 398 TX63666

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 74: (a) Tiourea, KO-tBu, EtOH, reflujo, 16 hr, 87%; (b) MeI, K_2CO_3, DMF temperatura ambiente, 2 hr, 100%; (c) $PhB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Cu(I) 2-carboxilato de tiofeno, THF, reflujo, 16 hr, 40%; (d) HCl (aq), MeOH, iPrOH temperatura ambiente,16 hr, 100%; (e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (f) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 98%; (g) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 16 hr, 50%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 62%.

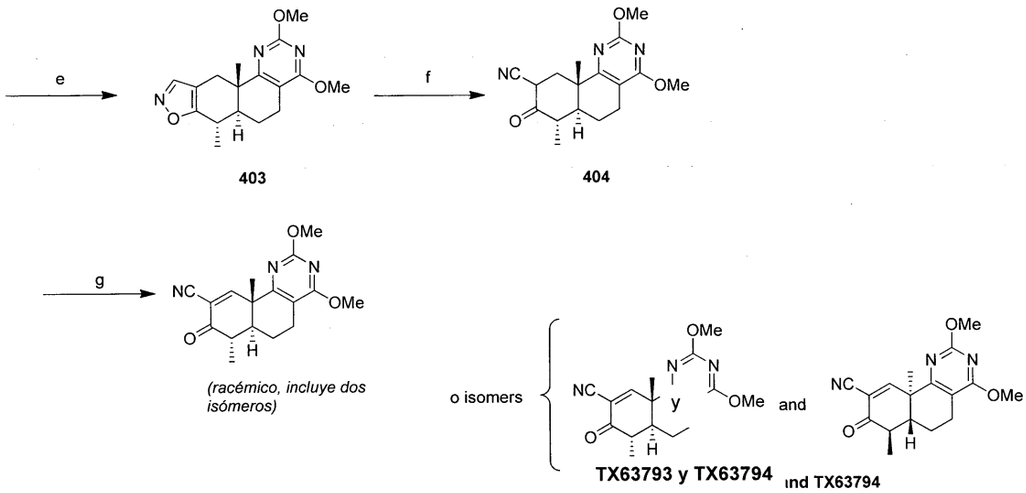
Esquema 75 (a):

000181



Esquema 75 (b):

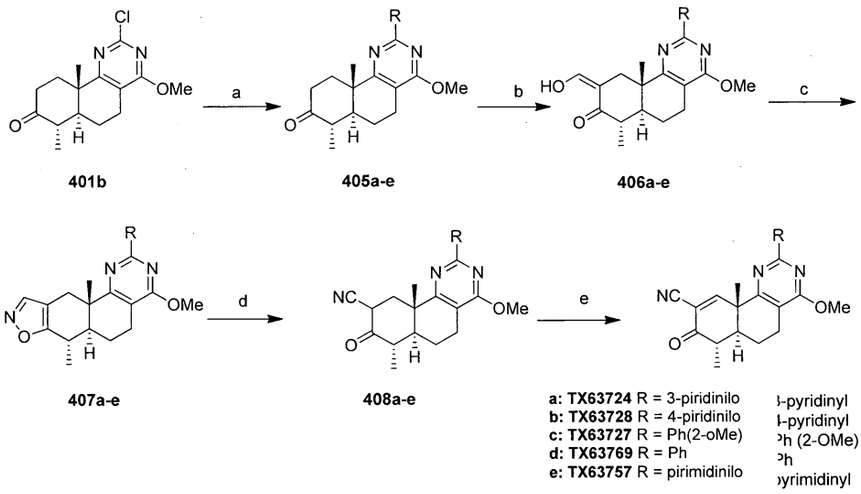
000182



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 75 (a) y (b): (a) $ClCH_2COOH$, HCl, H_2O, 100 °C, 6 hr, 93%; (b) $POCl_3$, DIPEA, 90 °C, 16 hr, 90%; (c) NaOMe, MeOH, 50 °C, 1 hr, **401a**: 65%, **401b**: 5,5%; (d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 100%; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 100%; (f) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 6 hr, 100%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 40%.

Esquema 76:

000183



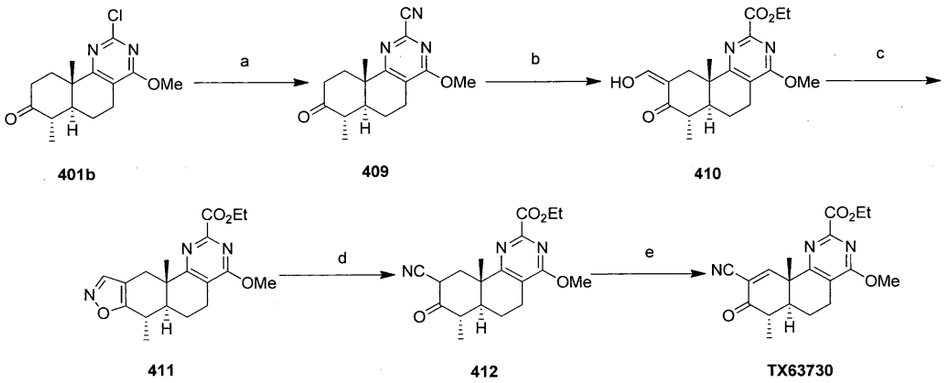
a: TX63724 R = 3-piridinilo
b: TX63728 R = 4-piridinilo
c: TX63727 R = Ph(2-oMe)
d: TX63769 R = Ph
e: TX63757 R = pirimidinilo

-pyridinyl
-pyridinyl
h (2-OMe)
h
yrimidinyl

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 76: (a) R-$B(OH)_2$, PPh_3, K_3PO4, $Pd(OAc)_2$, DMF, DME, 90 °C, 16 hr; (b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr; (d) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 16 hr; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr.

Esquema 77:

000184



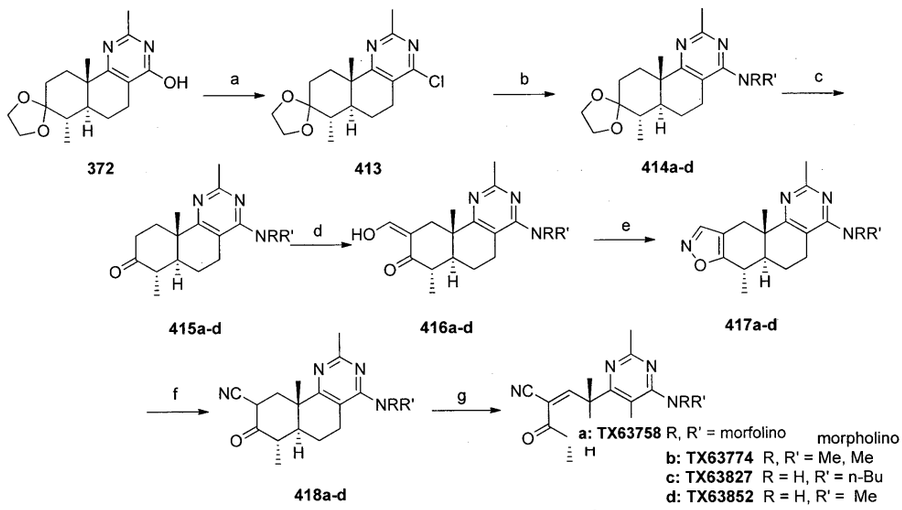
401b **409** **410**

411 **412** **TX63730**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 77: (a) $Zn(CN)_2$, dppf, Na_2CO_3, DMAc, 120 °C, 16 hr, 40%; (b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 30%; (d) TEA, MeCN, 85 °C, 16 hr; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 41%.

Esquema 78:

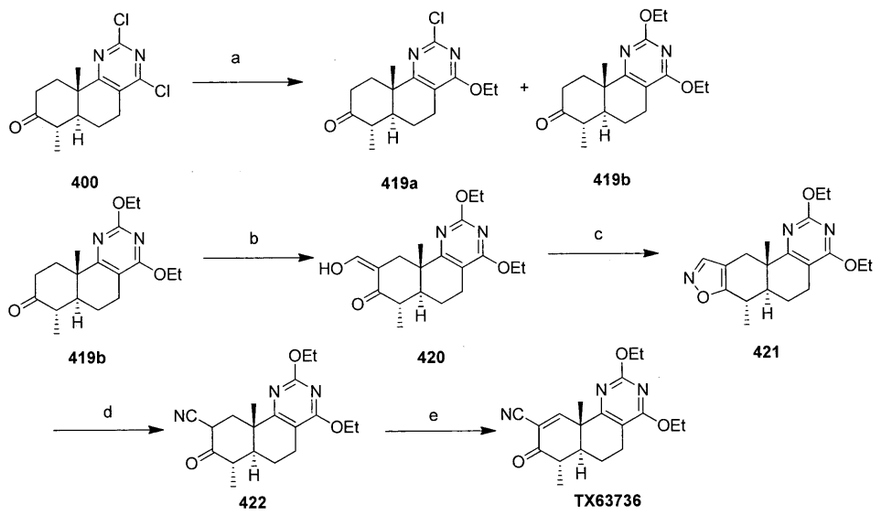
000185



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 78: (a) $POCl_3$, DIPEA, benceno, 90 °C, 4 hr; (b) RR'NH, DIPEA, iPrOH, 90 °C, 48 hr; (c) HCl (aq), MeOH temperatura ambiente,16 hr (d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 30%; (f) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 16 hr; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr.

Esquema 79:

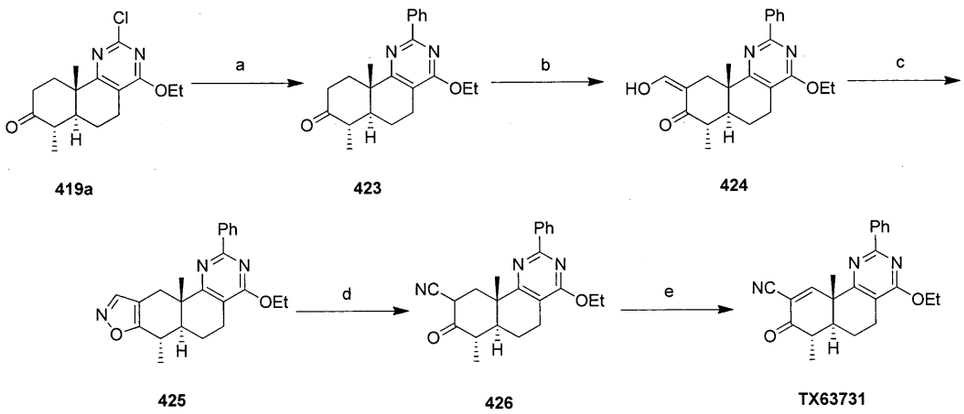
000186



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 79: (a) Na, EtOH, 50 °C, 3 hr, 35%; (b) HCO_2Et, Na, EtOH temperatura ambiente, 16 hr, 92%; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 30%; (d) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 16 hr; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 12%.

Esquema 80:

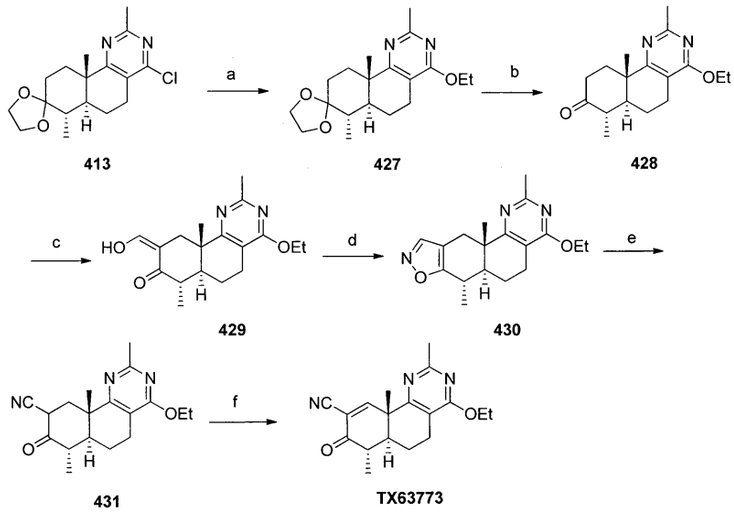
000187



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 80: (a) $PhB(OH)_2$, PPh_3, K_3PO4, $Pd(OAc)_2$, DMF, DME, 90 °C, 16 hr, 67%; (b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr; (d) NaOMe, THF, MeOH, 50 °C, 16 hr; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 69%.

Esquema 81:

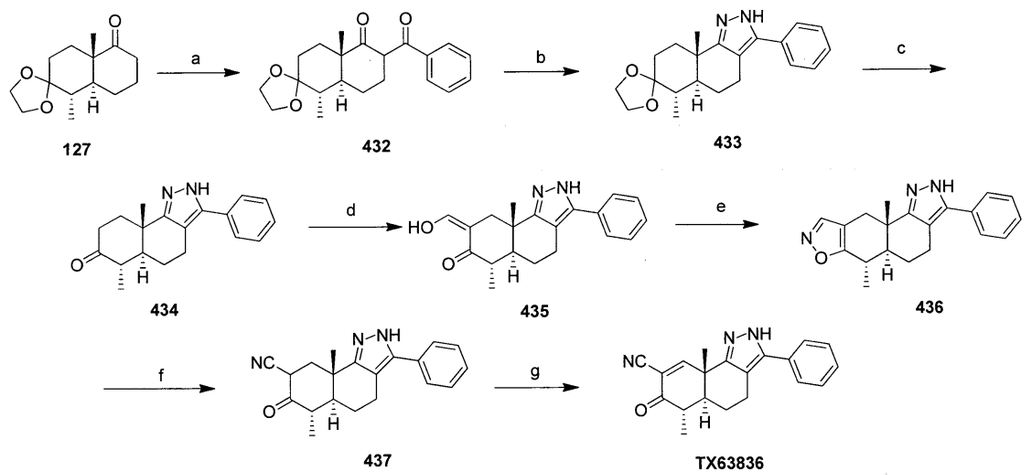
000108



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 81: (a) EtONa, EtOH temperatura ambiente, 16 hr; (b) HCl (aq), MeOH temperatura ambiente,16 hr, 84%; (c) HCO_2Et, NaOEt, EtOH, Benceno temperatura ambiente, 16 hr, 96%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 2 hr luego temperatura ambiente, 16 hr; (e) NaOEt, EtOH, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 2 hr, 48%.

Esquema 82:

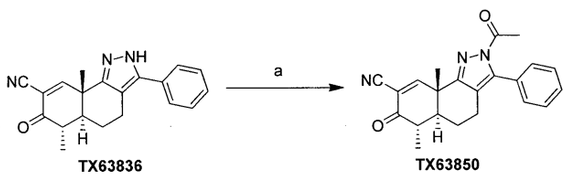
681000



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 82: (a) $MgBr_2$-Et_2O, DIPEA, DCM, luego BzCl temperatura ambiente, 16 hr, 27%; (b) $NHNH_2$-H_2O, EtOH, 65 °C, 1 hr luego temperatura ambiente 5 día; (c) HCl (aq), MeOH temperatura ambiente,16 hr; (d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O temperatura ambiente, 16 hr, 34%; (f) NaOMe, MeOH, THF temperatura ambiente, 16 hr; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 3 hr, 43%.

Esquema 83:

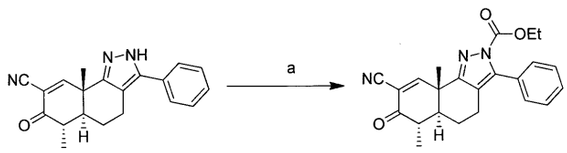
000190



TX63836 **TX63850**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 83: (a) Ac_2O, NaOAc temperatura ambiente, 3 días, 31%.

Esquema 84:

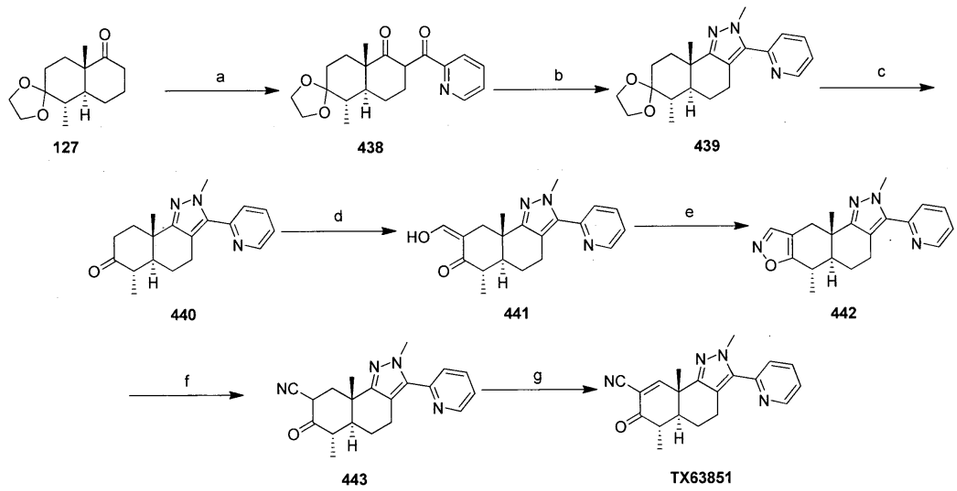


TX63836 **TX63871**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 84: (a) Cloroformato de etilo, $NaHCO_3$ temperatura ambiente, 16 hr, 76%.

Esquema 85:

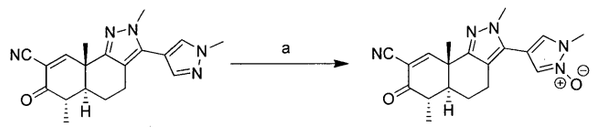
000191



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 85: (a) $MgBr_2$-Et_2O, DIPEA, DCM, luego ácido 2-piridincarboxílico, cloruro clorhidrato temperatura ambiente, 16 hr; (b) $NHNH_2$-H_2O, EtOH temperatura ambiente, 16 hr luego 70 °C, 1 hr; (c) HCl (aq), MeOH temperatura ambiente,16 hr, 94%; (d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 96%; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O temperatura ambiente, 16 hr, 85%; (f) NaOMe, MeOH, THF temperatura ambiente, 16 hr, 99%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 60 °C, 3 hr, 16%.

Esquema 86:

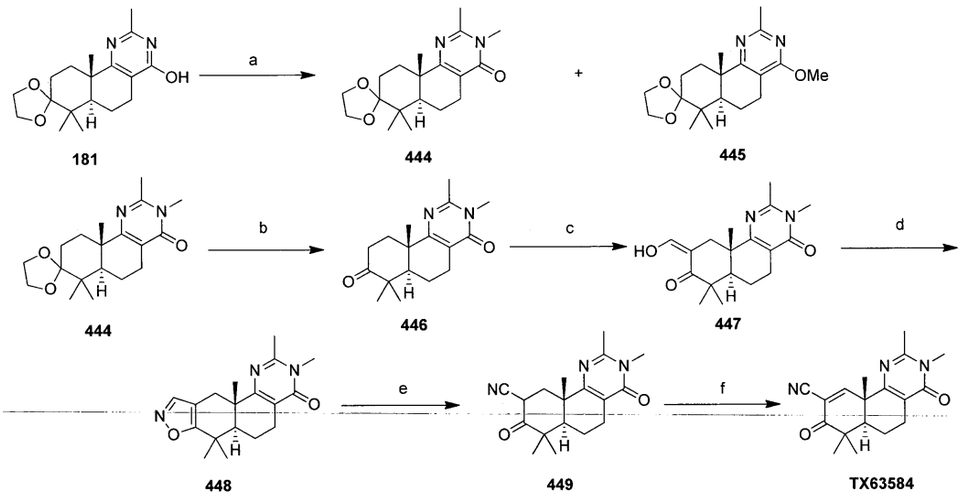
000192



TX63690 TX63849

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 86: (a) Accufluor, MeCN, 80 °C, 2 hr luego temperatura ambiente, 3 día, 14%.

Esquema 87:



181 444 445

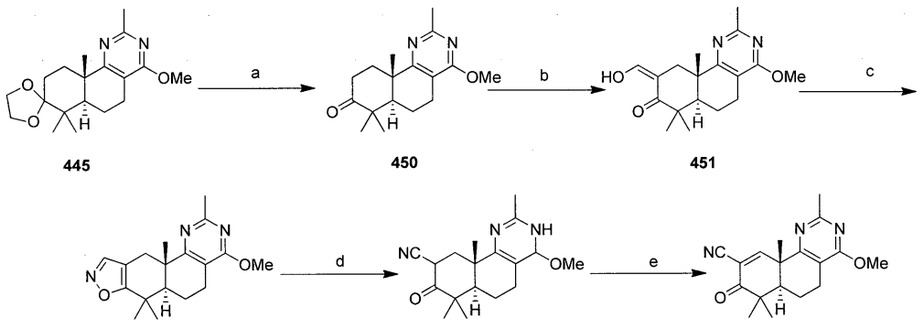
444 446 447

448 449 TX63584

000193

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 87: (a) MeOTf, TEA, DCM temperatura ambiente, 16 hr, **444**: 33%, **445**: 10%; (b) HCl (aq), MeOH temperatura ambiente,16 hr, 93%; (c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 72%; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 50 °C, 2hr luego temperatura ambiente, 16 hr; (e) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 31%.

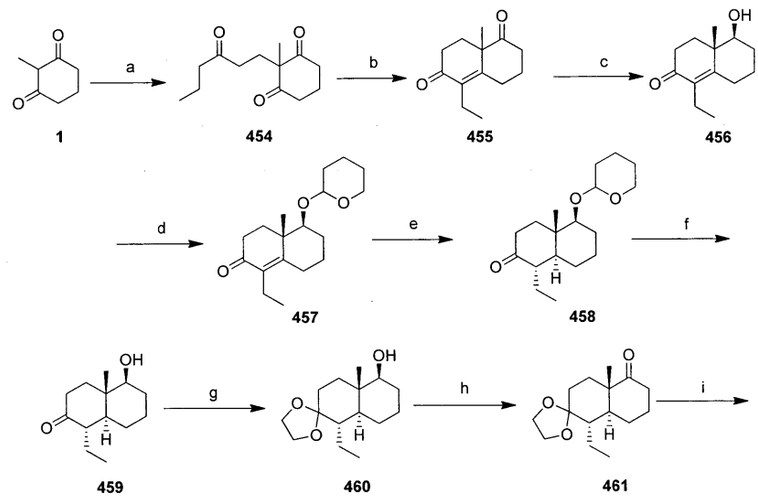
Esquema 88:



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 88: (a) HCl (aq), MeOH, THF temperatura ambiente,16 hr, 89%; (b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 50 °C, 16 hr, 85%; (d) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 96%; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 39%.

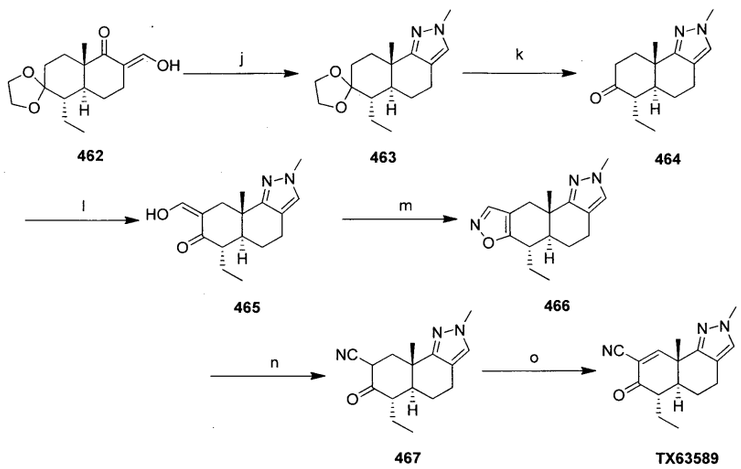
Esquema 89 (a):

000194



Esquema 89 (b):

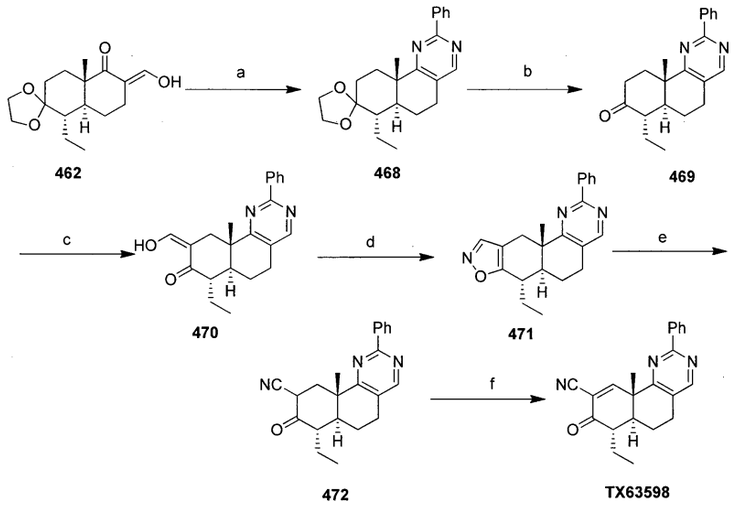
000195



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 89 (a) y (b): (a) 2-Metil-1,3-ciclohexano-diona, 1-hexen-3-ona, Et_3N, MeCN, temperatura ambiente 16 hr; (b) (*S*)-fenilalanina, CSA, MeCN, temperatura ambiente a 70 °C, 48 hr, 70%; (c) $NaBH_4$, EtOH, 0 °C, 15 min luego AcOH temperatura ambiente, 1 h, 96%; (d) 3,4-dihidro-2H-piran, TsOH, CH_2Cl_2, 0 °C a temperatura ambiente, 16 hr, 46%; (e) Li, NH_3, -78 °C, 45 min, 68%; (f) p-toluensulfonato de piridinio, EtOH, 70 °C, 6 hr luego temperatura ambiente 16 hr; (g) Etilenglicol, TsOH, benceno, reflujo, 16 hr; (h) PDC, $MgSO_4$, DCM, temperatura ambiente 24 hr, 67%; (i) HCO_2Et, Benceno, luego NaOMe, MeOH, 0 °C a temperatura ambiente, 16 hr, 97%; (j) $MeNHNH_2$, EtOH, 50 °C, 16 hr, 78%; (k) HCl (aq), MeOH temperatura ambiente,16 hr; (l) HCO_2Et, NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 98%; (m) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 50 °C, 16 hr, 93%; (n) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 83%; (o) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 30%.

Esquema 90:

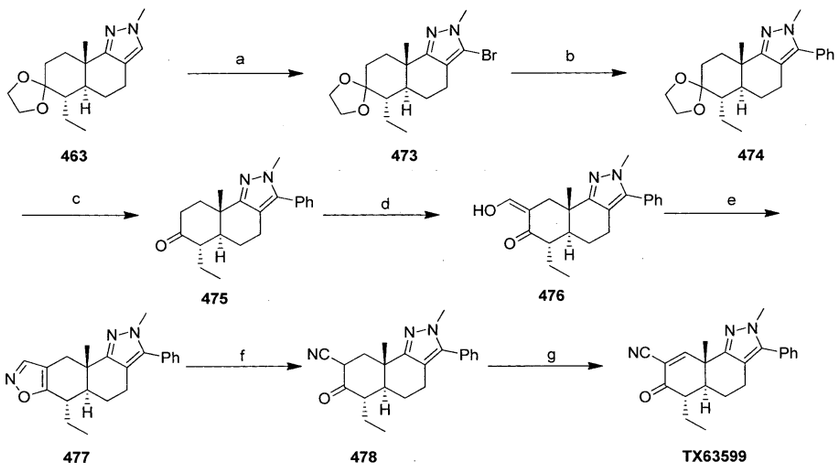
000196



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 90: (a) clorhidrato de benzamidina, piperidina, iPrOH, 85 °C, 96 hr; (b) HCl (aq), MeOH, THF temperatura ambiente,16 hr; (c) HCO_2Et, Benceno, luego NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 50 °C, 16 hr; (e) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 52%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 79%.

Esquema 91:

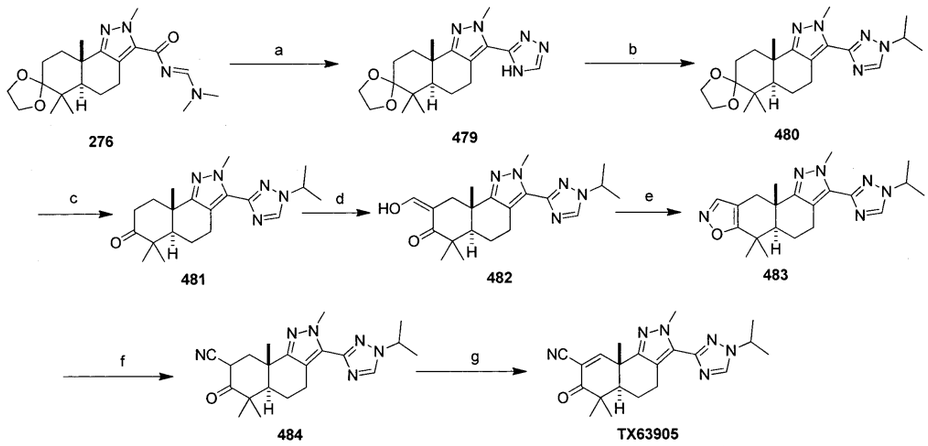
000197



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 91: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DCM temperatura ambiente, 30 min, 58%; (b) ácido fenilborónico, $Pd(PPh_3)_4$, K_3PO_4, DME, 80 °C, 16 hr, 41%; (c) HCl (aq), MeOH, THF temperatura ambiente,16 hr, 92%; (d) HCO_2Et, Benceno, luego NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 50 °C, 16 hr; (f) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 16 hr, 30%.

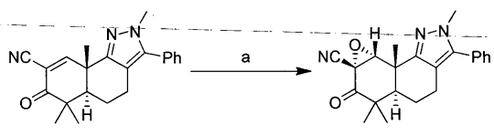
Esquema 92:

000198



Reactivos y condiciones referentes al Esquema 92: (a) N_2H_4-HCl, TEA, AcOH, dioxano, luego **276**, 70 °C, 3 hr, 96%; (b) NaH, DMF, luego iPrI, 16 hr, 79%; (c) HCl (aq), THF temperatura ambiente,48 hr, 97%; (d) HCO_2Et, THF luego NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 98%; (e) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 50 °C, 3 hr, 100%; (f) NaOMe, MeOH, THF, 50 °C, 3 hr, 72%; (g) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1,5 h; (ii) piridina, 60 °C, 4 hr, 69%.

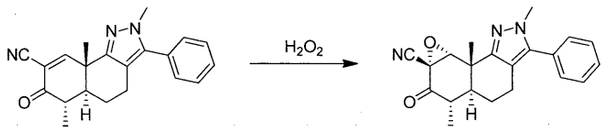
Esquema 93:



000199

Reactivos y condiciones referentes al Esquema 93: (a) H_2O_2 (aq), CH_3CN temperatura ambiente, 16 hr, 85%.

Esquema 94:

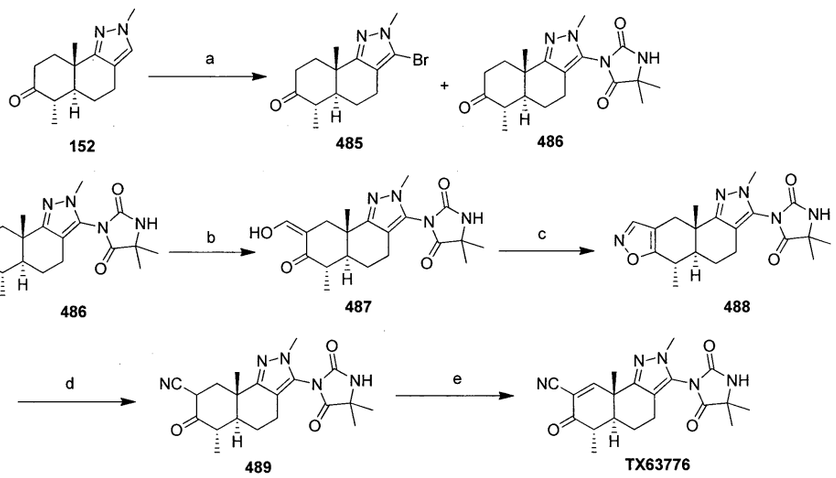


TX63541 **TX63848**

Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 94: (a) H_2O_2, MeCN temperatura ambiente, 16 hr, 10%.

Esquema 95:

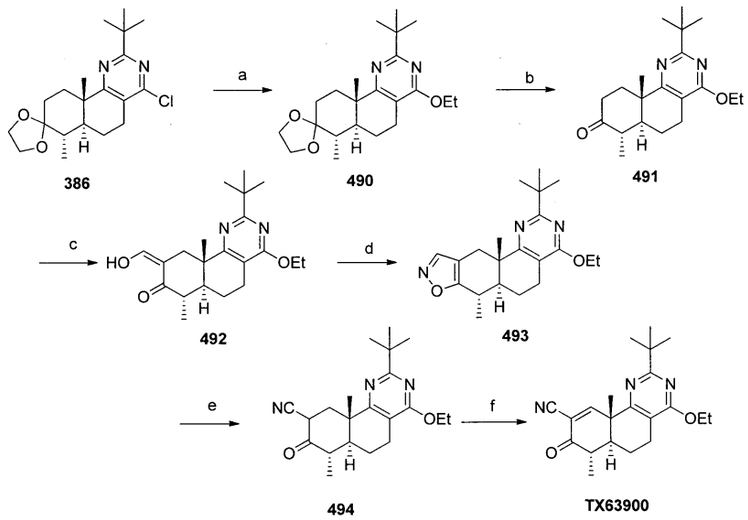
000200



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 95: (a) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DCM, 0 °C, 0,5 h, **485**: 55%, **486**: 14%; (b) HCO_2Et, benceno luego NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 78%; (c) NH_2OH-HCl, EtOH, H_2O, 50 °C, 2 hr luego temperatura ambiente 16 hr; (d) NaOMe, MeOH, THF temperatura ambiente, 16 hr, 81%; (e) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C, 1,0 h; (ii) piridina, 50 °C, 2 hr, 27%.

Esquema 96:

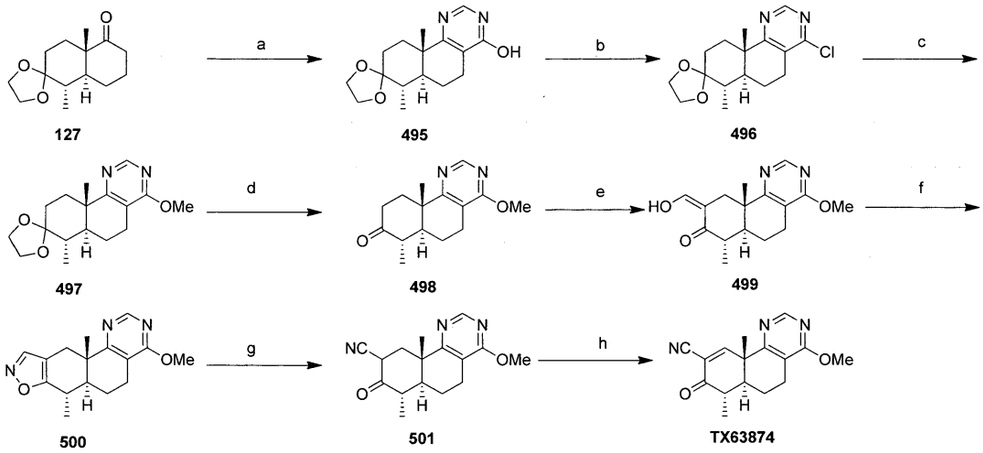
000201



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 96: (a) NaOEt, EtOH, 80 °C, 48 hr, 92%; (b) HCl (aq), EtOH temperatura ambiente,16 hr, 99%; (c) HCO_2Et, benceno, luego NaOEt, EtOH temperatura ambiente, 16 hr; (d) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 2 hr, luego temperatura ambiente, 16 hr, 88%; (e) NaOEt, EtOH temperatura ambiente, 72 hr, 96%; (f) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 1 h; (ii) piridina, 50 °C, 2 hr, 31%.

Esquema 97:

000202



Reactivos y condiciones referentes a los Esquemas 97: (a) (i) Carbonato de dimetilo, NaH, THF, 80 °C, 16 hr; (ii) Acetato de formamidina, piperidina, iPrOH, 80 °C,48 hr, 16%; (b) $POCl_3$, DMF, DIPEA, 90 °C, 2 hr, 86%; (c) NaOMe, MeOH, 60 °C, 16 hr, 88%; (d) HCl, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 99%; (e) HCO_2Et, NaOMe, benceno, MeOH temperatura ambiente, 48 hr, 82%; (f) NH_2OH-HCl, EtOH, 50 °C, 16 hr, 95%; (g) NaOMe, MeOH temperatura ambiente, 16 hr, 88%; (h) (i) 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, DMF, 0 °C a temperatura ambiente, 2 h; (ii) piridina, 50 °C, 2 hr, 30%.

000203

Síntesis y Caracterización de Derivados de AIM Sintéticos

Compuesto 2: Se colocó etilvinilcetona (8,0 g, 95 mmol) en THF (75 mL) y se agregaron el compuesto **1** (10 g, 79 mmol) y trietilamina (8,37 g, 82 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 a 20 %) para dar el compuesto **2** (13,5 g, 81%) como un aceite. m/z 211 $[M+H]^+$.

Compuesto 3: El compuesto **2** (13,5 g, 64,2 mmol) se colocó en DMF (600 mL), se agregaron (*S*)-fenilalanina (10,63 g, 64 mmol) y ácido D-canforsulfónico (735 g, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 d, luego se calentó a 70 °C durante 1 d. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (aq), y se extrajo con éter, luego se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **3** (5,51 g, 45%) como un aceite. m/z 193 $[M+H]^+$.

Compuesto 4: Una solución de $NaBH_4$ (0,296 g, 7,8 mmol) en etanol (40 mL) se agregó a una solución a 0 °C del compuesto **3** (5,51 g, 28,6 mmol) en etanol (100 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se detuvo con ácido acético (2,9 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min, luego se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 20 %) para dar el compuesto **4** (5,0 g, 90%) como un aceite. m/z 195 $[M+H]^+$.

Compuesto 5: El compuesto **4** (3,05 g, 15,6 mmol) se colocó en CH_2Cl_2, luego se agregaron *i*-Pr_2EtN y MOMCl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N y salmuera, luego se secó con Na_2SO_4, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **5** (3,35 g, 90%) como un líquido color amarillo pálido: m/z 239 $[M+H]^+$.

Compuesto 6: Una solución del compuesto **5** (3,0 g, 12,6 mmol) y *t*-BuOH (965 mg, 13 mmol) en THF (10 mL) se agregó a una solución a -78 °C de alambre de litio (0,44 g, 64 mmol) en NH_3 líq. (50 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante

2 h y se enfrió a −78 °C. Se agregó una solución de ioduro de metilo (9,5 g, 67 mmol) en THF (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a −78 °C durante 2 h y se detuvo con agua (2 mL), luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter, luego se lavó con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 15 %) para dar el compuesto **6** (0,90 g, 28%) como un aceite. m/z 255 $[M+H]^+$.

Compuesto 7: Una mezcla del compuesto **6** (0,90 g, 3,5 mmol), etilenglicol, y ácido canforsulfónico en ciclohexano se calentó a reflujo durante 16 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 20 %) para dar el compuesto **7** (0,59 g, 66%) como un aceite. m/z 255 $[M+H]^+$.

Compuesto 8: El compuesto **7** (190 mg, 0,75 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 y se agregaron dicromato de piridinio y $MgSO_4$. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc/CH_2Cl_2 (1/3), y se concentró para dar el compuesto **8** (180 mg, 95%) como un sólido. m/z 253 $[M+H]^+$.

Compuesto 9: El compuesto **8** (120 mg, 0,48 mmol) se colocó en formato de etilo y se enfrió a 0 °C, luego se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con *t*-BuOMe y HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **9** (120 mg, 90%) como un sólido. m/z 281 $[M+H]^+$.

Compuestos 10 y 11: Una mezcla de **9** (120 mg, 0,43 mmol) y metilhidrazina (35 mg, 0,7 mmol) en etanol (15 mL) se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se filtró a través de un tapón corto de sílice (se eluyó con EtOAc) y se concentró para dar **10** y **11** (125 mg, cuantitativo) como un aceite. m/z 291 $[M+H]^+$.

Compuestos 12 y 13: La mezcla de los compuestos **10** y **11** (0,40 g, 1,4 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante

3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con éter, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15 %) para dar los compuestos **12** y **13** (0,20 g, 59%) como un sólido. m/z 247 $[M+H]^+$.

Compuestos 14 y 15: Una solución de los compuestos **12** y **13** (0,20 g, 0,81 mmol) en THF se agregó a una solución a -78 °C de LDA (2,0 equiv.) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 45 min, luego se agregó una solución de TsCN (1,5 equiv.) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante otros 45 min, luego se detuvo con HCl 1 N (aq) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter, luego se lavó con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 25 %) para dar los compuestos **14** y **15** (170 mg, 77%) como un sólido. m/z 272 $[M+H]^+$.

Compuestos TX63341 y TX63342: La mezcla de los compuestos **14** y **15** (170 mg, 0,63 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 55 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con *t*-BuOMe y se lavó con agua, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 25 %) para dar el compuesto **TX63342** (39 mg, 23%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, *d*6-DMSO) δ □8,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H, *J* = 5,6, 15,7 Hz), 2,46 (ddd, 1H, *J* = 6,9, 11,6, 15,9 Hz), 2,16 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 1,82 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); m/z 270 $[M+H]^+$, y **TX63341** (15 mg, 9%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ □8,30 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 4,8, 15,7 Hz), 2,53 (ddd, 1H, *J* = 6,0, 12,3, 15,6 Hz), 2,27 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz), 1,95 (dd, 1H, *J* = 5,6, 13,3 Hz), 1,77 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,31 (s, 6H); m/z 270 $[M+H]^+$.

Compuesto 17: El compuesto **16** (10 g, 56 mmol) se colocó en etanol, se

enfrió a 0 °C, y se agregó una solución de $NaBH_4$ en etanol. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, y se detuvo con ácido acético. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se filtró a través de un tapón corto de sílice (se eluyó con EtOAc en Hexanos 30 %) y se concentró para dar **17** (9,3 g, 92%) como un líquido viscoso.

Compuesto 18: El compuesto **17** (9,3 g, 52 mmol) se colocó en CH_2Cl_2, luego se agregaron *i*-Pr_2EtN y MOMCl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N y salmuera, luego se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 30 %) para dar el compuesto **18** (9,0 g, 78%) como un líquido color amarillo pálido: m/z 225 $[M+H]^+$.

Compuesto 19: El compuesto **18** (3,5 g, 16 mmol) se colocó en *t*-BuOH, y se agregó una solución de KO*t*-Bu en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se enfrió a 10 °C, y se agregó iodometano. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y se detuvo con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 %) para dar el compuesto **19** (1,7 g, 43%) como un líquido color amarillo pálido: m/z 253 $[M+H]^+$.

Compuesto 20: Una mezcla del compuesto **19** (4,31 g, 17,1 mmol), etilenglicol, y ácido p-toluenosulfónico hidratado en tolueno se calentó a reflujo durante la noche con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar **20** (4,26 g, 99%) como un sólido. m/z 253 $[M+H]^+$.

Compuesto 21: El compuesto **20** (4,65 g, 18,4 mmol) se colocó en EtOH bajo N_2 y se agregó Pd/C 10%. El recipiente se purgó cuidadosamente con H_2 y se agitó durante 4 d a temperatura ambiente agregando una porción adicional de Pd/C 10% después de 3 d. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con metanol, y se concentró para dar el compuesto **21** (4,63 g, 99%) como un sólido. m/z 255 $[M+H]^+$.

Compuesto 22: El compuesto **21** (58 mg, 0,28 mmol) se colocó en CH_2Cl_2, luego se agregaron *i*-Pr_2EtN y MOMCl. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **22** (72 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 255 $[M+H]^+$.

Compuesto 23: Una solución de **22** (70 mg, 0,28 mmol) en THF se agregó a una solución a −78 °C de LDA (3,5 equiv.) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de TsCN (1,3 equiv.) en THF. La reacción se agitó a −78 °C durante otros 30 min, luego se detuvo con NH_4Cl sat. (aq) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15 %) para dar el compuesto **23** (51 mg, 66%) como un sólido blanco. m/z 280 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63364: El compuesto **23** (48 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,6 equiv.), y la reacción se agitó a 0 °C durante 3 h agregando una porción adicional de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,1 equiv.) luego de 2 h. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N (aq), $NaHCO_3$ saturado y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15 %) para dar el compuesto **TX63364** (41 mg, 86%) como un sólido blanco. $^{1H\ NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ □7,94 (s, 1H), □4,78 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 4,65 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,44 (s, 3H), 3,28 (dd, 1H, *J* = 4,3, 11,4 Hz), 2,00 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); m/z 278 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63363: El compuesto **TX63364** (28 mg, 0,10 mmol) se colocó en THF, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó 2 d a temperatura ambiente, y se detuvo con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y

se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **TX63363** (16 mg, 68%) como un sólido blanco. $^{1H\ NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 3,45 (dd, 1H, *J* = 4,3, 11,6 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,61 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 234 $[M+H]^+$.

Compuesto 25: El compuesto **21** (2,56 g, 10,1 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 y se agregó dicromato de piridinio durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se calentó a 45 °C hasta haberse consumido el material de partida, según lo observado por cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con CH_2Cl_2, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **25** (2,36 g, 93%) como un sólido. m/z 253 $[M+H]^+$.

Compuesto 26: El compuesto **25** (2,95 g, 11,7 mmol) se colocó en formato de etilo y se enfrió a 0 °C, luego se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7 con ácido acético. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **26** (3,27 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 281 $[M+H]^+$.

Compuesto 27: Una mezcla de **26** (1,50 g, 5,35 mmol) y metilhidrazina (0,37 g, 8,03 mmol) en etanol (100 mL) se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc) para dar **27** (1,50 g, 97%) como un aceite. m/z 291 $[M+H]^+$.

Compuesto 28: El compuesto **27** (1,50 g, 5,17 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con éter, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **28** (1,10 g, 86%) como un sólido. m/z 247 $[M+H]^+$.

Compuesto 29: Una solución de **28** (1,10 g, 4,47 mmol) en THF se agregó

a una solución a −78 °C de LDA (1,6 equiv.) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 45 min, luego se agregó una solución de TsCN (1,2 equiv.) en THF. La reacción se agitó a −78 °C durante otros 45 min, luego se detuvo con HCl 1 N (aq) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 35 %) para dar el compuesto **29** (0,53 g, 44%) como un sólido. m/z 272 $[M+H]^+$.

Compuestos TX63432 y TX63445: El compuesto **29** (530 mg, 1,95 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 1 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 30 %) para dar el compuesto **TX63432** (155 mg, 29%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, *d*6-DMSO) δ □8,44 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H, *J* = 5,6, 15,7 Hz), 2,46 (ddd, 1H, *J* = 6,9, 11,6, 15,9 Hz), 2,16 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 1,82 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); m/z 270 $[M+H]^+$, y **TX63445** (28 mg, 4%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (d, 1H, *J* = 6,2, 16,1 Hz), 2,44 (ddd, 1H, *J* = 7,0, 11,8, 16,3 Hz), 2,15 (dd, 1H, *J* = 1,6, 12,1 Hz), 1,98 (dd, 1H, *J* = 7,1, 13,5 Hz), 1,87 (dq, 1H, *J* = 6,2, 12,0 Hz), 1,49 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); m/z 348, 350 (1:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 30: Una solución de clorhidrato de ciclohexilhidrazina (0,245 g, 1,5 eq) y trietilamina (165 mg, 1,5eq) en EtOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó una solución del compuesto **26** (0,3 g, 1,07 mmol) en EtOH (5 mL) lentamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se calentó a 60 °C durante 16 h y luego se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en Hexanos 5% a 35%) para dar el compuesto **30** (0,14 g, 36%) como un sólido gomoso; m/z 359 $[M+H]^+$.

Compuesto 31: Una solución del compuesto **30** (0,14 g, 0,39 mmol) en MeOH se trató con HCl 3 N (aq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se detuvo mediante éter y $NaHCO_3$ saturado (aq). La capa orgánica se separó y se secó con $MgSO_4$, luego se filtró a través de una columna corta (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15%) para dar el compuesto **31** (0,12 g, 98%) como un sólido. m/z 315 $[M+H]^+$.

Compuesto 32: Se preparó una solución de diisopropilamida de litio (LDA) mediante la adición de *n*-BuLi (1,6 M en hexano) a diisopropilamina en THF a 0 °C, agitando durante 30 min, y luego enfriando la reacción a -78 °C. Una solución del compuesto **31** (0,12 g, 0,39 mmol) en THF se agregó por goteo a la solución de LDA. La reacción se agitó a −78 °C durante 45 min, y luego se agregó una solución de cianuro de *p*-toulensulfonilo en THF. Luego de agitar 45 min, se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla de reacción se extrajo con éter, y los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5% a 25 %) para dar el compuesto **32** (60 mg, 46%) como un sólido; m/z 340 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63444: Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína a una solución del compuesto **32** (60 mg, 0,17 mmol) en DMF a 0 °C. Luego de agitar durante 2 h, se agregó piridina, y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 16 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó MTBE, y la mezcla se lavó con agua, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5% a 25%) para dar **TX63444** (35 mg, 59%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ □8,53 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,04 (tt, 1H, *J* = 3,6, 11,7 Hz), 2,79 (dd, 1H, *J* = 5,2, 16,2 Hz), 2,56 (ddd, 1H, *J* = 6,9, 11,8, 15,9 Hz), 2,21 (dd, 1H, *J* = 2,4, 11,5 Hz), 2,15 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,24 (s, 3H); m/z 338 $[M+H]^+$.

Compuestos 33 y 34: Se colocó clorhidrato de *tert*-butilhidrazina (0,125 g, 1,0 mmol) en etanol (25 mL). Se agregó trietilamina (0,18 mL, 1,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Se agregó el compuesto **26** (0,203 g, 0,72 mmol), y la mezcla de reacción se calentó

a reflujo durante 5 h y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (20 mL) y salmuera (10 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar dos productos, el compuesto **33** (81 mg, 35%, menos polar) y compuesto **34** (91 mg, 36%, más polar) como sólidos. Compuesto **33**: m/z 333 $[M+H]^+$. Compuesto **34**: m/z 347 $[M+H]^+$.

Compuesto 35: El compuesto **33** (81 mg, 0,24 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **35** (70 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 289 $[M+H]^+$.

Compuesto 36: El compuesto **35** (70 mg, 0,24 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **36** (69 mg, 90%) como un sólido. m/z 317 $[M+H]^+$.

Compuesto 37: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **36** (69 mg, 0,218 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **37** (70 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 314 $[M+H]^+$.

Compuesto 38: El compuesto **37** (70 mg, 0,224 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado (aq), y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel

de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **38** (41 mg, 59%) como un sólido. m/z 314 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63450: El compuesto **38** (41 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó dibromodimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **TX63450** (23 mg, 56%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 2,79 (dd, 1H, *J* = 5,7, 15,7 Hz), 2,56 (ddd, 1H, *J* = 7,3, 11,5, 15,8 Hz), 2,21 (dd, 1H, *J* = 2,6, 11,4 Hz), 1,87 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); m/z 312 $[M+H]^+$.

Compuesto 39: El compuesto **34** (91 mg, 0,26 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **39** (68 mg, 86%) como un sólido. m/z 303 $[M+H]^+$.

Compuesto 40: El compuesto **39** (68 mg, 0,22 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **40** (62 mg, 83%) como un sólido. m/z 331 $[M+H]^+$.

Compuesto 41: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **40** (62 mg, 0,19 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el

compuesto **41** (66 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 328 $[M+H]^+$.

Compuesto 42: El compuesto **41** se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **42** (49 mg, 80%) como un sólido. m/z 328 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63451: El compuesto **42** se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **TX63451** (33 mg, 68%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ □□8,39 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 3,28 (dd, 1H, *J* = 3,8, 16,6 Hz), 3,06 (dd, 1H, *J* = 12,2, 16,5 Hz), 2,58 (dd, 1H, *J* = 3,7, 12,1 Hz), 1,71 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); m/z 326 $[M+H]^+$.

Compuesto 43: Una mezcla de **26** (300 mg, 1,07 mmol) y (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina (70% puro, 270 mg, 2,4 mmol) en etanol (25 mL) se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 45 %) para dar **43** (270 mg, 70%) como un sólido. m/z 359 $[M+H]^+$.

Compuesto 44: El compuesto **43** (0,27 g, 0,75 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$

saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **44** (0,24 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 315 $[M+H]^+$.

Compuesto 45: El compuesto **44** (0,24 g, 0,75 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **45** (0,25 g, 96%) como un sólido. m/z 343 $[M+H]^+$.

Compuesto 46: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **45** (0,25 g, 0,73 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **46** (0,23 g, 93%) como un sólido. m/z 340 $[M+H]^+$.

Compuesto 47: El compuesto **46** (0,23 g, 0,68 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **47** (0,12 g, 52%) como un sólido. m/z 340 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63454: El compuesto **47** (0,12 g, 0,35 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 30 %) para dar el compuesto **TX63454** (65 mg, 54%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H, *J* = 5,7, 16,2 Hz), 2,59 (ddd, 1H, *J* = 7,0, 11,9, 16,1 Hz), 2,21 (dd, 1H, *J* = 2,1, 11,9 Hz), 1,90 (m, 2H), 1,51 (s,

3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); m/z 338 $[M+H]^+$.

Compuestos 48 y 49: Se agregó etanol a una mezcla de **26** (204 mg, 0,73 mmol), clorhidrato de fenilhidrazina (132 mg, 0,92 mmol), y acetato de sodio trihidrato (140 mg, 1,08 mmol) se calentó gradualmente a 65 °C. La mezcla de reacción luego se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar **48** (91 mg, 35%, menos polar) y **49** (135 mg, 51%, más polar) como sólidos. Compuesto **48**: $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,53 (s, 1H), 7,41 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 7,22 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 3,98 (m, 4H), 2,80 (dd, 1H, *J* = 5,7, 15,9 Hz), 2,59 (ddd, 1H, *J* = 6,5, 11,6, 15,8 Hz), 2,36 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,09 (3H), 0,98 (s, 3H); m/z 353 $[M+H]^+$. Compuesto **49**: $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 2,98 (dd, 1H, *J* = 12,2, 16,7 Hz), 2,86 (dd, 1H, *J* = 4,0, 16,7 Hz), 2,32 (dd, 1H, *J* = 4,0, 12,2 Hz), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); m/z 367 $[M+H]^+$.

Compuesto 50: El compuesto **48** (86 mg, 0,24 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **50** (69 mg, 92%) como un sólido. m/z 309 $[M+H]^+$.

Compuesto 51: El compuesto **50** (69 mg, 0,22 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **51** (73 mg, 97%) como un sólido. m/z 337 $[M+H]^+$.

Compuesto 52: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **51** (73 mg, 0,22 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de

enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **52** (66 mg, 91%) como un sólido. m/z 334 $[M+H]^+$.

Compuesto 53: El compuesto **52** (66 mg, 0,20 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **53** (53 mg, 80%) como un sólido. m/z 334 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63455: El compuesto **53** (53 mg, 0,16 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna repetida (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **TX63455** (1,8 mg, 3%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8,63 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 2,92 (dd, 1H, *J* = 4,8, 15,8 Hz), 2,67 (ddd, 1H, *J* = 6,5, 11,8, 15,8 Hz), 2,26 (dd, 1H, *J* = 2,4, 11,4 Hz), 1,97 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); m/z 332 $[M+H]^+$.

Compuesto 54: El compuesto **49** (0,120 g, 0,33 mmol) se colocó en metanol (20 mL), y se agregó HCl 1N (aq, 2 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq, 15 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **54** (97,3 mg, 92%) como un sólido.

Compuesto 55: El compuesto **54** (0,0973 g, 0,30 mmol) se colocó en formato de etilo (5 mL), y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30% en peso, 0,4 mL, 7,1 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **55** (100,7 mg, 95%) como un sólido. m/z 351 $[M+H]^+$.

Compuesto 56: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq, 3,2 mL, 0,32 mL) se agregó al compuesto **55** (100,7 mg, 0,29 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **56** (75,4 mg, 76%) como un sólido. m/z 348 $[M+H]^+$.

Compuesto 57: El compuesto **56** (75,4 mg, 0,22 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1 (6 mL), y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso, 0,24 mL, 4,3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante aproximadamente 5,5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (10 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **57** (59,5 mg, 79%) como un sólido. m/z 348 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63456: El compuesto **57** (59,5 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DMF seco (1 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó dibromodimetilhidantoína (31 mg, 0,109 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida, según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina (0,13 mL, 1,6 mmol), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (60 mL) y se lavó con salmuera (10 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante

cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar un sólido (29,9 mg). El residuo purificado se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar un sólido. El sólido se trituró con Et_2O/EtOAc para dar el compuesto **TX63456** (14,3 mg, 24%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,48-7,68 (m, 5H), 3,18 (dd, 1H, *J* = 8,0, 16,0 Hz), 3,02 (dd, 1H, *J* = 4,0, 16,0 Hz), 2,62 (dd, 1H, *J* = 4,0, 12,0 Hz), 1,56 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); m/z 346 $[M+H]^+$.

Compuesto 58: El compuesto **26** (1,200 g, 4,28 mmol) se colocó en etanol (100 mL). Se agregó hidrazina anhidra (0,36 mL, 11,5 mmol) en etanol (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trituró con éter/acetato de etilo para dar el compuesto **58** (0,965 g, 82%) como un sólido. m/z 277 $[M+H]^+$.

Compuesto 59: El compuesto **58** (280 mg, 1,01 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **59** (245,2 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 233 $[M+H]^+$.

Compuesto 60: El compuesto **59** (239 mg, 1,03 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **63** (264 mg, 99%): m/z 261 $[M+H]^+$.

Compuesto 61: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **60** (260 mg, 1,00 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **61** (248,9 mg, 97%): m/z 258 $[M+H]^+$.

Compuesto 62: El compuesto **61** (245 mg, 0,95 mmol) se disolvió en una

mezcla de metanol/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **62** (204 mg, 83%) como un sólido. m/z 258 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63467: Una mezcla del compuesto **62** (51 mg, 0,198 mmol) y DDQ (59 mg, 0,26 mmol) se recogió en benceno (11 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 4,5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna tres veces (gel de sílice, MeOH en CH_2Cl_2 1,5%, MeOH en CH_2Cl_2 2% y EtOAc, respectivamente) para dar un sólido. El residuo purificado se colocó en acetato de etilo (40 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **TX63467** (22 mg, 43%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 12,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); m/z 256 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63462: **TX63467** (12 mg, 0,047 mmol) se colocó en una mezcla de $NaHCO_3$ saturado (aq, 0,5 mL) y THF (1,5 mL), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó cloroformato de metilo (1 gota, exceso) y la mezcla de reacción se agitó 40 min a 0 °C y luego se agregó más cloroformato de metilo (2 gotas, exceso) y la mezcla de reacción se agitó 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con NaCl (aq, 10 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **TX63462** (2,3 mg, 16%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H, *J* = 8,0, 16,0 Hz), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,19 (dd, 1H, *J* = 4,0, 12,0 Hz), 1,85-2,02 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 314 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63463: Se colocó **TX63467** (12 mg, 0,047 mmol) en una mezcla de $NaHCO_3$ saturado (aq, 0,5 mL) y THF (1,5 mL), y la mezcla se enfrió a

0 °C. Se agregó cloruro de acetilo (1 gota, exceso), y la mezcla de reacción se agitó 40 min a 0 °C. Luego se agregó más cloruro de acetilo (2 gotas, exceso), y la mezcla de reacción se agitó durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con NaCl (aq, 10 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **TX63463** (3,3 mg, 24%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 2,90 (dd, 1H, *J* = 4,0, 12,0 Hz), 2,69 (s, 3H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,19 (dd, 1H, *J* = 4,0, 12,0 Hz), 1,85-2,02 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 298 $[M+H]^+$.

Compuesto 63: Una mezcla de **26** (300 mg, 1,07 mmol) y 2-hidraziniletanol (130 mg, 1,7 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH en EtOAc 1 %) para dar **63** (320 mg, 93%) como un aceite. m/z 321 $[M+H]^+$.

Compuesto 64: El compuesto **63** (0,32 g, 1,0 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **64** (0,17 g, 62%) como un sólido. m/z 277 $[M+H]^+$.

Compuesto 65: El compuesto **64** (0,17 g, 0,62 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq), se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **65** (0,17 g, 91%) como un sólido. m/z 305 $[M+H]^+$.

Compuesto 66: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **65** (0,17 g, 0,56 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **66** (0,18 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 302 $[M+H]^+$.

Compuesto 67: El compuesto **66** (0,18 g, 0,56 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **67** (0,18 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 302 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63464: El compuesto **67** (0,18 g, 0,56 mmol) se disolvió en dioxano. Se agregó bromuro perbromuro de piridinio, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó piridina, y la mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH en EtOAc 0 a 2 %) para dar el compuesto **TX63464** (10 mg, 5%) como un sólido blanco opaco. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,01 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz), 4,00 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 2,81 (dd, 1H, *J* = 5,5, 16,1 Hz), 2,57 (ddd, 1H, *J* = 7,0, 11,8, 16,0 Hz), 2,21 (dd, 1H, *J* = 2,1, 11,7 Hz), 1,91 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); m/z 300 $[M+H]^+$.

Compuesto 68: El compuesto **27** (2,6 g, 9,0 mmol) se colocó en CH_2Cl_2, y se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,7 g, 5,9 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 1N Na_2CO_3, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 35 %) para dar el compuesto **68** (1;8 g, 54%) como un sólido gomoso. m/z 369, 371 (1:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 69: Una mezcla del compuesto **68** (1,3 g, 3,5 mmol), ácido fenilborónico (645 mg, 5,3 mmol), Ph_3P (190 mg, 0,73 mmol), K_3PO_4 (2,24 g, 10,6 mmol) y DME (15 mL) se burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (80 mg, 0,35 mmol) y se continuó el burbujeo con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 85 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 30 %) para dar el compuesto **69** (0,69 g, 53%) como un sólido blanco opaco. m/z 367 $[M+H]^+$.

Compuesto 70: El compuesto **69** (0,69 g, 1,9 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **70** (0,64 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 323 $[M+H]^+$.

Compuesto 71: El compuesto **70** (0,64 g, 1,9 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq), se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **71** (0,61 g, 92%) como un sólido. m/z 351 $[M+H]^+$.

Compuesto 72: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **71** (0,61 g, 1,7 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **72** (0,58 g, 96%) como un sólido. m/z 348 $[M+H]^+$.

Compuesto 73: El compuesto **72** (0,58 g, 1,7 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **73** (435 mg, 75%) como un sólido. m/z 348 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63465: El compuesto **73** (435 mg, 1,25 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante

cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 30 %) para dar el compuesto **TX63465** (0,3 g, 69%) como un sólido. $^{1H\ NMR}$ (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,44 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,55 (m 2H), 2,23 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz), 1,89 (dd, 1H, *J* = 5,0, 12,6 Hz), 1,82 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 346 $[M+H]^+$.

Tabla 2. Compuestos 74a-74l (Esquema 16)

Nombre del Compuesto	R	Ácido arilborónico (1,5 eq)	$Pd(OAc)_2$	DME (mL)	Rendimiento (%)
74a	3-Cl	1,1 mmol	0,1 eq.	3,1	78
74b	4-Cl	1,1 mmol	0,1 eq.	3,1	68
74c	2-Cl	1,1 mmol	0,1 eq.	3,1	78
74d	3-F	0,57 mmol	0,3 eq	6	74
74e	4-F	0,58 mmol	0,3 eq	6	70
74f	2-Me	0,8 mmol	0,1 eq.	2,3	64
74g	2-OMe	1,1 mmol	0,1 eq.	3,1	69
74h	3-Me	0,60 mmol	0,3 eq	6	67
74i	3-OMe	0,61 mmol	0,3 eq	6	58
74j	4-Me	0,73 mmol	0,1 eq.	2,1	70
74k	4-OMe	1,1 mmol	0,1 eq.	3,1	48
74l	2-F	0,93 mmol	0,1 eq.	2,6	71

Método general A: El compuesto **68** (1,0 eq.) se colocó en DME (Véase Tabla 2 por cantidades). Se agregaron $PhB(OH)_2$ (Véase Tabla 2 por cantidades), Ph_3P (0,2 eq.) y K_3PO_4 (3,0 eq.), y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (Véase Tabla 2 por cantidades) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 min. Luego la mezcla se agitó a 85 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 74a: 0,23g, 78%: m/z 401, 403 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 74b: 0,2g, 68%: m/z 401, 403 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 74c: 0,23g, 78%: m/z 401, 403 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 74d: 0,1051g, 74%: m/z 385 $[M+H]^+$.

Compuesto 74e: 0,0992g, 70%: m/z 385 $[M+H]^+$.

Compuesto 74f: 0,13g, 64%: m/z 381 $[M+H]^+$.

Compuesto 74g: 0,2g, 69%: m/z 397 $[M+H]^+$.

Compuesto 74h: 0,097g, 67%: m/z 381 $[M+H]^+$.

Compuesto 74i: 0,0872g, 58%: m/z 397 $[M+H]^+$.

Compuesto 74j: 0,13g, 70%: m/z 381 $[M+H]^+$.

Compuesto 74k: 0,14g, 48%: m/z 397 $[M+H]^+$.

Compuesto 74l: 0,17g, 71%: m/z 385 $[M+H]^+$.

Tabla 3. Compuestos 75a-75l (Esquema 16)

Nombre del Compuesto	R	74 (mmol) (materiales de partida)	HCl	MeOH (mL)	Rendimiento (%)
75a	3-Cl	0,57	3N, 0,9 mL	1,5	cuantitativo
75b	4-Cl	0,5	3N, 0,4 mL	1,35	cuantitativo
75c	2-Cl	0,50	3N, 0,4 mL	1,35	cuantitativo
75d	3-F	0,27	1N, 1,6 mL	16,2	87
75e	4-F	0,26	1N, 1,6 mL	15,6	83
75f	2-Me	0,34	3N, 0,27 mL	0,92	cuantitativo
75g	2-OMe	0,50	3N, 0,4 mL	1,35	cuantitativo
75h	3-Me	0,255	1N, 1,5 mL	15,3	96
75i	3-OMe	0,22	1N, 1,3 mL	13,2	92
75j	4-Me	0,34	3N, 0,27 mL	0,92	cuantitativo
75k	4-OMe	0,35	3N, 0,28 mL	0,95	97
75l	2-F	0,44	3N, 0,35 mL	1,2	cuantitativo

Método general B: El compuesto **74** (Véase Tabla 3 por cantidades) se colocó en metanol (Véase Tabla 3 por cantidades), y se agregó HCl (aq, Véase Tabla 3 por cantidades). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 75a: 210 mg, cuantitativo: m/z 357, 359 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 75b: 180 mg, cuantitativo: m/z 357, 359 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 75c: 180 mg, cuantitativo: m/z 357, 359 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 75d: 80,3 mg, 87%: m/z 341 $[M+H]^+$.

Compuesto 75e: 79,7 mg, 83%: m/z 341 $[M+H]^+$.

Compuesto 75f: 120 mg, cuantitativo: m/z 337 $[M+H]^+$.

Compuesto 75g: 180 mg, cuantitativo: m/z 353 $[M+H]^+$.

Compuesto 75h: 82,4 mg, 96%: m/z 337 $[M+H]^+$.

Compuesto 75i: 71,5 mg, 92%: m/z 353 $[M+H]^+$.

Compuesto 75j: 120 mg, cuantitativo: m/z 337 $[M+H]^+$.

Compuesto 75k: 120 mg, 97%: m/z 353 $[M+H]^+$.

Compuesto 75l: 150 mg, cuantitativo: m/z 341 $[M+H]^+$.

Tabla 4. Compuestos 76a-76l (Esquema 16)

Nombre del Compuesto	R	75 (mmol) (materiales de partida)	HCO_2Et (mL)	MeONa (23%$_{p/p}$, eq)	Rendimiento (%)
76a	3-Cl	0,588	4,7	10	97

Nombre del Compuesto	R	75 (mmol) (materiales de partida)	HCO_2Et (mL)	MeONa (23%$_{p/p}$, eq)	Rendimiento (%)
76b	4-Cl	0,5	4	10	94
76c	2-Cl	0,5	4	10	94
76d	3-F	0,236	3,9	23,7	cuantitativo
76e	4-F	0,234	3,9	23,7	91
76f	2-Me	0,356	2,8	10	96
76g	2-OMe	0,51	4,1	10	93
76h	3-Me	0,245	4,1	23,7	cuantitativo
76i	3-OMe	0,20	3,3	23,7	cuantitativo
76j	4-Me	0,356	2,8	10	92
76k	4-OMe	0,34	2,7	10	97
76l	2-F	0,44	3,5	10	92

Método general C: El compuesto **75** (Véase Tabla 4 por cantidades) se colocó en formato de etilo (Véase Tabla 4 por cantidades), y se agregó NaOMe en metanol 30% (Véase Tabla 4 por cantidades). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 76a: 220 mg, 97%: m/z 385, 387 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 76b: 180 mg, 94%: m/z 385, 387 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 76c: 180 mg, 94%: m/z 385, 387 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 76d: 93 mg, cuantitativo: m/z 369 $[M+H]^+$.

Compuesto 76e: 77,8 mg, 91%: m/z 369 $[M+H]^+$.

Compuesto 76f: 125 mg, 96%: m/z 365 $[M+H]^+$.

Compuesto 76g: 180 mg, 93%: m/z 381 $[M+H]^+$.

Compuesto 76h: 90,2 mg, cuantitativo: m/z 365 $[M+H]^+$.

Compuesto 76i: 75,8 mg, 99,6%: m/z 381 $[M+H]^+$.

Compuesto 76j: 120 mg, 92%: m/z 365 $[M+H]^+$.

Compuesto 76k: 125 mg, 97%: m/z 381 $[M+H]^+$.

Compuesto 76l: 150 mg, 92%: m/z 369 $[M+H]^+$.

Tabla 5. Compuestos 77a-77l (Esquema 16)

Nombre del Compuesto	R	76 (mmol) (materiales de partida)	$NH_2OH{\cdot}HCl$ (eq)	Rendimiento (%)
77[a]	3-Cl	0,57	2	cuantitativo
77b	4-Cl	0,47	2	cuantitativo

77c	2-Cl	0,47	2	cuantitativo
77d	3-F	0,29	1,1	92
77e	4-F	0,21	1,1	94
77f	2-Me	0,34	2	cuantitativo
77g	2-OMe	0,47	2	95
77h	3-Me	0,25	1,1	94
77i	3-OMe	0,20	1,1	87
77j	4-Me	0,33	2	cuantitativo
77k	4-OMe	0,33	2	cuantitativo
77l	2-F	0,41	2	cuantitativo

Método general D: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq, Véase Tabla 5 por cantidades) se agregó al compuesto **76** (Véase Tabla 5 por cantidades). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 77a: 220 mg, cuantitativo: m/z 382, 384 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 77b: 180 mg, cuantitativo: m/z 382, 384 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 77c: 180 mg, cuantitativo: m/z 382, 384 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 77d: 84 mg, 92%: m/z 366 $[M+H]^+$.

Compuesto 77e: 72,1 mg, 94%: m/z 366 $[M+H]^+$.

Compuesto 77f: 125 mg, cuantitativo: m/z 362 $[M+H]^+$.

Compuesto 77g: 170 mg, 95%: m/z 378 $[M+H]^+$.

Compuesto 77h: 84,0 mg, 94%: m/z 362 $[M+H]^+$.

Compuesto 77i: 66,0 mg, 87%: m/z 378 $[M+H]^+$.

Compuesto 77j: 125 mg, cuantitativo: m/z 362 $[M+H]^+$.

Compuesto 77k: 130 mg, cuantitativo: m/z 378 $[M+H]^+$.

Compuesto 77l: 150 mg, cuantitativo: m/z 366 $[M+H]^+$.

Tabla 6. Compuestos 78a-78l (Esquema 16)

Nombre del Compuesto	R	81 (mmol) (materiales de partida)	MeONa (30%$_{p/p}$, eq)	Rendimiento (%)
78[a]	3-Cl	0,58	8	cuantitativo
78b	4-Cl	0,47	8	95
78c	2-Cl	0,47	8	cuantitativo
78d	3-F	0,23	20	cuantitativo
78e	4-F	0,20	20	cuantitativo
78f	2-Me	0,35	8	96
78g	2-OMe	0,45	8	cuantitativo
78h	3-Me	0,23	20	86
78i	3-OMe	0,17	20	cuantitativo

Nombre del Compuesto	R	81 (mmol) (materiales de partida)	MeONa (30%$_{p/p}$, eq)	Rendimiento (%)
78j	4-Me	0,35	8	88
78k	4-OMe	0,34	8	cuantitativo
78l	2-F	0,41	8	cuantitativo

Método general E: El compuesto **77** (Véase Tabla 6 por cantidades) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (Véase Tabla 6 por cantidades), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 78a: 220 mg, cuantitativo: m/z 382, 384 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 78b: 170 mg, 95%: m/z 382, 384 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 78c: 180 mg, cuantitativo: m/z 382, 384 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 78d: 88 mg, cuantitativo: m/z 366 $[M+H]^+$.

Compuesto 78e: 93,4 mg, cuantitativo: m/z 366 $[M+H]^+$.

Compuesto 78f: 120 mg, 96%: m/z 362 $[M+H]^+$.

Compuesto 78g: 170 mg, cuantitativo: m/z 378 $[M+H]^+$.

Compuesto 78h: 71,5 mg, 86%: m/z 362 $[M+H]^+$.

Compuesto 78i: 72,0 mg, cuantitativo: m/z 378 $[M+H]^+$.

Compuesto 78j: 110 mg, 88%: m/z 362 $[M+H]^+$.

Compuesto 78k: 130 mg, cuantitativo: m/z 378 $[M+H]^+$.

Compuesto 78l: 150 mg, cuantitativo: m/z 366 $[M+H]^+$.

Tabla 7. Compuestos del Esquema 16

Nombre del Compuesto	R	82 (mmol) (materiales de partida)	DBDMH (eq)	Piridina (eq)	Rendimiento (%)
TX63485	3-Cl	0,58	0,55	10	57
TX63486	4-Cl	0,45	0,55	10	53
TX63491	2-Cl	0,47	0,55	10	67
TX63506	3-F	0,24	0,64	9,4	26
TX63507	4-F	0,20	0,64	9,4	37
TX63508	2-Me	0,33	0,55	10	34
TX63509	2-OMe	0,45	0,55	10	21
TX63512	3-Me	0,20	0,64	9,4	31

TX63513	3-OMe	0,19	0,64	9,4	24
TX63514	4-Me	0,30	0,55	10	55
TX63515	4-OMe	0,34	0,55	10	39
TX63519	2-F	0,41	0,55	10	50

Método general F: El compuesto **78** (Véase Tabla 7 por cantidades) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó dibromodimetilhidantoína (Véase Tabla 7 por cantidades), y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina (Véase Tabla 7 por cantidades), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar los derivados correspondientes:

TX63485: 125 mg, 57%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 7,20-7,48 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H, *J* = 12,0, 4,0 Hz), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,24 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 1,82-1,99 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 380, 382 (3:1) $[M+H]^+$.

TX63486: 89 mg, 53%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □8,53 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,80 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H, *J* = 12,0, 4,0 Hz), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, *J* = 12,0, 2,0 Hz), 1,82-1,99 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); m/z 380, 382 (3:1) $[M+H]^+$.

TX63491: 120 mg, 67%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,45–7,25 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,60–2,39 (m, 2H), 2,29–2,20 (m, 1H), 1,91–1,85 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); m/z 380, 382 (3:1) $[M+H]^+$.

TX63506: 22,5 mg, 26%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H, *J* = 12,0, 4,0 Hz), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,24 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 1,83-1,98 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 364 $[M+H]^+$.

TX63507: 26,9 mg, 37%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 7,16-7,28 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H, *J* = 12,0, 4,0 Hz), 2,49-2,58 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,0 Hz), 1,82-1,97 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31

(s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 364 $[M+H]^+$.

TX63508: 40 mg, 34%: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (s, 1H), 7,16-7,45 (m, 4H), 7,06 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,22 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 1,75-1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 360 $[M+H]^+$.

TX63509: 35 mg, 21%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,23–7,18 (m, 1H), 7,08–7,03 (m, 2H), 3,85 (br s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,58–2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); m/z 376 $[M+H]^+$.

TX63512: 22,2 mg, 31%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,38 (t, 1H, *J* = 4,0 Hz), 7,10-7,31 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H, *J* = 12,0, 4,0 Hz), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (dd, 1H, *J* = 8,0, 2,0 Hz), 1,82-1,96 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 360 $[M+H]^+$.

TX63513: 17,1 mg, 24%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,43 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz), 6,85-7,01 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H, *J* = 12,0, 4,0 Hz), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H, *J* = 12,0, 2,0 Hz), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 376 $[M+H]^+$.

TX63514: 60 mg, 55%: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,47-2,62 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 1,76-1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 381 $[M+H]^+$.

TX63515: 50 mg, 39%: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (s, 1H), 7,38 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 7,06 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,22 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 1,75-1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 376 $[M+H]^+$.

TX63519: 75 mg, 50%: ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,43–7,34 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 364 $[M+H]^+$.

Compuesto 79a: Una mezcla del compuesto **68** (270 mg, 0,73 mmol), ácido 3-piridinilborónico (1,5 equiv.), Ph_3P (0,2 equiv.), K_3PO_4 (3,0 equiv.) y se burbujeó DME con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,1 equiv.) y se continuó el burbujeo con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 85 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se

purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 30 %) para dar el compuesto **79a** (70 mg, 26%) como un sólido. m/z 368 $[M+H]^+$.

Compuesto 79b: El compuesto **68** (290 mg, 0,79 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4-piridinilborónico usando el mismo procedimiento aplicado para dar **79a** dando **79b** (140 mg, 49%) como un sólido. m/z 368 $[M+H]^+$.

Compuesto 80a: El compuesto **79a** (70 mg, 0,19 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **80a** (60 mg, 97%) como un sólido. m/z 324 $[M+H]^+$.

Compuesto 80b: El compuesto **79b** (140 mg, 0,38 mmol) se sometió al mismo procedimiento usado para preparar **80a** para dar **80b** (130 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 324 $[M+H]^+$.

Compuesto 81a: El compuesto **80a** (60 mg, 0,19 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq), se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **81a** (70 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 352 $[M+H]^+$.

Compuesto 81b: El compuesto **80b** (130 mg, 0,38 mmol) se sometió al mismo procedimiento usado para preparar **81a** para dar **81b** (135 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 352 $[M+H]^+$.

Compuesto 82a: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **81a** (70 mg, 0,19 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **82a** (70 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 349 $[M+H]^+$.

Compuesto 82b: El compuesto **81b** (135 mg, 0,38 mmol) se sometió al mismo procedimiento usado para preparar **82a** para dar **82b** (135 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 349 $[M+H]^+$.

Compuesto 83a: El compuesto **82a** (70 mg, 0,19 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **83a** (70 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 349 $[M+H]^+$.

Compuesto 83b: El compuesto **82b** (135 mg, 0,38 mmol) se sometió al mismo procedimiento usado para preparar **83a** para dar **83b** (135 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 349 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63503: El compuesto **83a** (65 mg, 0,19 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó Br_2, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 35 % con Et_3N 0,5%) para dar el compuesto **TX63503** (20 mg, 31%) como un sólido blanco opaco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (dd, 1H, *J* = 1,5, 4,8 Hz), 8,64 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 8,53 (s, 1H), 7,69 (td, 1H, *J* = 1,8, 7,9 Hz), 7,46 (dd, 1H, *J* = 4,9, 7,3 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H, *J* = 4,8, 16,0 Hz), 2,58 (ddd, 1H, *J* = 6,8, 11,6, 15,9 Hz), 2,25 (dd, 1H, *J* = 1,9, 11,9 Hz), 1,92 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,31 (s 3H), 1,26 (s, 3H); m/z 347 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63505: El compuesto **83b** (135 mg, 0,38 mmol) se sometió al mismo procedimiento usado para preparar **TX63503** para dar **TX63505** (35 mg, 27%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, *d*6-DMSO) δ 8,71 (d, 2H, *J* = 4,6 Hz), 8,51 (s, 1H), 7,51 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz), 3,85 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 347 $[M+H]^+$.

Compuesto 84: El compuesto **18** (1,04 g, 4,64 mmol) se colocó en *t*-BuOH y se agregó a una solución de KO*t*-Bu en *t*-BuOH. La reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y se agregó 1,4-dibromobutano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 min, luego se calentó a 45 °C hasta haberse

consumido el material de partida, según lo observado por cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 %) para dar el compuesto **84** (1,006 g, 78%) como un aceite. m/z 279 $[M+H]^+$.

Compuesto 85: El compuesto **84** (1,561 g, 5,61 mmol) se colocó en EtOH bajo N_2 y se agregó $Pd(OH)_2$ 20%. El recipiente del agitador de Parr se purgó cuidadosamente con H_2 y se cargó a 372,3 kPa (54 psi). El recipiente se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice EtOAc en Hexanos 6 a 50 %) para dar el compuesto **85** (0,493 g, 31%) como un aceite. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,72 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 4,59 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 3,38 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H, *J* = 4,2, 11,6 Hz), 2,76 (dt, 1H, *J* = 5,9, 15,0 Hz), 2,44 (td, 1H, *J* = 7,5, 13,0 Hz), 2,32 (td, 1H, *J* = 3,4, 15,0 Hz), 2,22 (ddd, 1H, *J* = 2,9, 5,8, 13,8 Hz), 1,87 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,50 (m, 8H), 1,30 (m, 3H), 1,12 (s, 3H).

Compuesto 86: Una mezcla del compuesto **85** (460 mg, 1,64 mmol), etilenglicol, y ácido p-toluenosulfónico hidratado en tolueno se calentó a reflujo durante la noche con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **86** (497 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 263 ($M-H_2O+1$).

Compuesto 87: El compuesto **86** (497 mg, 1,64 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 y se agregó dicromato de piridinio durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se calentó a 45 °C hasta haberse consumido el material de partida, según lo observado por cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con CH_2Cl_2, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **87** (359 mg, 73%) como un sólido. m/z 279 $[M+H]^+$.

Compuesto 88: El compuesto **87** (352 mg, 1,26 mmol) se colocó en

formato de etilo y se enfrió a 0 °C, luego se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7 con ácido acético. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **88** (384 mg, 99%) como un sólido. m/z 307 $[M+H]^+$.

Compuesto 89: Una mezcla de **88** (227 mg, 0,74 mmol) y metilhidrazina (2,7 equiv.) en etanol (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se trituró con éter/EtOAc para dar **89** (176 mg, 75%) como un sólido. m/z 317 $[M+H]^+$.

Compuesto 90: El compuesto **89** (93 mg, 0,29 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **90** (83 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 273 $[M+H]^+$.

Compuesto 91: El compuesto **90** (80 mg, 0,29 mmol) se colocó en formato de etilo y se enfrió a 0 °C, luego se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq), se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar **91** (89 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 301 $[M+H]^+$.

Compuesto 92: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **91** (87 mg, 0,29 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **92** (83 mg, 96%) como un sólido. m/z 298 $[M+H]^+$.

Compuesto 93: El compuesto **92** (77 mg, 0,26 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y luego

se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado (aq), y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **93** (81 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 298 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63487: El compuesto **93** (81 mg, 0,26 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida, según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **TX63487** (29 mg, 38%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,78 (dd, 1H, *J* = 4,8, 14,9 Hz), 2,55 (ddd, 1H, *J* = 7,5, 11,6, 15,3 Hz), 2,33 (dd, 1H, *J* = 2,8, 10,9 Hz), 2,27 (m, 1H), 1,83 (m, 5H), 1,63 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (m, 1H); m/z 296 $[M+H]^+$.

Compuesto 94: El compuesto **89** (159 mg, 0,50 mmol) se colocó en CH_2Cl_2, y se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **94** (123 mg, 62%) como un sólido. m/z 395, 397 (1:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 95: Una mezcla del compuesto **94** (121 mg, 0,31 mmol), ácido fenilborónico (56 mg, 0,46 mmol), Ph_3P (18 mg, 0,07 mmol), K_3PO_4 (210 mg, 0,99 mmol) y DME (10 mL) se burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0,07 mmol) y se continuó el burbujeo con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en

columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **95** (88 mg, 73%) como un sólido blanco. m/z 393 $[M+H]^+$.

Compuesto 96: El compuesto **95** (84 mg, 0,21 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **96** (79 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 349 $[M+H]^+$.

Compuesto 97: El compuesto **96** (75 mg, 0,21 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **97** (38 mg, 47%) como un sólido. m/z 377 $[M+H]^+$.

Compuesto 98: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **97** (38 mg, 0,10 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en acetato de etilo, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **98** (38 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 374 $[M+H]^+$.

Compuesto 99: El compuesto **98** (38 mg, 0,10 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **99** (40 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 374 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63504: El compuesto **99** (40 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el

material de partida, según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **TX63504** (14 mg, 37%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 7,50 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,67 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz), 2,56 (m, 1H), 2,40 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 2,28 (m, 1H), 1,84 (m, 5H), 1,65 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,28 (m, 1H); m/z 372 $[M+H]^+$.

Compuesto 48 y 100: El compuesto **26** (100 mg, 0,36 mmol) se colocó en tolueno (10 ml), se burbujeó con N_2 durante 5 min, y se agregó fenilhidrazina (38 µl, 0,38 mmol). El vial se selló y la reacción se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se colocó en tolueno (10 mL) y se agregó ácido p-toluenosulfónico hidratado (12 mg, 0,06 mmol), luego la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3 min. La reacción se agitó a 80 °C durante la noche, luego a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró para dar una mezcla de los compuestos **48** y **100**: m/z 353 $[M+H]^+$.

Compuestos 50 y 101: La mezcla de los compuestos **48** y **100** se colocó en metanol, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 a 25 %) para dar el compuesto **50** (19 mg, 17%) y compuesto **101** (57,1 mg, 52%) como sólidos: m/z 309 $[M+H]^+$.

Compuesto 102: El compuesto **101** (50,4 mg, 0,16 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con

$MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **102** (61,4 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 337 $[M+H]^+$.

Compuesto 103: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **102** (61,4 mg, 0,16 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **103** (48,5 mg, 89%) como un sólido. m/z 334 $[M+H]^+$.

Compuesto 104: El compuesto **103** (47,5 mg, 0,14 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **104** (42,5 mg, 89%) como un sólido. m/z 334 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63524: El compuesto **104** (42,5 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 25%) para dar el compuesto **TX63524** (11,8 mg, 28%) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 2,86 (ddd, 1H, *J* = 1,1, 5,7, 15,9 Hz), 2,65 (ddd, 1H, *J* = 6,7, 12,0, 16,1 Hz), 2,32 (dd, 1H, *J* = 1,9, 11,9 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); *m/z* 332 $[M+H]^+$.

Compuesto 105: El compuesto **26** (0,282 g, 1,0 mmol) se colocó en

clorhidrato de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/H_2O 9:1 (11 mL, 1,1 mmol) y se agregó trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó brevemente a 45 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60 °C brevemente para asegurar la ciclización y luego se concentró, se diluyó con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un vidrio. *m/z* $[M+H]^+$ 278,1

A una solución del intermediario anterior (305 mg, 1,1 mmol) en THF y MeOH (2:1), se agregó NaOMe 30% (8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 (sat.) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **105** (0,297 g). *m/z* $[M+H]^+$ 278,1. Este material se usó directamente en el siguiente paso.

Compuesto 106: El compuesto **105** (0,297 g, 1,1 mmol) se colocó en EtOH (20 mL) y se agregó metilhidrazina (0,15 g, 3,26 mmol) como una solución en EtOH (1 mL) por goteo a temperatura ambiente. La reacción se calentó durante la noche y otras seis horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 18 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1, luego 1:1 como eluyente. Se obtuvo el compuesto **106** (62 mg, 18%) como un vidrio. *m/z* $[M+H]^+$ 306,2.

Compuesto 107: El compuesto **106** (0,062 g, 0,20 mmol) se disolvió en EtOAc (7 mL). Se agregó trietilamina (0,06 mL, 0,4 mmol) y luego se agregó cloruro de benzoilo (0,069 g, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta un aceite oscuro para dar **107** (0,1145 g) que se usó sin purificación adicional. *m/z* $[M+H]^+$ 410,3.

Compuesto 108: Una solución de **107** (114,5 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con HCl 3N (aq), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y $NaHCO_3$ saturado (aq). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se concentró para dar **108**

(57 mg, 57%). *m/z* $[M+H]^+$ 366,2.

Compuesto 109: A una solución de **108** (57 mg, 0,16 mmol) en 2 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se agregó NaOMe en MeOH 30% (6 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con solución saturada de KH_2PO_4. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **109** (63 mg) que se usó sin purificación adicional. *m/z* $[M+H]^+$ 394,2.

Compuesto 110: A una solución de **109** (0,063 g, 0,16 mmol) en 2 mL de EtOH, se agregó sal de HCl de NH_2OH (2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **110** (0,0613 g) que se usó sin purificación adicional. *m/z* $[M+H]^+$ 391,2.

Compuesto 111: A una solución del compuesto **110** (0,0613 g, 0,16 mmol) en THF y MeOH (2:1), se agregó NaOMe 30% (8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 (sat.) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **111** (0,0493 g) que se usó sin purificación adicional. *m/z* $[M+H]^+$ 391,2.

Compuesto TX63531: A una solución de **111** (0,0493 g, 0,13 mmol) en 1 mL de DMF a 0 °C, se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (30 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/EtOAc 2:1 para dar **TX63531** (5,8 mg, 11%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 7,88 (d, 2H, *J* = 4,3 Hz), 7,60 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,54 (br s, 1H), 7,51 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,14 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 1,79–1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 389,2.

Compuesto TX63524: El compuesto **104** (42,5 mg, 0,13 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el

material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25 %) para dar el compuesto **TX63524** (11,8 mg, 28%) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 2,86 (ddd, 1H, *J* = 1,1, 5,7, 15,9 Hz), 2,65 (ddd, 1H, *J* = 6,7, 12,0, 16,1 Hz), 2,32 (dd, 1H, *J* = 1,9, 11,9 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H). m/z 332 $[M+H]^+$.

Compuesto 112: Una solución de **17** (6,4 g, 36 mmol) en THF (25 mL) se agregó a una solución a -78 °C de litio (2 equiv.) en NH_3 líq. (10 mL). La reacción se agitó a -78 °C durante 45 min, se detuvo con NH_4Cl (10 g), y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **112** (1,5 g, 23%) como un aceite. m/z 183 $[M+H]^+$.

Compuesto 113: Una mezcla del compuesto **112** (1,5 g, 8,2 mmol), etilenglicol, y ácido p-toluenosulfónico hidratado en benceno se calentó a reflujo durante 4 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **113** (1,4 g, 75%) como un aceite. m/z 227 $[M+H]^+$.

Compuesto 114: El compuesto **113** (1,4 g, 6,2 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 (100 mL), luego se agregaron $MgSO_4$ (150 mg) y PDC (2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de sílice (se eluyó con CH_2Cl_2) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **114** (1,25 g, 90%) como un sólido blanco. m/z 225 $[M+H]^+$.

Compuesto 115: El compuesto **114** (1,25 g, 5,57 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en

peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **115** (1,35 g, 96%) como un sólido. m/z 253 $[M+H]^+$.

Compuesto 116: Una mezcla del compuesto **115** (1,35 g, 5,35 mmol) y metilhidrazina (1,6 equiv.) en etanol se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc) para dar **116** (1,2 g, 85%) como un sólido. m/z 263 $[M+H]^+$.

Compuesto 117: El compuesto **116** (1,2 g, 4,6 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 y se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con 1 N Na_2CO_3 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 a 30 %) para dar **117** (1,0 g, 64%) como un sólido. m/z 341, 343 (1:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 118: Una mezcla del compuesto **117** (1,0 g, 2,9 mmol), ácido fenilborónico (1,25 equiv.), Ph_3P (0,3 equiv.), K_3PO_4 (3 equiv.) y DME se burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,15 equiv.) y se continuó el burbujeo con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 a 30 %) para dar el compuesto **118** (0,53 g, 53%) como un aceite. m/z 339 $[M+H]^+$.

Compuesto 119: El compuesto **118** (0,53 g, 1,6 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **119** (0,42 g, 91%) como un sólido. m/z 295 $[M+H]^+$.

Compuesto 120: El compuesto **119** (0,42 g, 1,4 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con

salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **120** (0,44 g, 96%) como un sólido. m/z 323 $[M+H]^+$.

Compuesto 121: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **120** (0,44 g, 1,4 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **121** (445 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 320 $[M+H]^+$.

Compuesto 122: El compuesto **121** (445 mg, 1,4 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **122** (440 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 320 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63540: El compuesto **122** (440 mg, 1,4 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15 a 35 %) para dar el compuesto **TX63540** (120 mg, 28%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 7,50 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,51 (ddt, 1H, *J* = 1,7, 5,7, 12,3 Hz), 1,89 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,48 (s, 3H); m/z 318 $[M+H]^+$.

Compuesto 123: El compuesto **1** (30,0 g, 238 mmol) se suspendió en acetonitrilo y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregaron etilvinilcetona (25 g, 297 mmol) y trietilamina (53 ml, 380 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 (aq) y salmuera, luego se secó

con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se colocó en benceno (250 mL), se agregó pirrolidina (5,0 ml, 60 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 48 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en hexanos 20%) para dar un aceite amarillo. El aceite se cristalizó a partir de *t*-BuOMe frío (50 mL) para dar **123** (18,59 g, 41%) como un sólido blanco.

Compuesto 124: Una solución de $NaBH_4$ (0,64 g, 17 mmol) en etanol (100 mL) se agregó a una solución a 0 °C del compuesto **123** (12,97 g, 67,5 mmol) en etanol (100 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 y se detuvo con ácido acético (7,7 mL, 135 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego se concentró. El residuo se diluyó con NH_4OH 10% (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50%) para dar **124** (7,28 g, 56%) como un sólido amarillo claro. m/z 195 $[M+H]^+$.

Compuesto 125: Una solución de **124** (6,1 g, 31 mmol) en THF (25 mL) se agregó a una solución a -78 °C de litio (2 equiv.) en NH_3 líq. (10 mL). La reacción se agitó a -78 °C durante 45 min, se detuvo con NH_4Cl (10 g), y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **125** (1,7 g, 28%) como un aceite. m/z 197 $[M+H]^+$.

Compuesto 126: Una mezcla del compuesto **125** (1,7 g, 8,7 mmol), etilenglicol, y ácido p-toluenosulfónico hidratado en benceno se calentó a reflujo durante 4 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **126** (1,3 g, 62%) como un aceite. m/z 241 $[M+H]^+$.

Compuesto 127: El compuesto **126** (1,3 g, 6,2 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 (100 mL), luego se agregaron $MgSO_4$ (150 mg) y PDC (2 equiv.). La reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 2 d. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de sílice (se eluyó con CH_2Cl_2) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **127** (1,18 g, 92%) como un sólido blanco. m/z 239 $[M+H]^+$.

Compuesto 128: El compuesto **127** (0,67 g, 2,8 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **128** (0,75 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 267 $[M+H]^+$.

Compuesto 129: Una mezcla del compuesto **128** (0,75 g, 2,8 mmol) y metilhidrazina (1,6 equiv.) en etanol se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc) para dar **129** (613 mg, 79%) como un sólido. m/z 277 $[M+H]^+$.

Compuesto 130: El compuesto **129** (0,61 g, 2,2 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 y se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lavó con 1 N Na_2CO_3 y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 a 30 %) para dar **130** (580 mg, 74%) como un sólido. m/z 355, 357 (1:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 131: Una mezcla del compuesto **130** (0,58 g, 1,6 mmol), ácido fenilborónico (1,25 equiv.), Ph_3P (0,3 equiv.), K_3PO_4 (3 equiv.) y DME se burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,15 equiv.) y se continuó el burbujeo con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 a 30 %) para dar el compuesto **131** (360 mg, 63%) como un sólido blanco opaco. m/z 353 $[M+H]^+$.

Compuesto 132: El compuesto **131** (0,33 g, 0,94 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL),

luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **132** (300 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 309 $[M+H]^+$.

Compuesto 133: El compuesto **132** (0,30 g, 0,94 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **133** (300 mg, 95%) como un sólido. m/z 337 $[M+H]^+$.

Compuesto 134: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **133** (0,30 g, 0,89 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **134** (300 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 334 $[M+H]^+$.

Compuesto 135: El compuesto **134** (0,30 g, 0,89 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **135** (300 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 334 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63541: El compuesto **135** (0,30 g, 0,89 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15 a 35 %) para dar el compuesto **TX63541** (97 mg, 33%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,45 (tt, 1H, *J* = 2,1, 7,3 Hz), 7,35 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,61 (m, 3H), 2,15 (dt, 1H, *J* = 2,1, 12,7 Hz), 2,04 (m, 1H), 1,75 (qd, 1H, *J* = 6,6,

12,7 Hz), 1,50 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); m/z 332 $[M+H]^+$.

Compuestos TX63791 y TX63792: Los enantiómeros del compuesto **TX63541** (488,9 mg) se separaron usando HPLC quiral (CHIRALPAK IA, 5µ, 30x250 mm, EtOH/EtOAc/Hexano 2:50:50) para dar dos picos bien resueltos. Uno ocurrió a 3,98 min, y dio **TX63791** (206,2 mg, 99,6% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □8,50 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (m, 3H), 2,12 (t, 1H, *J* = 12,6 Hz), 2,01 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz). El otro ocurrió a 5,04 min, y dio **TX63792** (220,7 mg, 99,8% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □8,50 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (m, 3H), 2,12 (t, 1H, *J* = 12,6 Hz), 2,01 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,0 Hz).

Compuesto 136a-b: El compuesto **48** (0,360 g, 1,02 mmol) se colocó en DCM (30 mL) a temperatura ambiente. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (0,169 g, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 24 g) usando EtOAc/Hexanos 10% para dar **136b** (0,1057 g), *m/z* 433,0, $[M+H]^+$; y **136a** (0,1141 g), *m/z* 389,0, $[M+H]^+$.

Compuesto 137: La mezcla de **136a** (105,7 mg) y **136b** (114,1 mg) se colocó en DME. Se agregaron $PhB(OH)_2$ (1,5 eq), Ph_3P (0,2 eq.) y K_3PO_4 (3,0 eq.), y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,1 eq) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 10 min. Luego la mezcla se agitó a 85 °C durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar los productos de acoplamiento cruzado correspondientes como una mezcla (**a**: 81,6 mg, **b**: 37,4 mg), que se colocó en MeOH y se agregó HCl (aq, 3N). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar **137** (108,9 mg). *m/z* $[M+H]^+$ 385,1.

Compuesto 138: El compuesto **137** (0,116 g, 0,30 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en

peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq), se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **138** (134,2 mg, 100%). *m/z* $[M+H]^+$ 413,1.

Compuesto 139: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **117** (0,134 g, 0,33 mmol) en EtOH se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **139** (124,9 mg, 94%), *m/z* $[M+H]^+$ 410,2.

Compuesto 140: El compuesto **139** (0,1249 g, 0,31 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **140** (119,5 mg, 94%), *m/z* $[M+H]^+$ 410,2.

Compuesto TX63544: El compuesto **140** (0,1195 g, 0,29 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 5–30 %) para dar el compuesto **TX63544** (60,9 mg, 52%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,31–7,28 (m, 5H), 7,26–7,21 (m, 3H), 7,15–7,13 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H, *J* = 5,1, 16,4 Hz), 2,67–2,60 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H, *J* = 2,1, 11,6 Hz), 1,98–1,86 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 408,2.

Compuesto 141a: Una mezcla del compuesto **68** (0,23 g, 0,62 mmol), isopropenilpinacolboronato (1,25 equiv.), Ph_3P (0,3 equiv.), K_3PO_4 (3 equiv.) y DME se burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,15 equiv.) y se continuó el burbujeo con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 85 °C

durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 a 30 %) para dar el compuesto **141a** (85 mg, 41%) como un sólido. m/z 331 $[M+H]^+$.

Compuesto 142a: El compuesto **141a** (85 mg, 0,26 mmol) se colocó en THF bajo N_2 y se agregó Pd/C 10%. El recipiente se purgó cuidadosamente con H_2 y se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **142a** (85 mg, 99%) como un sólido. m/z 333 $[M+H]^+$.

Compuesto 143a: El compuesto **142a** (85 mg, 0,26 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **143a** (70 mg, 95%) como un sólido. m/z 289 $[M+H]^+$.

Compuesto 144a: El compuesto **143a** (70 mg, 0,24 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **144a** (80 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 317 $[M+H]^+$.

Compuesto 145a: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **144a** (80 mg, 0,24 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **145a** (80 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 314 $[M+H]^+$.

Compuesto 146a: El compuesto **145a** (80 mg, 0,24 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **146a** (75 mg, 99%) como un

sólido. m/z 314 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63547: El compuesto **146a** (75 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15 a 35 %) para dar el compuesto **TX63547** (11 mg, 15%) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (septuplete, 1H, *J* = 7,0 Hz), 2,84 (ddd, 1H, *J* = 7,0, 11,7, 15,7 Hz), 2,58 (ddd, 1H, *J* = 7,0, 11,7, 15,7 Hz), 2,16 (dd, 1H, *J* = 2,1, 11,9 Hz), 1,88 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,29 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,24 (s, 3H); m/z 312 $[M+H]^+$.

Compuesto 141b: Se mezcló el compuesto **68** (0,371 g, 1,00 mmol), K_2CO_3 (0,417 g, 3,02 mmol), pinacoléster de ácido 1-ciclohexenilborónico (0,269 g, 0,23 mmol) y dioxano (15 mL) y la reacción se burbujeó con N_2 durante 2-3 minutos. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (0,079 g, 0,097 mmol) y la reacción se burbujeó con N_2 durante aproximadamente 5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 100 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 mL), las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 19 g) usando EtOAc/Hexano 20% para dar **141b** (151 mg, 40%) como un vidrio/sólido blanco. *m/z* $[M+H]^+$ 371,2.

Compuesto 142b: El compuesto **141b** (0,147 g, 0,40 mmol) se colocó en EtOH (20 mL), y el recipiente se purgó con gas nitrógeno. Se agregó Pd/C 10% (0,035 g) y el recipiente se evacuó y se purgó con H_2 tres veces y se agitó durante la noche otras 6 horas bajo un globo de H_2 a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración y el material filtrado se concentró para dar **142b** (139 mg, 93%) como una espuma/vidrio transparente, *m/z* $[M+H]^+$ 373,1.

Compuesto 143b: El compuesto **142b** (0,139 g, 0,37 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para **37a** para dar **143b** (110,6 mg, 92%) como un vidrio/sólido. *m/z* $[M+H]^+$ 329,1.

Compuesto 144b: El compuesto **143b** (0,1106 g, 0,34 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para **143a** para dar **144a** (128 mg, cuantitativo). *m/z* $[M+H]^+$ 357,1.

Compuesto 145b: El compuesto **144b** (0,128 g, 0,36 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para **144a** para dar **145a** (111,4 mg, 89%) como una espuma. *m/z* $[M+H]^+$ 354,1.

Compuesto 146b: El compuesto **145b** (0,1114 g, 0,32 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para **145a** para dar **146a** (111,7 mg, 97%) como una espuma blancuzca. *m/z* $[M+H]^+$ 354,0.

Compuesto TX63591: El compuesto **146b** (0,111 g, 0,31 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para **146a** para dar **TX63547** y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 12 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 y se cromatografió una segunda vez sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando éter metílico tert-butílico en DCM 5% para dar **TX63591** (14 mg, 12%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H, J = 15, 5 Hz), 2,51-2,62 (m, 2H), 2,12 (dd, 1H, J=10, 2,5 Hz), 1,74-1,89 (m, 7H), 1,50-1,58 (m, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,29-1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Compuesto 147: Se hizo reaccionar el compuesto **68** (0,151 g, 0,41 mmol), K_2CO_3 (0,176 g, 1,29 mmol), pinacoléster de ácido bencilborónico (0,176 g, 0,8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,038 g, 0,0046 mmol) y dioxano (8 mL) bajo nitrógeno a 90 °C durante 1,5 horas y luego durante la noche a 100 °C. Se agregó más $Pd(dppf)Cl_2$ (0,041 g, 0,005 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante la noche y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 9,9 g) eluyendo con Hexanos/EtOAc 5:1, luego Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **147** como una mezcla con bromopirazol deshalogenado de partida como un aceite, (0,0736 g), *m/z* $[M+H]^+$ 381,1.

Compuesto 148: El compuesto **147** (73,6 mg, 0,19 mmol) se colocó en MeOH, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de

reacción se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **148** (58,8 mg) como un sólido. *m/z* 337,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 149: El compuesto **148** (58,8 mg, 0,18 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq), se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL) y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **149** (74 mg) como un sólido. Éste se usó directamente en el siguiente paso.

Compuesto 150: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **149** (74 mg, 0,2 mmol) en EtOH se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **150** (71 mg) como un sólido. *m/z* 362,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 151: El compuesto **150** (71 mg, 0,2 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 11 g) usando hexanos/EtOAc 50% para dar **151** (23 mg) como un sólido. *m/z* $[M+H]^+$ 362,1.

Compuesto TX63550: El compuesto **151** (23 mg, 0,063 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó Br_2, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (malla 230–400, 7g) usando hexanos/EtOAc 50% para dar **TX63550** (8,3 mg). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 7,28 (dd, 2H, *J* = 7,3, 7,5 Hz), 7,21 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,04 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz), 3,90 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,57 (dd, 1H, *J* = 5,9, 15,8 Hz), 2,35

(m, 1H), 2,14 (dd, 1H, *J* = 1,9, 11,8 Hz), 1,90–1,77 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 360,1.

Compuesto 152: El compuesto **130** (355 mg, 1,28 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **152** (305 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 233 $[M+H]^+$.

Compuesto 153: El compuesto **152** (305 mg, 1,28 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **153** (330 mg, 99%) como un sólido. m/z 261 $[M+H]^+$.

Compuesto 154: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **153** (330 mg, 1,27 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **154** (320 mg, 98%) como un sólido. m/z 258 $[M+H]^+$.

Compuesto 155: El compuesto **154** (320 mg, 1,24 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **155** (320 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 258 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63551: El compuesto **155** (320 mg, 1,24 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15 a 35 %) para dar el compuesto **TX63551** (120 mg, 38%) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 6,3, 16,0 Hz), 2,57 (m, 2H), 2,09 (dt, 1H, *J* = 1,8, 12,4 Hz), 2,02 (dd, 1H, *J* = 7,1, 13,7 Hz), 1,74 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,31 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); m/z 256 $[M+H]^+$.

Compuesto 156: Una solución del compuesto **1** (2,50 g, 19,8 mmol) y acrilamida (2,15 g, 30,2 mmol) en Et_3N (50 mL) se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido marrón se aisló mediante filtración. El sólido crudo se trituró con EtOAc para dar **156** (3,77 g, 96%) como un sólido marrón claro. m/z 198 $[M+H]^+$.

Compuesto 157: El compuesto **156** (3,75 g, 19,0 mmol) se colocó en HOAc (37,5 mL), se dividió en 3 porciones iguales y se selló en viales para microondas. Cada vial se calentó a 160 °C durante 1 h en el microondas. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyó con EtOH (20 mL), y se calentó a reflujo durante 20 min, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el material filtrado se lavó con EtOAc para dar **157** (2,48 g, 73%) como un sólido marrón claro. m/z 180 $[M+H]^+$.

Compuesto 158: Se agregó NaH (1,0 equiv.) a una solución a 0 °C de **157** (1,5 g, 8,4 mmol) en DMF/THF (2,3/1, 30 mL) y la mezcla se agitó durante 45 min. Se agregó MeI (1,5 equiv.) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h a temperatura ambiente la reacción se detuvo con NH_4Cl saturado y se extrajo con CH_2Cl_2, luego se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 100 %) para dar **158** (1,1 g, 68%) como un sólido amarillo claro. m/z 194 $[M+H]^+$.

Compuesto 159: El compuesto **158** (600 mg, 3,1 mmol) se colocó en AcOH/agua (19/1, 12 mL) bajo N_2 y se agregó PtO_2 (120 mg). El recipiente se purgó cuidadosamente con H_2 y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc, y se concentró. El residuo crudo se colocó en CH_2Cl_2, se secó con $MgSO_4$, y se

concentró para dar el compuesto **159** (864 mg, cuantitativo) como un aceite viscoso. m/z 198 $[M+H]^+$.

Compuesto 160: Se agregó TPAP (107 mg, 0,30 mmol) a una mezcla a temperatura ambiente del compuesto **159** (864 mg, 3,1 mmol), NMO (770 mg, 6,6 mmol), y filtros moleculares de 4 Å (2 g) en CH_2Cl_2 (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de silica, se eluyó con acetona/CH_2Cl_2 (1/1, 100 mL) y se concentró. El residuo se colocó en CH_2Cl_2, se lavó con HCl 1 N (aq) y agua, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Acetona en Hexanos 0 a 50%) para dar **160** (480 mg, 79%) como un sólido blanco. m/z 196 $[M+H]^+$.

Compuesto 161: El compuesto **160** (120 mg, 0,61 mmol) se colocó en formato de etilo, se enfrió a 0 °C, y se agregó metóxido de sodio 25% (solución en MeOH 25 % en peso). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con HCl 12 N (0,55 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto crudo **161**: m/z 224 $[M+H]^+$.

Compuesto 162: Una mezcla del compuesto crudo **161** y metilhidrazina (52 µL, 0,98 mmol) en etanol (6,1 mL) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH en CH_2Cl_2 0 a 10 %) para dar **162** (134 mg, 93%) como un aceite. m/z 234 $[M+H]^+$.

Compuesto 163: Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (107 mg, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se agregó a una solución a temperatura ambiente del compuesto **162** (134 mg, 0,57 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL). La reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía sucesiva en columna, primero se cargó directamente (gel de sílice, Acetona en Hexanos 0 a 70 %), luego (gel de sílice, MeOH en CH_2Cl_2 0 a 5 %) para dar **163** (87 mg, 49%) como un aceite. m/z 312, 314 (1:1), $[M+H]^+$.

Compuesto 164: Una mezcla del compuesto **163** (87 mg, 0,28 mmol), ácido 3-fenilborónico (1,5 equiv.), Ph_3P (0,2 equiv.), K_3PO_4 (3,0 equiv.) y DME se

burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,1 equiv.) y se continuó el burbujeo con N_2 durante 10 min. El vial de reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 2,5 h en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, Acetona en Hexanos 0 a 65 %) para dar el compuesto **164** (82 mg, 95%) como un sólido blanco. m/z 310 $[M+H]^+$.

Compuesto 165: Una solución de LDA (2,0 equiv.) en THF se agregó a una solución a -78 °C de **164** (40 mg, 0,13 mmol) en THF (1,3 mL). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de PhSeCl (3 equiv.) en THF (0,4 mL). La reacción se agitó a -78 °C durante otra h, luego se detuvo con NH_4Cl saturado (aq) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 100 %) para dar el compuesto **165** (27 mg, 45%) como un sólido amarillo. m/z 466 $[M+H]^+$.

Compuesto 166: El compuesto **165** (27 mg, 0,058 mmol) se colocó en EtOAc/THF (3/1, 1,2 mL), y se agregó H_2O_2 (30%, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con Na_2SO_3 saturado (aq) y agua, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 100 %) para dar el compuesto **166** (16 mg, 90%) como un sólido blanco. m/z 308 $[M+H]^+$.

Compuesto 167: Se agregó iodo (2 equiv.) a una solución a temperatura ambiente del compuesto **166** (14,2 mg, 0,046 mmol) en piridina/CCl_4 (1/2, 0,69 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, luego durante 16 h a 50 °C, y finalmente durante 20 h a 65 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con Na_2SO_3 saturado (aq), agua, y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 100 %) para dar el compuesto **167** (12 mg, 60%) como un sólido amarillo. m/z 434 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63568: El compuesto **167** (11 mg, 0,036 mmol), $Zn(CN)_2$ (3

equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 equiv.) se recogió en DMF desgasificada (0,5 mL). El vial se purgó con N_2, se selló y la reacción se agitó durante 20 min a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 0 a 50 %) para dar el compuesto **TX63568** (7,5 mg, 89%) como un sólido amarillo claro. NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,49 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,43 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,32 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,88 (dd, 1H, *J* = 2,8, 13,2 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,72 (ddd, 1H, *J* = 1,3, 6,6, 16,4 Hz), 2,63 (ddd, 1H, *J* = 6,6, 11,4, 16,3 Hz), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,35 (s, 3H); m/z 333 $[M+H]^+$.

Compuesto 169: El compuesto **25** (0,294 g, 1,17 mmol) se colocó en DCM (50 mL). Se agregaron MgBr-Et_2O (0,777 g, 3,0 mmol) y *i*Pr_2EtN (0,4 mL, 2,3 mmol) en forma secuencial y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos, gradualmente tornándose anaranjada. Se agregó cloruro de benzoilo (0,342 g, 2,43 mmol) en DCM (2 mL) por goteo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo agregando solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite para dar el material crudo **168**. El residuo se colocó en EtOH (25 mL) y se trató con monohidrato de hidrazina (0,63 g, 12,6 mmol) en EtOH y la mezcla se calentó a 63 °C durante aproximadamente 1 hora y luego se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 15 g) usando EtOAc/Hexano 50% para dar **169** (158 mg, 38%) como un aceite casi transparente. *m/z* $[M+H]^+$ 353,1.

Compuesto 170: El compuesto **169** (0,158 g, 0,45 mmol) se colocó en MeOH, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **170** (174 mg, cuantitativo) como un aceite. *m/z* $[M+H]^+$ 309,0.

Compuesto 171: El compuesto **170** (0,169 g, 0,55 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en

peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **171** (154,8 mg, 84%). *m/z* $[M+H]^+$ 337,0.

Compuesto 172: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **171** (0,1548 g, 0,46 mmol). Se agregó una mezcla 9:1 de EtOH/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **172** (128 mg, 83%) como un sólido amarillo claro. *m/z* $[M+H]^+$ 334,0.

Compuesto 173: El compuesto **172** (0,128 g, 0,38 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar el compuesto **173** (129 mg, cuantitativo) como un vidrio/sólido amarillo. *m/z* $[M+H]^+$ 334,0.

Compuesto TX63579: Una mezcla del compuesto **173** (0,129 g, 0,39 mmol) y DDQ (1,3 eq) se recogió en benceno. La mezcla se agitó a reflujo durante 4,5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 11 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63579** (35,47 mg, 27%). ^{1}H NMR (500 MHz, d_6-DMSO) δ 13,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,47 (dd, 2H, J = 7,4, 7,5 Hz), 7,35 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 2,87 (dd, 1H, J = 5,5, 15,8 Hz), 2,76–2,69 (m, 1H), 2,26 (d, 1H), 1,98–1,86 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 332,0.

Compuesto 174: Una solución de clorhidrato de acetamida (0,68 g, 7,2 mmol) y piperidina (0,60 g, 7,0 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se agregó el compuesto **26** (0,20 g, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 d, luego se concentró. El

residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 25 %) para dar **174** (0,12 g, 56%) como un sólido. m/z 303 $[M+H]^+$.

Compuesto 175a: Se recogió hemisulfato de *O*-metilisourea (0,946g, 7,7 mmol) y piperidina (0,58 g, 6,8 mmol) en *i*PrOH (15 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. Se agregó el compuesto **174** (0,212 g, 0,76 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a reflujo durante 4 d. El *i*PrOH se reemplazó por *n*-BuOH y se agregó más hemisulfato de *O*-metilisourea (0,432 g, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (80 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL), y salmuera (15 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 20%) para dar una mezcla de tres componentes (364 mg): *m/z* 319,2 $[M+H]^+$.

Tabla 8: Compuestos 175b-175o (Esquema 31).

Nombre del Compuesto	R	9 (mmol)	Amidina (mmol)	Piperidina (mmol)	Rendimiento (%)
175b	Me	0,71	7,2	7,0	56
175c	*i*-Pr	1,091	10,93	6,60	63
175d	H	1,081	10,85	6,46	75
175e	Ph	1,091	11,24	6,77	75
175f	*t*-Bu	1,07	7,3	5,35	52
175g	CF_3	1,07	10,7	5,35	88
175h	4-Cl-Ph	1,242	5,23	3,13	40
175i	2-Cl-Ph	1,25	5,58	3,23	Quant.
175j	3-Me-Ph	1,118	5,86	3,53	39
175k	4-MeO-Ph	1,258	5,4	3,23	32
175l	Me-tiazol	1,19	5,75	3,43	Quant.
175m	3-piridilo	1,079	6,34	3,84	44

000259

Nombre del Compuesto	R	9 (mmol)	Amidina (mmol)	Piperidina (mmol)	Rendimiento (%)
175n	4-piridilo	1,28	12,82	7,68	Quant.
175º	2-piridilo	1,09	6,34	3,84	95

Método general F: Se recogió el compuesto **174** (Véase Tabla 8 por cantidades), amidina sustituida (Véase Tabla 8 por cantidades) y piperidina (Véase Tabla 8 por cantidades) en *i*-PrOH (10 mL), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 48 h en un tubo sellado. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con $CHCl_3$ y se lavó con NH_4Cl (aq, 10%), salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos o MeOH/$CHCl_3$) para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 175b: 0,12 g, 56%: *m/z* 303 $[M+H]^+$.

Compuesto 175c: 0,2282 g, 63%: *m/z* 331 $[M+H]^+$.

Compuesto 175d: 0,233 g, 75%: *m/z* 289 $[M+H]^+$.

Compuesto 175e: 0,307 g, 75%: *m/z* 365 $[M+H]^+$.

Compuesto 175f: 0,190 g, 52%: *m/z* 345 $[M+H]^+$.

Compuesto 175g: 0,337 g, 88%: *m/z* 357 $[M+H]^+$.

Compuesto 175h: 0,2 g, 40%: *m/z* 399, 401 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 175i: 1,38 g, >100%: *m/z* 399/401 (39/14%) $[M+H]^+$, 155/157 (100/36%).

Compuesto 175j: 0,164 g, 39%: *m/z* 379 $[M+H]^+$.

Compuesto 175k: 0,161 g, 32%: *m/z* 395 $[M+H]^+$.

Compuesto 175l: 0,92 g, >100%: *m/z* 386 (93%) $[M+H]^+$, 143 (64%) y 126 (100%).

Compuesto 175m: 0,172 g, 44%: *m/z* 366 $[M+H]^+$.

Compuesto 175n: 1,05 g, >100%: *m/z* 366 (83%) $[M+H]^+$ y 190 (100%).

Compuesto 175o: 0,38 g, 95%: *m/z* 366 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 176a: El compuesto **175a** (0,364 g) se colocó en MeOH, y se agregó HCl (aq, 1 N). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se

000260

concentró para dar una mezcla (0,336 g): *m/z* 275 $[M+H]^+$.

Tabla 9: Compuestos 176b-176º (Esquema 31).

Nombre de Compuesto	R	175b-o (mmol)	HCl 3N (mL)	Solvente	Rendimiento (%)
176b	Me	0,50	No provisto	MeOH	cuantitativo
176c	*i*-Pr	0,69	2	MeOH (10 mL)	89
176d	H	0,809	2	MeOH (10 mL)	93
176e	Ph	0,844	2	MeOH:THF (1:1) (20 mL)	cuantitativo
176f	*t*-Bu	0,552	2	MeOH (10 mL)	84
176g	CF_3	0,944	2	MeOH (10 mL)	65
176h	4-Cl-Ph	0,502	4	MeOH:THF (1:1) (20 mL)	87
176i	2-Cl-Ph	1,25	5	MeOH (25 mL)	73
176j	3-Me-Ph	0,433	4	MeOH:THF (1:1) (20 mL)	96
176k	4-MeO-Ph	0,409	4	MeOH:THF (1:1) (20 mL)	88
176l	Me-tiazol	1,19	5 mL (6N)	MeOH (20 mL)	92
176m	3-piridilo	0,471	4	MeOH:THF (1:1) (20 mL)	cuantitativo
176n	4-piridilo	1,28	5 mL (6N)	MeOH (25 mL)	66
176o	2-piridilo	1,06	5 mL (6 N)	MeOH (20 mL)	72

Método general G: El compuesto **175b-o** (véase Tabla 9 por cantidades) se colocó en solvente (véase Tabla 9 por cantidades), y se agregó HCl (aq) (véase Tabla 9 por cantidades). La mezcla se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se basificó con NH_4OH (aq., 10%) hasta pH~9–10, se extrajo con $CHCl_3$ y se lavó con NaCl

000261

saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 176b: 0,14 g, cuantitativo: *m/z* 259 $[M+H]^+$.

Compuesto 176c: 0,176 g, 89%: *m/z* 287 $[M+H]^+$.

Compuesto 176d: 0,184 g, 93%: *m/z* 245 $[M+H]^+$.

Compuesto 176e: 0,287 g, cuantitativo: *m/z* 321 $[M+H]^+$.

Compuesto 176f: 0,139 g, 84%: *m/z* 301 $[M+H]^+$.

Compuesto 176g: 0,191 g, 65%: *m/z* 313 $[M+H]^+$.

Compuesto 176h: 0,155 g, 87%: *m/z* 355, 357 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 176i: 0,32 g, 73%: *m/z* 355/357 (100/74%) $[M+H]^+$.

Compuesto 176j: 0,139 g, 96%: *m/z* 335 $[M+H]^+$.

Compuesto 176k: 0,127 g, 88%: *m/z* 351 $[M+H]^+$.

Compuesto 176l: 0,37 g, 92%: *m/z* 342 (100%), $[M+H]^+$.

Compuesto 176m: 0,174 g, 100%: *m/z* 322 $[M+H]^+$.

Compuesto 176n: 0,27 g, 66%: *m/z* 322 (100%), $[M+H]^+$.

Compuesto 176o: 0,24 g, 72%: *m/z* 322 (100%), $[M+H]^+$.

Compuesto 177a: El compuesto **176a** (0,336 g, 1,2 mmol) se colocó en formato de etilo (20 mL), y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,56 mL, 28,4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **177a** (0,152 g, 66% al cabo de 3 pasos): *m/z* 303 $[M+H]^+$.

Tabla 10: Compuestos 177b-o (Esquema 31).

Nombre del Compuesto	**R**	**176b-o (mmol)**	**EtO_2CH (mL)**	**MeONa en MeOH (30%p/p, mL)**	**Benceno (mL)**	**Rendimiento (%)**
177b	Me	0,500	No provisto	No provisto	No provisto	92
177c	*i*-Pr	0,616	0,50	0,60	20	cuantitativo
177d	H	0,752	0,61	0,71	20	95
177e	Ph	0,844	0,68	0,80	20	84

Nombre del Compuesto	R	176b-o (mmol)	EtO_2CH (mL)	MeONa en MeOH (30%p/p, mL)	Benceno (mL)	Rendimiento (%)
177f	*t*-Bu	0,464	0,37	0,44	10	cuantitativo
177g	CF_3	0,613	0,50	0,57	10	cuantitativo
177h	4-Cl-Ph	0,437	0,35	0,41	10	99
177i	2-Cl-Ph	0,910	0,73	0,85	20	91
177j	3-Me-Ph	0,417	0,34	0,39	10	89
177k	4-MeO-Ph	0,362	0,30	0,34	10	cuantitativo
177l	Me-tiazol	1,10	0,89	1,0	25	94
177m	3-piridilo	0,471	0,38	0,44	10	83
177n	4-piridilo	0,850	0,68	0,80	20	cuantitativo
177o	2-piridilo	0,76	0,62	0,72	20	82

Método general H: Se recogió el compuesto **176b-o** (véase Tabla 10 por cantidades) y formato de etilo (véase Tabla 10 por cantidades) en benceno (véase Tabla 10 por cantidades), y se agregó NaOMe en MeOH 30% (véase Tabla 10 por cantidades). La mezcla se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 saturado (aq), NaCl saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 177b: 0,13 g, 92%: *m/z* 287 $[M+H]^+$.

Compuesto 177c: 0,206 g, cuantitativo: *m/z* 315 $[M+H]^+$.

Compuesto 177d: 0,194 g, 95%: *m/z* 273 $[M+H]^+$.

Compuesto 177e: 0,248 g, 84%: *m/z* 349 $[M+H]^+$.

Compuesto 177f: 0,162 g, cuantitativo: *m/z* 329 $[M+H]^+$.

Compuesto 177g: 0,228 g, cuantitativo: *m/z* 329 $[M+H]^+$.

Compuesto 177h: 0,166 g, 99%: *m/z* 397, 399 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 177i: 0,32 g, 91%: *m/z* 383/385 (100/42%), $[M+H]^+$.

Compuesto 177j: 0,134 g, 89%: *m/z* 363 $[M+H]^+$.

Compuesto 177k: 0,156 g, cuantitativo: *m/z* 379 $[M+H]^+$.

Compuesto 177l: 0,38 g, 94%: *m/z* 392 (13%) $[M+Na]^+$ y 370 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 177m: 0,137 g, 83%: *m/z* 350 $[M+H]^+$.

Compuesto 177n: 0,35 g, >100%: *m/z* 350 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 177o: 0,22 g, 82%: *m/z* 350 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 178a: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (5,5 mL, 0,55 mmol) se agregó al compuesto **177a** (0,152 g, 0,5 mmol). Se agregó una mezcla 9/1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 25%) para dar el compuesto **178a** (18 mg, 12%): *m/z* 300 $[M+H]^+$.

Tabla 11: Compuesto 178b-178o (Esquema 31).

Nombre de Compuesto	R	177b-o (mmol)	$NH_2OH{\cdot}HCl$ (mmol)	Etanol (mL)	Rendimiento (%)
178b	Me	0,45	No provisto	No provisto	cuantitativo
178c	*i*-Pr	0,616	0,921	10	96
178d	H	0,712	1,065	10	88
178e	Ph	0,711	1,065	10	cuantitativo
178f	*t*-Bu	0,464	0,69	10	cuantitativo
178g	CF_3	0,613	0,92	10	85
178h	4-Cl-Ph	0,434	0,65	20	90
178i	2-Cl-Ph	0,82	1,24	20	cuantitativo
178j	3-Me-Ph	0,369	0,55	10	cuantitativo
178k	4-MeO-Ph	0,362	0,55	10	cuantitativo
178l	Me-tiazol	1,02	1,58	20	cuantitativo
178m	3-piridilo	0,391	0,59	10	82
178n	4-piridilo	0,85	1,29	50	83
178o	2-piridilo	0,63	0,94	25	45

Método general I: El compuesto **177b-o** (véase Tabla 11 por cantidades) se colocó en EtOH (véase Tabla 11 por cantidades), y se agregó clorhidrato de hidroxilamina (véase Tabla 11 por cantidades). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C bajo N_2. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), NaCl saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 178b: 0,13 g, cuantitativo: *m/z* 284 $[M+H]^+$.

Compuesto 178c: 0,183 g, 96%: *m/z* 312 $[M+H]^+$.

Compuesto 178d: 0,168 g, 88%: *m/z* 270 $[M+H]^+$.

Compuesto 178e: 0,247 g, cuantitativo: *m/z* 346 $[M+H]^+$.

Compuesto 178f: 0,167 g, cuantitativo: *m/z* 326 $[M+H]^+$.

Compuesto 178g: 0,175 g, 85%: *m/z* 338 $[M+H]^+$.

Compuesto 178h: 0,149 g, 90%: *m/z* 380, 382 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 178i: 0,31 g, ~100%: *m/z* 380/382 (100/63%) $[M+H]^+$.

Compuesto 178j: 0,152 g, cuantitativo: *m/z* 360 $[M+H]^+$.

Compuesto 178k: 0,146 g, cuantitativo: *m/z* 376 $[M+H]^+$.

Compuesto 178l: 0,37 g, ~100%: *m/z* 367 (100%), $[M+H]^+$.

Compuesto 178m: 0,111 g, 82%: *m/z* 347 $[M+H]^+$.

Compuesto 178n: 0,24 g, 83%: *m/z* 347 (100%), $[M+H]^+$.

Compuesto 178o: 0,097 g, 45%: *m/z* 347 (100%), $[M+H]^+$.

Compuesto 179a: El compuesto **178a** (18 mg, 0,06 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1 (1,6 mL), y se agregó metóxido de sodio 30% (0,066 mL, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5,5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **179a** (13,3 mg, 74%).

Tabla 12: Compuestos 179b-179o (Esquema 31).

Nombre de Compuesto	R	178b-o mmol	MeONa en MeOH (30%p/p, mL)	MeOH (mL)	Rendimiento (%)

179b	Me	0,45	No provisto	No provisto	Cuantitativo
179c	*i*-Pr	0,588	0,55	20	77
179d	H	0,625	0,60	20	76
179e	Ph	0,711	0,67	10	92
179f	*t*-Bu	0,464	0,44	10	81
179g	CF_3	0,518	0,49	10	80
179h	4-Cl-Ph	0,392	0,37	10	92
179i	2-Cl-Ph	0,82	0,77	20	68
179j	3-Me-Ph	0,369	0,35	10	90
179k	4-MeO-Ph	0,362	0,34	10	91
179l	Me-tiazol	1,02	0,96	20	82
179m	3-piridilo	0,320	0,30	10	72
179n	4-piridilo	0,71	0,66	20	Cuantitativo
179o	2-piridilo	0,28	0,27	25	65

Método general J: El compuesto **178b-o** (véase Tabla 12 por cantidades) se colocó en MeOH (véase Tabla 12 por cantidades), y se agregó NaOMe en MeOH 30% (véase Tabla 12 por cantidades). La mezcla se agitó bajo N_2 a 50 °C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), NaCl saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar los derivados correspondientes:

Compuesto 179b: 0,13 g, cuantitativo: *m/z* 284 $[M+H]^+$.

Compuesto 179c: 0,141 g, 77%: *m/z* 312 $[M+H]^+$.

Compuesto 179d: 0,128 g, 76%: *m/z* 270 $[M+H]^+$.

Compuesto 179e: 0,225 g, 92%: *m/z* 346 $[M+H]^+$.

Compuesto 179f: 0,123 g, 81%: *m/z* 326 $[M+H]^+$.

Compuesto 179g: 0,140 g, 80%: *m/z* 338 $[M+H]^+$.

Compuesto 179h: 0,137 g, 92%: *m/z* 380, 382 (3:1) $[M+H]^+$.

Compuesto 179i: 0,21 g, 68%: *m/z* 380/382 (100/52%) $[M+H]^+$.

Compuesto 179j: 0,119 g, 90%: *m/z* 360 $[M+H]^+$.

Compuesto 179k: 0,123 g, 91%: *m/z* 376 $[M+H]^+$.

Compuesto 179l: 0,31 g, 82%: *m/z* 367 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 179m: 0,080 g, 72%: *m/z* 347 $[M+H]^+$.

Compuesto 179n: 0,25 g, >100%: *m/z* 347 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 179o: 0,063 g, 65%: *m/z* 347 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63528: El compuesto **179a** (13,3 mg, 0,044 mmol) se disolvió en DMF seco (0,26 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó dibromodimetilhidantoína (8,0 mg, 0,028 mmol), y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina (0,034 mL, 0,416 mmol), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 25%) para dar el compuesto **TX63528** (6,5 mg, 50%). *m/z* 298 $[M+H]^+$.

Tabla 13: Compuestos del Esquema 31.

Nombre de Compuesto	R	179b-o (mmol)	DBDMH (mmol)	Piridina (mL)	Rendimiento (%)
TX63468	Me	0,45	No provisto	No provisto	51
TX63534	*i*-Pr	0,454	0,273	0,37	38
TX63542	H	0,478	0,29	0,37	54
TX63552	Ph	0,652	0,392	0,53	51
TX63561	*t*-Bu	0,377	0,227	0,30	44
TX63567	CF_3	0,415	0,248	0,34	38
TX63582	4-Cl-Ph	0,361	0,217	0,30	35
TX63612	2-Cl-Ph	0,56	0,28	0,45	67
TX63583	3-Me-Ph	0,330	0,199	0,27	35
TX63590	4-MeO-Ph	0,328	0,196	0,27	38
TX63628	Me-tiazol	0,84	0,42	0,70	23
TX63586	3-piridilo	0,232	0,140	0,20	26
TX63636	4-piridilo	0,71	0,35	0,60	51
TX63641	2-piridilo	0,18	0,091	0,15	25

Método general K: El compuesto **179b-o** (véase Tabla 13 por cantidades) se disolvió en DMF seco (10 mL), y la solución se enfrió a 0 °C bajo N_2. Se agregó dibromodimetilhidantoína (DBDMH) (véase Tabla 13 por cantidades), y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se agregó piridina (véase Tabla 13 por cantidades), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), KH_2PO_4 saturado (aq), NaCl saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar los derivados correspondientes:

Compuesto TX63468: 65 mg g, 51%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 3,00 (dd, 1H, *J* = 6,3, 17,2 Hz), 2,85 (ddd, 1H, *J* = 7,6, 11,4, 17,2 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,21 (dd, 1H, *J* = 2,2, 12,5 Hz), 2,06 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); *m/z* 282 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63534: 53 mg, 38%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 3,18–3,27 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H, *J* = 15,0, 10,0 Hz), 2,81–2,91 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, *J* = 10,0, 5,0 Hz), 2,03–2,09 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); *m/z* 310 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63542: 56,8 mg, 54%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s ancho, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 3,02 (dd, 1H, *J* = 6,1, 17,5 Hz), 2,92–2,84 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H, *J* = 1,8, 12,6 Hz), 2,06–2,02 (m, 1H), 1,93 (dddd, 1H, *J* = 6,5, 12,0, 12,3, 12,6 Hz), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); *m/z* 268 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63552: 114 mg, 51%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 3,03 (dd, 1H, *J* = 6,1, 17,5 Hz), 2,92–2,85 (m, 1H), 2,25 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz), 2,08–2,01 (m, 1H), 1,99–1,92 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* 344 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63561: 54 mg, 44%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 2,95 (dd, 1H, *J* = 6,0, 17,3 Hz), 2,80 (dddd, 1H, *J* = 7,3, 8,8, 8,9, 11,4 Hz), 2,20 (dd, 1H, *J* = 1,9, 12,5 Hz), 2,03–1,99 (m, 1H), 1,91 (dddd, 1H, *J* = 6,4, 12,3, 12,5, 12,6 Hz), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); *m/z* 324 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63567: 52 mg, 38%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 3,12 (dd, 1H, *J* = 6,1, 18,1 Hz), 2,96 (dddd, 1H, *J* = 7,5, 9,1, 9,3,

10,9 Hz), 2,23 (dd, 1H, *J* = 2,1, 12,8 Hz), 2,12–2,08 (m, 1H), 1,98 (dddd, 1H, *J* = 6,6, 12,6, 13,0, 13,3 Hz), 1,49 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* 336 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63582: 47 mg, 35%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 3,04 (dd, 1H, *J* = 5,8, 17,4 Hz), 2,92–2,85 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, *J* = 1,8, 12,5 Hz), 2,08–2,04 (m, 1H), 2,01–1,93 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* 378, 380 (100%:38%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63612: 140 mg, 67%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H, J=20, 5 Hz), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H, J=15, 2,5 Hz), 1,95-2,11 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); *m/z* 378/380 (100/39%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63583: 30 mg, 35%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (s ancho, 2H), 7,44–7,30 (m, 2H), 3,04–3,01 (m, 1H), 2,91–2,84 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (d, 1H, *J* = 12,1 Hz), 2,07–1,95 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); *m/z* 358 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63590: 47 mg, 38%: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 7,05 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H, *J* = 20,0, 5,0 Hz), 2,85–2,95 (m, 1H), 2,28 (dd, 1H, *J* = 10,0, 5,0 Hz), 1,94–2,13 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); *m/z* 374 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63628: 70 mg. 23%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 3,09 (dd, 1H, J = 6,2, 6,1 Hz), 2,93 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,28 (dd, 1H, J = 1,8, 1,8 Hz), 2,03 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); *m/z* 365 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63586: 21 mg, 26%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,69 (s, 1H), 8,91 (dt, 1H, *J* = 1,5, 8,0 Hz), 8,86 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H, *J* = 1,0, 4,8 Hz), 8,63 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, *J* = 5,0, 7,9 Hz), 3,08 (dd, 1H, *J* = 6,0, 17,9 Hz), 2,93 (dddd, 1H, *J* = 7,3, 9,0, 9,0, 11,0 Hz), 2,25 (dd, 1H, *J* = 2,3, 12,6 Hz), 2,11–2,06 (m, 1H), 2,02–1,94 (dddd, 1H, *J* = 6,5, 12,5, 12,9, 13,5 Hz), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); *m/z* 345 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63636: 120 mg, 51%: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 8,83 (d, 2H, J = 5,14), 8,68 (s, 1H), 8,32 (d, 2H, J = 5,45), 3,12 (dd, 1H, J = 6,17, 11,64, 6,04 Hz), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,30 (dd, 1H, J = 1,93, 10,6, 2,03), 2,17-

1,97 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); *m/z* 345 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63641: 15 mg, 25%: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (d, 1H, J = 7,7), 7,92 (t, 1H, 7,2, 7,2), 7,49 (t, 1H, J = 5,25, 5,7), 3,14 (dd, 1H, J = 5,99, 12,01, 5,25 Hz), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,31 (d, 1H, J = 11,88), 2,18-1,94 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); *m/z* 345 (100%), $[M+H]^+$.

Compuesto 180: Una solución de **25** (1,4 g, 5,5 mmol) en THF (10 mL) se agregó a una mezcla en reflujo de carbonato de dimetilo (6 equiv.) y NaH (exceso) en THF (10 mL). La reacción se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **180** (1,5 g, 87%) como un sólido. m/z 311 $[M+H]^+$.

Compuesto 181: Una solución de clorhidrato de acetamida (5,3 g, 55 mmol) y piperidina (2,4 g, 28 mmol) en *i*-PrOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se agregó el compuesto **184** (1,5 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 d, luego se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 15 a 65 %) para dar **181** (0,95 g, 62%) como un sólido. m/z 319 $[M+H]^+$.

Compuesto 182: El compuesto **185** (468 mg, 1,47 mmol) se colocó en $CHCl_3$ (15 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregaron trietilamina (1,5 equiv.) y Tf_2O (1,1 equiv.), y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 15 %) para dar **182** (548 mg, 83%) como un sólido. m/z 451 $[M+H]^+$.

Compuesto 183: Una mezcla del compuesto **182** (548 mg, 1,22 mmol), ácido fenilborónico (1,2 equiv.), Ph_3P (0,36 equiv.), K_3PO_4 (3 equiv.) y DME se burbujeó con N_2 durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0,18 equiv.) y se continuó el burbujeo con N_2 durante 10 min. La reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 35 %) para dar el compuesto **183** (380 mg, 83%) as como un sólido blancuzco: m/z 379 $[M+H]^+$.

Compuesto 184: El compuesto **183** (0,38 g, 1,0 mmol) se colocó en

metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **184** (0,36 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 335 $[M+H]^+$.

Compuesto 185: El compuesto **184** (0,36 g, 1,0 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **184** (0,37 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 363 $[M+H]^+$.

Compuesto 186: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **185** (0,37 g, 1,0 mmol) en etanol se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **186** (0,37 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 360 $[M+H]^+$.

Compuesto 187: El compuesto **186** (0,37 g, 1,0 mmol) se disolvió en una mezcla de THF/metanol 2/1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **187** (0,37 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 360 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63529: El compuesto **187** (0,37 g, 1,0 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 2 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 25 %) para dar el

compuesto **TX63529** (0,24 g, 67%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,50 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (dd, 1H, *J* = 5,8, 17,0 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,36 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,4 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); m/z 358 $[M+H]^+$.

Compuesto 188: Una mezcla del compuesto **26** (148 mg, 0,53 mmol) y urea (2 equiv.) en dioxano se agitó a reflujo durante 3 d. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en MeOH, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 d, luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con ácido acético (0,2 mL) y agua (2 mL), y se concentró. El residuo se diluyó con HCl 1 N (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar **188** como un aceite marrón. *m/z* 305 $[M+H]^+$.

Compuesto 189: El compuesto **188** se colocó en MeOH, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró, se extrajo con EtOAc (50 mL), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **189** (98 mg, 71%) como un sólido. *m/z* 261 $[M+H]^+$.

Compuesto 190: El compuesto **189** (98 mg, 0,38 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se agregó más formato de etilo (5 mL) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 25–100%) para dar el compuesto **190** (52,7 mg, 49%) como un sólido. *m/z* 289 $[M+H]^+$.

Compuesto 191: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq.) se agregó al compuesto **190** (52,7 mg, 0,18 mmol). Se agregó una mezcla 9:1 de etanol/agua, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **191** como un sólido. *m/z* 286 $[M+H]^+$.

Compuesto 192: El compuesto **191** se disolvió en una mezcla de

MeOH/THF 3:1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de HOAc y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/CH_2Cl_2 10%) para dar el compuesto **192** (7,8 mg, 15%) como un sólido. *m/z* 286 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63553: El compuesto **192** (7,8 mg, 0,027 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 8% MeOH/CH_2Cl_2), luego cromatografía preparativa en capa delgada (gel de sílice, EtOAc) para dar el compuesto **TX63553** (2,4 mg, 31%) como un sólido. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 (s ancho, 1H), 2,84 (dd, 1H, *J* = 6,5, 16,6 Hz), 2,71–2,64 (m, 1H), 2,14 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,5 Hz), 1,94–1,85 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); *m/z* 284 $[M+H]^+$.

Compuesto 193: Una solución del compuesto **129** (898 mg, 3,37 mmol), clorhidrato de acetamida (3,2 g, 34 mmol), y piperidina (2,0 ml, 20 mmol) en *i*-PrOH (15 mL) se calentó a reflujo durante 2 d, luego se concentró. El residuo se colocó en $CHCl_3$, se lavó con NH_4OH 10% (aq) y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar **193** (464 mg, 48%) como un sólido. m/z 289 $[M+H]^+$.

Compuesto 194: El compuesto **193** (464 mg, 1,61 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con NH_4OH 10% (aq), y se extrajo con $CHCl_3$, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **193** (371 mg, 94%) como un sólido. m/z 245

$[M+H]^+$.

Compuesto 195: El compuesto **194** (371 mg, 1,52 mmol) se colocó en benceno (20 mL), luego se agregaron formato de etilo (1,25 mL) y metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente, luego se concentró. La mezcla se diluyó con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **194** (371 mg, 90%) como un sólido. m/z 273 $[M+H]^+$.

Compuesto 196: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **195** (371 mg, 1,36 mmol) en etanol se agitó durante 16 h a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **196** (361 mg, 98%) como un sólido. m/z 270 $[M+H]^+$.

Compuesto 197: El compuesto **196** (361 mg, 1,34 mmol) se disolvió en metanol, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, luego se lavó con KH_2PO_4 saturado y salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **197** (287 mg, 80%) como un sólido. m/z 270 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63554: El compuesto **197** (287 mg, 0,80 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 1 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, luego se lavó con KH_2PO_4 saturado y salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **TX63554** (145 mg, 51%) como un sólido. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 2,96 (dd, 1H, J = 6,8, 17,5 Hz), 2,86 (ddd, 1H, J = 7,0, 10,9, 17,1 Hz), 2,74 (s, 3H), 2,60 (qd, 1H, J = 6,7, 13,1

Hz), 2,15 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); m/z 268 $[M+H]^+$.

Compuesto 198: Una solución del compuesto **129** (330 mg, 1,24 mmol), clorhidrato de acetamida (1,94 g, 12,4 mmol), y piperidina (0,74 ml, 7,5 mmol) en *i*-PrOH (10 mL) se calentó a 85 °C durante 4 d, luego se concentró. El residuo se colocó en $CHCl_3$, se lavó con NH_4OH 10% (aq) y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 20 %) para dar **198** (260 mg, 60%) como un sólido. m/z 351 $[M+H]^+$.

Compuesto 199: El compuesto **198** (260 mg, 0,74 mmol) se colocó en metanol, y se agregó HCl 3 N (aq). La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con NH_4OH 10% (aq), y se extrajo con $CHCl_3$, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **199** (217 mg, 95%) como un sólido blanco. m/z 307 $[M+H]^+$.

Compuesto 200: El compuesto **199** (217 mg, 0,71 mmol) se colocó en benceno (20 mL), luego se agregaron formato de etilo (1,25 mL) y metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente, luego se concentró. La mezcla se diluyó con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **200** (216 mg, 91%) como un sólido. m/z 335 $[M+H]^+$.

Compuesto 201: Una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y **200** (216 mg, 0,65 mmol) en etanol se agitó durante 4 h a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **200** (190 mg, 89%) como un sólido. m/z 332 $[M+H]^+$.

Compuesto 202: El compuesto **201** (190 mg, 0,57 mmol) se disolvió en metanol, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, luego se lavó con KH_2PO_4

saturado y salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **201** (228 mg, cuantitativo) como un sólido. m/z 332 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63569: El compuesto **202** (228 mg, 0,57 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 1 h), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, luego se lavó con KH_2PO_4 saturado y salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 %) para dar el compuesto **TX63569** (68 mg, 36%) como un sólido. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 3,04 (dd, 1H, *J* = 6,5, 17,8 Hz), 2,94 (ddd, 1H, *J* = 7,3, 11,3, 17,8 Hz), 2,64 (qd, 1H, *J* = 6,7, 12,7 Hz), 2,22 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); m/z 330 $[M+H]^+$.

Compuesto 203: El compuesto **25** (0,297 g, 1,18 mmol) se colocó en DCM (50 mL) y se agregó MgBr-Et_2O (0,776 g, 3,0 mmol) seguido por *i*-Pr_2NEt (0,42 mL, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 minutos, tornándose anaranjada la reacción durante este período. Se agregó cloruro de benzoilo (0,347 g, 2,44 mmol) en DCM (3 mL) por goteo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite rojizo. El producto se encontraba presente según el analisis de espectro de masa, MS: *m/z* $[M+H]^+$ 357,0. Este material crudo se usó directamente en el siguiente paso. El residuo se colocó en EtOH (16 mL), y se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos. Se agregó fenilhidrazina (0,5 mL, 5,08 mmol) a través de una jeringa y el vial fuertemente sellado se calentó durante la noche a 80 °C con agitación. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró hasta secar, se recogió en EtOAc (80 mL), se lavó con KH_2PO_4 acuoso saturado (15 mL) y solución acuosa saturada de

$NaHCO_3$ (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite color rojo. El producto se encontraba presente según el análisis de espectro de masa, MS: *m/z* $[M+H]^+$ 429,1. Este material se usó directamente en el siguiente paso. La mezcla de cetal crudo se colocó en MeOH (20 mL) y se agregó HCl 1N (4 mL). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró y el residuo se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite/sólido color rojo. El aceite/sólido se cromatografió 3 veces sucesivas sobre gel de sílice (malla 230–400, 26 g) usando Hexanos/EtOAc 20% para dar el isómero más polar (**203**, 94,4 mg) con una impureza de un isómero menos polar minoritario. MS: *m/z* $[M+H]^+$ 385,1.

Compuesto 204: El compuesto **203** (91 mg, 0,237 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **204** (90 mg). *m/z* $[M+H]^+$ 413,1.

Compuesto 205: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **203** (90 mg, 0,22 mmol). Se agregó una mezcla 9:1 de EtOH/H_2O, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando Hexanos/EtOAc 20% como un vidrio color amarillo pálido para dar el compuesto **205** (22,8 mg). *m/z* $[M+H]^+$ 410,1.

Compuesto 206: El compuesto **205** (22,8 mg, 0,054 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar el compuesto **206** (22 mg) como una

espuma blancuzca. Este material se usó directamente en el siguiente paso.

Compuesto TX63605: El compuesto **206** (22 mg, 0,038 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se cromatografió dos veces sobre gel de sílice usando Hexanos/EtOAc 3:1 luego se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63605** (4,5 mg) como un vidrio. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,76 (m, 2H), 7,36-7,60 (m, 9H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,41-2,44 (m, 1H), 1,92-2,10 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 408,1.

Compuesto 208: El compuesto **207** (4,0 g, 19 mmol) se colocó en *t*-BuOH, y se agregó una solución de KO*t*-Bu en *t*-BuOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se agregó iodometano. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, se detuvo con NH_4Cl saturado (aq), y se concentró. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 %) para dar el compuesto **208** (2,5 g, 55%) como un líquido color amarillo pálido: m/z 177 ($M-CH_3OCH_2OH$).

Compuesto 209: El compuesto **208** (2,5 g, 10 mmol) se colocó en EtOAc bajo N_2 y se agregó Pd/C 10%. El recipiente se purgó cuidadosamente con H_2 y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **209** (2,5 g, 99%) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,70 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 4,61 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 3,65 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 3,38 (s, 3H), 2,58 (td, 1H, *J* = 7, 17 Hz), 2,25 (td, 1H, *J* = 7, 17 Hz), 1,91 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,23 (s, 6H), 1,10 (m, 1H), 1,01 (s, 3H).

Compuesto 210: Una mezcla del compuesto **209** (2,5 g, 10 mmol), etilenglicol, y ácido p-toluenosulfónico hidratado en tolueno se calentó a reflujo

durante 3 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se colocó en CH_2Cl_2 y se agregó PDC (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (se eluyó con CH_2Cl_2) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 %) para dar el compuesto **210** (1,8 g, 73%) como un aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,88 (s, 3H)..

Compuesto 211: El compuesto **210** (0,81 g, 3,4 mmol) se colocó en formato de etilo (8,2 mL), se enfrió a 0 °C, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso, 9,6 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con *t*-BuOMe, se enfrió a 0 °C, y se detuvo con HCl concentrado (4,25 mL). La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **211** (0,92 g, cuantitativo) como un aceite viscoso. m/z 267 $[M+H]^+$.

Compuesto 212: Una mezcla de **211** (0,90 g, 3,4 mmol) y metilhidrazina (0,20 g, 4,4 mmol) en etanol (20 mL) se calentó a 65 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50 a 75 %) para dar **212** (0,25 g, 27%) como un aceite viscoso. m/z 277 $[M+H]^+$.

Compuesto 213: El compuesto **212** (0,25 g, 0,91 mmol) se colocó en THF, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **213** (0,19 g, 90%) como un sólido. m/z 233 $[M+H]^+$.

Compuesto 214: Una solución del compuesto **213** (0,27 g, 1,2 mmol) en THF se agregó a una solución a -78 °C de LDA (2,5 equiv.) en THF. La reacción se agitó a −78 °C durante 30 min, luego se agregó una solución de TsCN (1,3 equiv.) en THF. La reacción se agitó a −78 °C durante otros 30 min, luego se

detuvo con NH_4Cl saturado (aq) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en CH_2Cl_2 50 %) para dar el compuesto **214** (0,24 g, 80%) como un sólido. m/z 258 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63436: El compuesto **214** (90 mg, 0,35 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Luego, se agregó piridina, y la reacción se agitó a 60 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con HCl 1 N (aq), $NaHCO_3$ saturado (aq), y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se recristalizó a partir de EtOAc para dar **TX63436** (41 mg, 46%) como un sólido cristalino. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (br t, 1H, *J* = 10 Hz), 2,82 (dd, 1H, *J* = 8, 15 Hz), 2,18 (dd, 1H, *J* = 10, 15 Hz), 1,81 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); m/z 256 $[M+H]^+$.

Compuesto 216: El compuesto **215** (2,8 g, 9,5 mmol) se colocó en THF (75 mL) bajo N_2 y se agregó Pd/C 10% (0,25 g). La reacción se enfrió a 0 °C y el recipiente se purgó cuidadosamente con H_2. La reacción se agitó a 0 °C durante 8 h, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El recipiente se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó una porción adicional de Pd/C 10% (0,20 g). El recipiente se purgó cuidadosamente con H_2 y la reacción se agitó a 0 °C durante 8 h, luego se agitó 3 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se colocó en MeOH (50 mL) y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso, 0,5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. La mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 3 a 5 %) para dar el compuesto **216** (1,18 g, 42%) como un aceite. m/z 297 $[M+H]^+$.

Compuesto 217: Una mezcla del compuesto **216** (0,95 g, 3,2 mmol), etilenglicol, y ácido p-toluenosulfónico hidratado en tolueno se calentó a reflujo

durante 3 h con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (aq), y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **217** (1,09 g, cuantitativo) como un aceite. m/z 342 $[M+H]^+$.

Compuesto 218: El compuesto **217** (1,33 g, 3,91 mmol) se colocó en THF, y se agregó TBAF hidratado (1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d, agregándose porciones de TBAF hidratado (0,55 equiv.) después de 8 y 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 40 %) para dar el compuesto **218** (0,83 g, 94%) como un sólido. m/z 227 $[M+H]^+$.

Compuesto 219: El compuesto **218** (0,83 g, 3,67 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 y se agregó PDC (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (se eluyó con CH_2Cl_2) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 %) para dar el compuesto **219** (0,82 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 225 $[M+H]^+$.

Compuesto 220: El compuesto **219** (0,80 g, 3,6 mmol) se colocó en formato de etilo, se enfrió a 0 °C, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con NH_4Cl saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **220** (0,90 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 253 $[M+H]^+$.

Compuesto 221: Una mezcla de **220** (0,70 g, 2,8 mmol) y metilhidrazina (0,32 g, 6,9 mmol) en etanol (13 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 80 a 100 %) para dar un sólido blanco opaco. El residuo se colocó en THF, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **221** (0,50 g,

83%) como un sólido. m/z 219 $[M+H]^+$.

Compuesto 222: El compuesto **221** (225 mg, 1,03 mmol) se colocó en formato de etilo, se enfrió a 0 °C, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **222** (0,28 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 247 $[M+H]^+$.

Compuesto 223: El compuesto **222** (0,28 g, 1,03 mmol) se colocó en una mezcla 9/1 de etanol/agua, y se agregó clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **223** (0,26 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 244 $[M+H]^+$.

Compuesto 224: El compuesto **223** (0,25 g, 1,03 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **224** (0,15 g, 60%) como un sólido. m/z 244 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63533: El compuesto **224** (150 mg, 0,62 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1h. Luego, se agregó piridina, y la mezcla de reacción luego se agitó a 60 °C durante 2 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N (aq), $NaHCO_3$ saturado (aq), y salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. Las fracciones acuosas combinadas se extrajeron con $CHCl_3$, que se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo combinado se purificó mediante cromatografía sucesiva en columna, primero (gel de sílice, EtOAc en CH_2Cl_2 50 %), luego (gel de sílice, MeOH en CH_2Cl_2 2 %) para dar **TX63533** (30 mg, 20%) como un sólido. ^1H

NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,95 (ddd, 1H, *J* = 6,2, 10,8, 13,9 Hz), 2,86 (qd, 1H, *J* = 6,5, 13,7 Hz), 2,73 (dd, 1H, *J* = 6,1, 13,9 Hz), 2,46 (dd, 1H, *J* = 10,8, 13,9 Hz), 1,36 (s, 3H), 1,33 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz); m/z 242 $[M+H]^+$.

Compuesto 225: El compuesto **216** (0,61 g, 2,1 mmol) se colocó en MeCN, luego se agregaron hexametildisilazano (10 equiv) y NaI (5 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó clorotrimetilsilano (5 equiv.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, se filtró a través de un tapón corto de sílice (se eluyó con EtOAc), y se concentró. El residuo se colocó en MeCN, se agregó $Pd(OAc)_2$ (2 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón corto de sílice (se eluyó con EtOAc), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 10 %) para dar el compuesto **225** (0,48 g, 79%) como un sólido blanco. m/z 295 $[M+H]^+$.

Compuesto 226: Una solución del compuesto **225** (0,47 g, 1,6 mmol) en THF se agregó a una solución a 0 °C de KHMDS (2 equiv.) en THF. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó ioduro de metilo (4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se detuvo con NH_4Cl saturado (aq), y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 5 a 10 %) para dar el compuesto **226** (0,40 g, 81%) como un sólido blanco. m/z 309 $[M+H]^+$.

Compuesto 227: El compuesto **226** (0,39 g, 1,3 mmol) se colocó en THF bajo N_2 y se agregó Pd/C 10%. El recipiente se purgó cuidadosamente con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto **227** (0,39 g, 99%) como un aceite. m/z 311 $[M+H]^+$.

Compuesto 228: El compuesto **227** (0,39 g, 1,3 mmol) se colocó en CH_2Cl_2

(2 ml), luego se agregó metiletildioxolano (3 ml), etilenglicol (1 gota), y ácido p-toluenosulfónico (cat.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 d, se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (aq), y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **228** (0,44 g, 99%) como un aceite. m/z 355 $[M+H]^+$.

Compuesto 229: El compuesto **228** (0,44 g, 1,3 mmol) se colocó en THF, y se agregó una solución de TBAF en THF (1,0 M, 2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 d, agregándose porciones de TBAF hidratado (0,65 equiv.) después de 24 y 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 40 %) para dar el compuesto **229** (0,27 g, 89%) como un sólido. m/z 241 $[M+H]^+$.

Compuesto 230: El compuesto **229** (0,27 g, 1,1 mmol) se colocó en CH_2Cl_2 y se agregó PDC (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (se eluyó con CH_2Cl_2) y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 20 %) para dar el compuesto **230** (0,24 g, 90%) como un sólido. m/z 239 $[M+H]^+$.

Compuesto 231: El compuesto **230** (0,23 g, 0,97 mmol) se colocó en formato de etilo, se enfrió a 0 °C, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con NH_4Cl saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **231** (0,29 g, cuantitativo) como un sólido. m/z 267 $[M+H]^+$.

Compuesto 232: Una mezcla de **231** (0,29 g, 0,97 mmol) y metilhidrazina (90 mg, 2,0 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 75 %) para dar un sólido blanco. El residuo se colocó en THF, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se

secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **232** (0,17 g, 76%) como un sólido. m/z 233 $[M+H]^+$.

Compuesto 233: El compuesto **232** (0,17 g, 0,73 mmol) se colocó en formato de etilo, se enfrió a 0 °C, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con KH_2PO_4 saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **233** (0,19 g, 96%) como un sólido. m/z 261 $[M+H]^+$.

Compuesto 234: El compuesto **233** (0,19 g, 0,73 mmol) se colocó en una mezcla de etanol/agua 8/1, y se agregó clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el compuesto **234** (0,17 g, 91%) como un sólido amarillo pálido. m/z 258 $[M+H]^+$.

Compuesto 235: El compuesto **234** (0,17 g, 0,66 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/THF 1/1, se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado y se extrajo con EtOAc, luego se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en CH_2Cl_2 50 %) para dar el compuesto **235** (0,12 g, 71%) como un sólido blanco. m/z 258 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63559: El compuesto **235** (0,12 g, 0,47 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1h. Luego, se agregó piridina, y la mezcla de reacción luego se agitó a 60 °C durante 5 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en CH_2Cl_2 50 %) para dar **TX63559** (85 mg, 71%) como un sólido. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s,

1H), 7,25 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H, *J* = 6,3, 11,3 Hz), 2,67 (dd, 1H, *J* = 6,3, 13,8 Hz), 2,60 (dd, 1H, *J* = 11,4, 13,6 Hz), 1,40 (s, 6H), 1,32 (s, 3H); m/z 256 $[M+H]^+$.

Compuesto 236: A una solución de **68** (260 mg, 0,70 mmol) en dioxano (4 mL) se agregó Et_3N (0,5 mL) y CuI (6,7 mg, 0,035 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla por 15 min. Se agregaron TMS-acetileno (207 mg, 2,11 mmol) y $(Ph_3P)_2PdCl_2$ (14,8 mg, 0,021 mmol), y la mezcla se calentó en un recipiente sellado a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se concentró. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 20%) dio 9 mg (3%) de **236** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 387,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 237: El compuesto **236** (30 mg, 0,077 mmol) se colocó en THF (3 mL) y se agregó HCl 1M (0,5 mL). La solución se agitó durante 3 d, luego se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 26 mg (98%) de 237 como un aceite. MS (APCI): *m/z* 343 $[M+H]^+$.

Compuesto 238: Una solución de **237** (26 mg, 0,076 mmol) en formato de etilo (3 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,2 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 26 mg (>100%) de **238** como un aceite. MS (APCI): *m/z* 299 $[M+H]^+$.

Compuesto 239: El compuesto **238** (0,076 mmol) se colocó en EtOH (3 mL) y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (5,8 mg, 0,084 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 27 mg (>100%) de **239** como un sólido color tostado. MS (APCI): *m/z* 296 $[M+H]^+$.

Compuesto 240: El compuesto 239 (0,076 mmol) se colocó en THF (3 mL) y MeOH (1 mL) y se agregó NaOMe (0,1 g, 30 % en peso en MeOH). La solución

se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La cromatografía flash (1:4 EtOAc/DCM) dio 11 mg (50%) de **240** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 296 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63651: El compuesto **240** (11 mg, 0,0,037 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (6,4 mg, 0,022 mmol) y la solución se agitó 3 h a 0 ° C. Se agregó piridina (0,05 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante la noche. Luego de enfriar, la solución se concentró bajo vacío para dar aceite marrón. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 25%) dio 6 mg (55%) de **TX63651** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 2,85-2,78 (dd, 1H, J = 5,9, 11,5, 5,6 Hz), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,18-2,13 (dd, 1H, J = 1,9, 10,26, 1,9), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,92-180 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 294 $[M+H]^+$.

Compuesto 241: El compuesto **68** (305 mg, 0,826 mmol) se disolvió en DMAc (5 mL). A esta solución se agregó $Zn(CN)_2$ (65 mg, 0,56 mmol), dppf (95 mg, 0,17 mmol) y Na_2CO_3 (90 mg, 0,83 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante 10 min. La suspensión se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo con 25 mL de agua y se extrajo con éter (2×50 mL). Los extractos orgánicos se concentraron, se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–20% para dar **241** como un sólido blanco opaco (0,21 g, 80% de rendimiento). MS (APCI): $[M+H]^+$ 316.

Compuesto 242: Una solución de **241** (145 mg, 0,46 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con HCl $3N_{(aq)}$ (1,5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y $NaHCO_3$ $saturado_{(aq)}$ (15 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se concentró para dar **241** como una espuma (120 mg, 96%). MS (APCI): $[M+H]^+$ 272.

Compuesto 243: A una solución de **242** (120 mg, 0,44 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,5 g, 6 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la

noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **243** (130 mg, 100% de rendimiento). MS (APCI): $[M+H]^+$ 300.

Compuesto 244: A una solución de **243** (130 mg, 0,44 mmol) en 5 mL de EtOH, se agregó sal de HCl de NH_2OH (62 mg, 2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **244** (130 mg, 100%). MS (APCI): $[M+H]^+$ 297.

Compuestos 245 y 246: A una solución de **244** (130 mg, 0,44 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de MeOH, se agregó NaOMe 30% (0,66 g, 8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 (sat., 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar una mezcla de **245** y **246** (130 mg, 100% de rendimiento). MS (APCI): 297 $[M+H]^+$ y 315.

TX63613 y TX63619: A una mezcla de **245** y **246** (130 mg, 0,44 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C, se agregó DBDMH (72 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g, 30 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 10–100% para recoger primero dicarbonitrilo **TX63613** menos polar como un sólido blanco opaco (50 mg, 39% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 2,64 (ddd, 1H, J=15, 10, 5 Hz), 2,12 (d, 1H, J=10 Hz), 1,98 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 1,86 (ddd, 1H, J=25, 15, 5 Hz), 1,45 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (APCI): $[M+H]^+$ 295; y luego carboxamida **TX63619** más polar como un sólido blanco opaco (10 mg, 8% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,85 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 2,62-2,66 (m, 1H), 2,15 (d, 1H, J=10 Hz), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,10 (s, 3H); MS (APCI): $[M+H]^+$ 313.

Compuesto 247: El compuesto **241** (110 mg, 0,34 mmol) se agregó a 10

mL de MeOH saturado con HCl y la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se concentró, y se detuvo con K_2CO_3 (conc., 25 mL), y se extrajo con EtOAc (2×25mL). Los extractos se secaron con $MgSO_4$ y se concentró para dar **247** como un sólido blanco (105 mg, 100% de rendimiento). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 305.

Compuesto 248: A una solución de **247** (105 mg, 0,36 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,2 g, 3eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **247** (110 mg, 88% de rendimiento). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 347.

Compuesto 249: A una solución de **248** (110 mg, 0,32 mmol) en 5 mL de EtOH, se agregó sal de HCl de NH_2OH (50 mg, 2eq), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2x25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **249** (110 mg, 100%). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 344.

Compuesto 250 y 251: A una solución de **248** (110 mg, 0,32 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de MeOH, se agregó NaOEt (40 mg de Na metálico en 1 mL de EtOH, 5 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 (sat., 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar una mezcla de **250** y **251** (110 mg, 100% de rendimiento). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 316 y 344.

Compuesto TX63630 y TX63631: A una mezcla de **250** y **251** (110 mg, 0,32 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C, se agregó DBDMH (51 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g, 40 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 10–100% para dar el etiléster **TX63630** menos polar como un sólido blanco opaco (40 mg, 37% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 4,40-4,34 (q,

2H, J = 7,1, 7,2, 7,1 Hz), 4,15 (s, 3H), 3,10-3,00 (dd, 1H, J = 5,3, 12,32, 5,3 Hz), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,18-2,12 (dd, 1H, J = 1,7, 10,49, 1,8), 2,01-1,93 (dd, 1H, J = 6,91, 6,44, 1,93), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,44-1,37 (t, 3H, J = 7,13, 7,08), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 342. y se aisló el ácido **TX63631** más polar como un sólido blanco opaco (13 mg, 13% de rendimiento). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H, J = 5,6, 11,8, 5,6 Hz), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,13 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 314.

Compuesto 252: A una solución de **241** (160 mg, 0,51 mmol) en tolueno (5 mL) se agregó azida de trimetilsililo (0,13 mL, 1,01 mmol) y luego óxido de tributilestaño (13 mg, 0,051 mmol). La mezcla se calentó durante la noche en un baño de aceite a 110 °C. La solución se enfrió y se transfirió a un recipiente de paredes gruesas. Se agregaron más porciones de azida de trimetilsililo (0,13 mL) y óxido de tributilestaño (13 mg) y la solución se calentó durante la noche en a 130 °C baño de aceite. Luego de enfriar, se agregó MeOH (5 mL) y la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar 0,26 g del crudo **252** como un sólido anaranjado, MS (APCI): *m/z* 359,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 253a: El compuesto **252** se colocó en DMF (5 mL), y se agregó carbonato de potasio (0,35 g, 2,55 mmol) seguido por ioduro de metilo (0,16 mL, 2,55 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 50%) dio 112 mg (59%) de **253a** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 373,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 254a: El compuesto **253a** (108 mg, 0,29 mmol) se colocó en THF (4 mL) y se agregó HCl 1M (1 mL). La solución se agitó durante 3 d, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 95 mg (100%) de **254a** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 329,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 255a: Una solución de **254a** (95 mg, 0,29 mmol) en formato de etilo (4 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,5g, 30 % en peso

en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 100 mg (97%) de **254a** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 357,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 256a: El compuesto **255a** (100 mg, 0,28 mmol) se colocó en EtOH (2 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (21 mg, 0,31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se calentó a 50 °C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 97 mg (98%) de **256a** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 354,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 257a: El compuesto **256a** (97 mg, 0,27 mmol) se colocó en THF (3 mL) y MeOH (1 mL) y se agregó NaOMe (0,5 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La cromatografía flash (1:3 EtOAc/DCM) dio 86 mg (89%) de **257a** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 354,0 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63665: El compuesto **256a** (86 mg, 0,24 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (42 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0 °C. Se agregó piridina (0,3 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 5 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 15%) dio 64 mg (74%) de **TX63665** como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H, *J* = 6,1, 17,1 Hz), 2,78 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,87-2,05 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 352,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 253b: El compuesto **252** (0,41 mmol) se colocó en DMF (3 mL), y se agregó K_2CO_3 (0,28 g, 2,06 mmol) seguido por bromuro de bencilo (0,1 mL, 0,82 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 30–50%) dio 47 mg (26%) de **253b** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 449,3 $[M+H]^+$.

Compuesto 254b: El compuesto **253b** (44 mg, 0,098 mmol) se colocó en THF (3 mL) y se agregó HCl 1M (0,5 mL). La solución se agitó durante 2 d, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 40 mg (100%) de **254b** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 405,3 $[M+H]^+$.

Compuesto 255b: Una solución de **254b** (95 mg, 0,23 mmol) en THF (3 mL) y formato de etilo (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,4 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 105 mg (>100%) de **255b** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 433,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 256b: El compuesto **255b** (0,23 mmol) se colocó en EtOH (1 mL), THF (3 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (19 mg, 0,28 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 100 mg (100%) de **256b** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 430,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 257b: El compuesto **256b** (100 mg, 0,23 mmol) se suspendió en THF/MeOH 3:1 (4 mL) y se agregó NaOMe (0,4 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 70 mg (70%) de **257b** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 430,2 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63729: El compuesto **257b** (70 mg, 0,16 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (28 mg, 0,098 mmol) y la solución se agitó 90 min a 0 °C. Se agregó piridina (0,3 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 3 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 5%) dio 55 mg (79%) de **TX63729** como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 5,81 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,08 (ddd, 1H, *J* = 1,6, 6,0, 17,1 Hz), 2,73 (ddd, 1H, *J* = 7,1, 11,7, 18,7, Hz), 2,18 (dd, 1H, *J* = 2,1, 12,1 Hz), 1,81-1,99 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 428,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 253c: El crudo **252** (0,41 mmol) se colocó en DMF (3 mL), y se agregó K_2CO_3 (0,28 g, 2,05 mmol) seguido por ioduro de isopropilo (0,2 mL, 2,05 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,18 g el material impuro **253c** como un aceite marrón. MS (APCI): *m/z* 401,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 254c: El crudo **253c** (0,18 g) se colocó en THF (3 mL) y se agregó HCl 1M (0,5 mL). La solución se agitó durante 5 d, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 0,15 g de un aceite crudo. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 30%) dio 111 mg (76%) de **254c** como un aceite incoloro. MS (APCI): *m/z* 357,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 255c: Una solución **254c** (0,11 g, 0,31 mmol) en THF (3 mL) y formato de etilo (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,5 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,

se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 113 mg (95%) de **255c** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 385,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 256c: El compuesto **255c** (113 mg, 0,29 mmol) se colocó en EtOH (1 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (25 mg, 0,35 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 111 mg (99%) de **256c** como un sólido blanco. MS (APCI): 382,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 257c: El compuesto **256c** (111 mg, 0,29 mmol) se suspendió en THF:MeOH (4 mL) y se agregó NaOMe (0,5 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 112 mg (100%) de **257c** como una espuma color amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 382,2 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63734: El compuesto **257c** (111 mg, 0,29 mmol) se colocó en DMF (3 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (50 mg, 0,17 mmol) y la solución se agitó 90 min. a 0 °C. Se agregó piridina (0,5 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 4 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar 0,18 g de un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 5%) dio 75 mg (68%) de **TX63734** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 5,16 (septuplete, 1H, *J* = 6,7 Hz), 4,22 (s, 3H), 3,13 (ddd, 1H, *J* = 1,3, 6,0, 17,1 Hz), 2,77 (ddd, 1H, *J* = 7,1, 11,7, 17,1 Hz), 2,22 (dd, 1H, *J* = 2,2, 12,1 Hz), 1,94 (m, 2H), 1,71 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz), 1,52 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 380,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 258: El compuesto **241** (115 mg, 0,36 mmol) se suspendió en EtOH (2 mL) y se agregó hidroxilamina (70 mg, 50% solución en agua). Se calentó a 50 °C durante la noche, luego se enfrió y se concentró para dar un sólido blanco para dar **258**. MS (APCI): *m/z* 349,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 259: El compuesto **258** (0,36 mmol) se suspendió en dioxano

(1 mL) y se agregó una solución de dimetilacetal de dimetilacetamida (146 mg, 1,09 mmol) en dioxano (1 mL). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró para dar un sólido amarillo. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 20%) dio 130 mg (96%) de **259** como un sólido blanco. MS (APCI) 373,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 260: El compuesto **259** (125 mg, 0,34 mmol) se colocó en THF (4 mL) y se agregó HCl 1M (1 mL). La solución se agitó durante 2 d, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 110 mg (100%) de **260** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 329,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 261: Una solución de **260** (110 mg, 0,33 mmol) en THF (2 mL) y formato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,6 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 120 mg (100%) de **261** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 357,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 262: El compuesto **261** (119 mg, 0,33 mmol) se suspendió en EtOH (2 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (28 mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se calentó a 50 °C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 15%) dio 90 mg (77%) de **262** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 354,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 263: El compuesto **262** (90 mg, 0,25 mmol) se suspendió en THF (3 mL) y MeOH (1 mL) y se agregó NaOMe (0,5 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 3 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se

lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 88 mg (98%) de **263** como un sólido amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 354,1 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63723: El compuesto **263** (88 mg, 0,25 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (43 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó 90 min. a 0 °C. Se agregó piridina (0,4 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 4 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 5%) dio 68 mg (78%) de **TX63723** como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,02 (ddd, 1H, *J* = 1,3, 6,0, 17,3 Hz), 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,12 (dd, 1H, *J* = 2,1, 12,1 Hz), 1,75-1,94 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (s, 3H); MS (APCI) *m/z* 352,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 264: El crudo **252** (0,41 mmol) se colocó en piridina (3 mL), y se agregó anhídrido acético (0,42 mL, 4,44 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,35 g de un aceite marrón oscuro. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 1:1) dio 225 mg del material impuro **264** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 373,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 265: El material impuro **264** (0,22 g, 0,59 mmol) se colocó en THF (3 mL) y se agregó HCl 1M (0,5 mL). La solución se agitó durante 2 d, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 0,20 g de una espuma cruda. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 1:1) dio 66 mg (34%) de **264** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 329,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 266: Una solución de **265** (66 mg, 0,20 mmol) en THF (2 mL) y formato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,36 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se

detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 71 mg (99%) de **266** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 357,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 267: El compuesto **266** (71 mg, 0,20 mmol) se colocó en EtOH (1 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (17 mg, 0,24 mmol) y la reacción se calentó durante la noche a 50 °C, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 1:1) dio 20 mg (28%) de **267** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 354,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 268: El compuesto **267** (20 mg, 0,057 mmol) se colocó en THF/MeOH 1:1 (2 mL) y se agregó NaOMe (0,1 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 6 h, luego se enfrió y se concentró. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 20 mg (100%) de **268** como una espuma color beige. MS (APCI): *m/z* 354,1 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63735: El compuesto **268** (20 mg, 0,057 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (9,7 mg, 0,034 mmol) y la solución se agitó 90 min. a 0 °C. Se agregó piridina (0,1 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 4 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 10%) dio 12 mg (60%) de **TX63735** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,06 (ddd, 1H, *J* =1,0, 6,0, 11,2 Hz), 2,75 (ddd, 1H, *J* = 7,2, 11,7, 17,1 Hz), 2,62 (s, 3H), 2,19 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,1 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 352,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 269: A una solución de **241** (0,47 g, 1,49 mmol) en EtOH (6 mL) se agregó agua (3 mL) seguida por KOH (0,42 g, 7,45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Se agregó solución saturada de KH_2PO_4, y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,50 g (100%) de **269** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 334,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 270: Se agregó DMA-dimetilacetal (2 mL) a **269** (135 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La solución se enfrió y se concentró para dar **270** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 403,3 $[M+H]^+$.

Compuesto 271: Se suspendió clorhidrato de hidroxilamina (36 mg, 0,52 mmol) en dioxano (1 mL) y se agregó Et_3N (0,073 mL, 0,52 mmol). La mezcla se sonicó durante varios minutos. Se agregó una solución de **270** (0,40 mmol) en dioxano (2 mL) seguida por ácido acético (50 mg, 0,83 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, y luego se agregó más clorhidrato de hidroxilamina (5 mg) seguido por ácido acético (100 mg). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 150 mg de una espuma blanca pegajosa. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 25%) dio 86 mg (58%) de **271** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 373,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 272: El compuesto **271** (83 mg, 0,22 mmol) se colocó en THF (2 mL) y se agregó HCl 1M (0,5 mL). La solución se agitó 2 d, luego se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 75 mg (100%) de **272** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 329,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 273: El compuesto **272** (73 mg, 0,22 mmol) se colocó en THF (2 mL) y formato de etilo (1 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,4 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL), y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 85 mg (>100%) de **273** como un sólido amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 357,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 274: El compuesto **273** (0,22 mmol) se colocó en THF (2 mL), EtOH (1 mL) y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (23 mg, 0,33 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 80 mg (>100%) de **274** como una espuma color amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 354,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 275: El compuesto **274** (Paso 5) (0,22 mmol) se colocó en THF/MeOH 2:1 (3 mL) y se agregó NaOMe (0,4 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 3 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 78 mg de una espuma color amarillo claro. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 25%) dio 60 mg (77%) de **275** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 354,2 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63760: El compuesto **275** (59 mg, 0,17 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (29 mg, 0,10 mmol) y la solución se agitó 90 min a 0 °C. Se agregó piridina (0,3 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 4 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 5%) dio 49 mg (84%) de **TX63760** como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H, *J* = 5,8, 17,7Hz), 2,80 (ddd, 1H, *J* = 7,1, 11,6, 17,5 Hz), 2,48 (s, 3H), 2,19 (dd, 1H, *J* = 1,7, 12,1 Hz), 1,95 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 352,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 276: El compuesto **269** (29 mg, 0,087 mmol) se suspendió en DMF-DMA (2 mL) y se calentó a 80 °C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró para dar **276** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 389,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 277: El compuesto **276** (0,087 mmol) se colocó en dioxano (1 mL) y se agregó HOAc (4 gotas) seguido por metilhidrazina (1 gota). La solución se calentó a 80 °C durante 2 h, luego se enfrió y se concentró para dar el

compuesto del título **277** como un sólido blanco opaco. MS (APCI): *m/z* 372,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 278: El compuesto **277** (0,087 mmol) se colocó en THF (3 mL) y se agregó HCl 1M (0,5 mL). La solución se agitó durante la noche, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 28 mg (100%) de **278** como un aceite color amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 328,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 279: El compuesto **278** (28 mg, 0,087 mmol) en formato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,15 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 30 mg (97%) de **279** como un aceite. MS (APCI): *m/z* 356,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 280: El compuesto **279** (30 mg, 0,084 mmol) se colocó en EtOH (3 mL) y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (9 mg, 0,13 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 28 mg (94%) de **280** como una espuma color tostado. MS (APCI): *m/z* 353,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 281: El compuesto **280** (28 mg, 0,079 mmol) se colocó en THF/MeOH 4:1 (2 mL) y se agregó NaOMe (0,15 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La cromatografía flash ($MeOH/CHCl_3$ 2–5%) dio 22 mg (79%) de **280** como un vidrio transparente. MS (APCI): *m/z* 353,0 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63714: El compuesto **281** (21 mg, 0,060 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (10,2 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0 °C. Se agregó piridina (0,1 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 6 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (100% EtOAc) dio 15 mg (71%) de **TX63714** como una espuma blanca pegajosa. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,48 (ddd, 1H, *J* = 6,6, 11,4, 16,1 Hz), 2,21 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,0 Hz), 1,78-1,97 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 351,1 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63587: Se mezcló el compuesto **TX63445** (0,052 g, 0,14 mmol), K_3PO_4 (0,086 g, 0,40 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (0,047 g, 0,22 mmol) y dimetoxietano (6 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 minutos. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,014 g, 0,012 mmol) y la reacción se burbujeó durante otros 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 80 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63587** (25,3 mg) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 7,38 (dd, 2H, *J* = 7,6, 8,1 Hz), 7,25 (m, 2H), 7,17 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,07 (d, 4H, *J* = 7,5 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H, *J* = 6,0, 16,1 Hz), 2,52 (m, 1H), 2,21 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz), 1,92 (dd, 1H, *J* = 6,6, 13,4 Hz), 1,83 (dddd, 1H, *J* = 6,0, 12,5, 12,8, 12,8 Hz), 1,55 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 438,0.

Compuesto TX63588: Se mezcló el compuesto **TX63445** (0,054 g, 0,146 mmol), K_3PO_4 (0,090 g, 0,42 mmol), pinacoléster de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (0,048 g, 0,23 mmol) y dimetoxietano (6 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 minutos. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,016 g, 0,014 mmol) y la reacción se burbujeó durante otros 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 80 °C durante la noche con agitación. La reacción se dejó enfriar y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando EtOAc/Hexano 50–100% para dar **TX63588** (11,6 mg) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,97

(s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,68 (ddd, 1H, *J* = 1,1, 6,0, 15,8 Hz), 2,52 (dddd, 1H, *J* = 6,9, 7,9, 8,0, 11,6 Hz), 2,17 (dd, 1H, *J* = 1,9, 12,0 Hz), 1,92 (dd, 1H, *J* = 6,6, 13,5 Hz), 1,86 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 350,0.

Compuesto TX63600: Se mezcló el compuesto **TX63445** (0,049 g, 0,141 mmol), K_3PO_4 (0,091 g, 0,43 mmol), ácido naftalen-2-borónico (0,042 g, 0,28 mmol) y dimetoxietano (7 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 minutos. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,014 g, 0,012 mmol) y la reacción se burbujeó durante otros 3–5 minutos. Luego el vial se selló fuertemente y se calentó a 80 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63600** (23,2 mg) como un sólido blanco opaco. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=5 Hz), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,78 (s ancho, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,42 (br d, 1H, J=10 Hz), 7,25 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H, J=12,5, 5 Hz), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H, J=12,5, 2,5 Hz), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 396,1.

Compuesto TX63603: Se mezcló el compuesto **TX63445** (0,051 g, 0,146 mmol), K_3PO_4 (0,093 g, 0,44 mmol), ácido naftalen-1-borónico (0,053 g, 0,35 mmol) y dimetoxietano (7 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 minutos. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,018 g, 0,016 mmol) y la reacción se burbujeó durante otros 3–5 minutos. Luego el vial se selló fuertemente y se calentó a 80 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63603** (17 mg) como una mezcla de atropisómeros en conversión como un vidrio amarillo. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 7,93-7,96 (m, 2H), 7,35-7,56 (m, 5H), 3,59 (s, 1,5H), 3,58 (s, 1,5H), 2,25-2,48 (m, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,61 (s, 1,5H), 1,58 (s, 1,5H), 1,28 (s, 1,5H), 1,27 (s, 1,5H), 1,23 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 396,1.

Compuesto TX63625: Se mezcló el compuesto **TX63445** (0,053 g, 0,152 mmol), K_3PO_4 (0,088 g, 0,42 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (0,042 g, 0,30 mmol) y dimetoxietano (6 mL) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla agitada durante 3–5 minutos. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,014 g, 0,013 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla agitada durante 3–5 minutos. El

vial se selló fuertemente y se calentó a 80 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 seguido por cromatografía preparativa en capa delgada usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63625** (6,6 mg) como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,36, 2,31 (s, s [1,5, 1,5] 3H), 2,25 (m, 1H), 2,20, 2,15 (s, s [1,5, 1,5] 3H), 2,1 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); *m/z*: $[M+H]^+$ 365,0.

Compuesto TX63637: Se mezcló el compuesto **TX63445** (0,049 g, 0,141 mmol), K_2CO_3 (0,061 g, 0,44 mmol), ácido metilborónico (0,037 g, 0,64 mmol) y dioxano (8 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 1–2 minutos. Se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (0,0167 g, 0,023 mmol) y la reacción se burbujeó durante otros 1–2 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 90 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 9 g) usando hexanos/EtOAc 50% y se sometió nuevamente a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 4 g) usando diclorometano/metil-t-butiléter/MeOH, 200/20/1 para dar **TX63637** (20 mg) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H, J = 5,9, 15,6 Hz), 2,44 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); *m/z*: $[M+H]^+$ 384,0.

Compuesto 282: Una solución de **241** (175 mg, 0,55 mmol) en THF (5 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó PhMgBr (1,1 mL, 1,0 M en THF, 1,1 mmol), y la solución se agitó a 0 °C durante 1 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó más PhMgBr (1,1 mL), y después de 6 h se agregó otra porción de PhMgBr (3,3 mL). Luego de agitar durante la noche, se agregó una porción adicional de PhMgBr (3,3 mL). Luego de agitar durante la noche, la solución se enfrió en un baño de hielo y se detuvo mediante la adición lenta de HCl 1M (5 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 1 h. Se agregó HCl 6M (2 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó más THF (5 mL) y la mezcla se agitó durante 3 d. La mezcla se concentró, se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,

se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,40 g de un aceite. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 30%) dio 0,21 g de una espuma blanca que resultó ser una mezcla de **282** y **283** MS (APCI): *m/z* 395, 351 $[M+H]^+$.

Compuesto 283: La mezcla de **282** y **283** (0,21 g) se colocó en THF (4 mL) y se agregó HCl 1M (1 mL). La solución se agitó durante la noche, y luego se calentó a 40 °C durante 6 h. Luego de enfriar, la solución se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,18 g (93%) de **283** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 351,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 284: Una solución de **283** (0,18 g, 0,51 mmol) en formato de etilo (3 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,9g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 184 mg (97%) de **284** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 379,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 285: El compuesto **284** (184 mg, 0,49 mmol) se colocó en EtOH (2 mL), THF (5 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (37 mg, 0,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se calentó a 50 °C durante 4 h. Se agregó más clorhidrato de hidroxilamina (10 mg), y el calentamiento se continuó durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 180 mg (98%) de **285** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 376,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 286: El compuesto **285** (180 mg, 0,48 mmol) se colocó en 5:1 THF/MeOH (6 mL) y se agregó NaOMe (0,9 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se concentró, se agregó

KH_2PO_4 acuoso saturado (25 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 0,18 g de una espuma color amarillo claro. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 40%) dio 150 mg (83%) de **286** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 376,0 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63667: El compuesto **286** (150 mg, 0,40 mmol) se colocó en DMF (3 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (69 mg, 0,24 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0 °C. Se agregó piridina (0,5 mL) y la solución se calentó a 55 °C durante 5 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 25%) dio 135 mg (90%) de **TX63667** como una espuma blanca. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,24-2,38 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* 374,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 287: Se agregó *N*-clorosuccinimida (0,124 g. 0,93 mmol) a una mezcla agitada de **27** (0,235 g, 0,81 mmol) en diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta secar, y el residuo se recogió en EtOAc (80 mL), la solución se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ (20 mL), la capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **287** (347,8 mg) como un vidrio/sólido. Este material se usó directamente en el siguiente paso. *m/z* $[M+H]^+$ 325,0, 326,9.

Compuesto 288: El compuesto **287** (347,8 mg, 1,07 mmol) se colocó en MeOH, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **288** (198 mg, 76%), *m/z*: $[M+H]^+$ 280,9, 282,8.

Compuesto 289: El compuesto **288** (192 mg, 0,68 mmol) se colocó en MeOH, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (aq), luego se secó con

$MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **289** (189,8 mg, 91%). *m/z* $[M+H]^+$ 308,9.

Compuesto 290: El compuesto **289** (189,8 mg, 0,61 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 (aq), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 12 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar el compuesto **290** (92,8 mg, 50%) como un sólido blanco. *m/z*: $[M+H]^+$ 305,9.

Compuesto 291: El compuesto **290** (89 mg, 0,29 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3/1, y se agregó metóxido de sodio (solución en MeOH 30 % en peso), y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 5 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado (aq), y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 25%) para dar el compuesto **291** (88,6 mg) como un vidrio/espuma. Este material se usó directamente en el siguiente paso.

Compuesto TX63604: El compuesto **291** (88,6 mg, 0,29 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó dibromodimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 25%) para dar el compuesto **TX63604** (52,5 mg, 60%) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H, J=17,5, 7,5 Hz), 2,39-2,46 (m, 1H), 2,11 (app d, 1H, J=10 Hz), 1,94 (dd, 1H, J=12,5, 7,5 Hz), 1,82 (ddd, 1H, J=25, 12,5, 5 Hz), 1,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 303,9.

Compuesto 292: Una solución de **106** (173 mg, 0,57 mmol) en MeOH se trató con solución de HCl 3N, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y solución saturada de $NaHCO_3$ (15 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se concentró para dar **292** que se usó directamente en el siguiente paso.

Compuesto 293: El compuesto **292** (suponiendo 0,57 mmol del paso previo) se colocó en dioxano (10 mL) y agua (6 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron trietilamina (0,7 mL, 5 mmol), DMAP (0,013 g, 0,11 mmol), y Boc_2O (0,167 g, 0,78 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 3 horas se agregó más Boc_2O (0,48 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y se recogió en MeCN. Se agregó más DMAP catalítico y Boc_2O (0,21 g, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C. La mezcla se concentró hasta secar. Se agregó EtOAc y el material insoluble se retiró mediante filtración. El material filtrado se concentró y volvió a suspenderse en THF (1 mL). Se agregó más Boc_2O (0,71 g, 3,3 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C durante la noche, luego se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 12 g) usando EtOAc/Hexano 50% para dar el producto como una mezcla de **293** y productos bis-Boc, 0,0471 g. MS: *m/z* $[M+H]^+$ 362,1, 462,2.

Compuesto 294: A una solución de **293** (47,1 mg, ~0,11 mmol) en HCOOEt a temperatura ambiente, se agregó NaOMe en MeOH 30% (6 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **294** (49,8 mg). MS (APCI): $[M+H]^+$ 390,1..

Compuesto 295: A una solución de **294** (0,0498 g, 0,128 mmol) en EtOH, se agregó sal de HCl de NH_2OH (neutralizada con TEA) y solución de para-toluensulfonato de piridinio en MeOH, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 4 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **295** (91 mg) como una espuma (este total refleja la combinación con un experimento previo). *m/z* $[M+H]^+$ 387,1.

Compuesto 296: A una solución de **295** (0,091 g, 0,23 mmol) en THF y MeOH, se agregó NaOMe 30% (8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 (sat., 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **296** (71 mg, 78%) como una espuma blancuzca. *m/z* $[M+H]^+$ 387,1

Compuesto TX63594: El compuesto **296** (0,071 g, 0,18 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó dibromodimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar el compuesto **TX63594** (8,7 mg, 12,5%). ^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8,42 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,52-3,55 (m, 1H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,11-2,13 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 385,1.

Compuesto TX63642: El compuesto **TX63467** (0,021 g, 0,082 mmol) se colocó en una mezcla de $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,5 mL) y THF (2,0 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó una solución de cloruro de benzoilo en THF y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante algunos minutos, después de lo cual se agregó más solución de cloruro de benzoilo y la mezcla de reacción se agitó durante algunos minutos más. La mezcla de reacción se particionó entre EtOAc (40 mL) y salmuera (2 mL), las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando Hexanos/EtOAc 10:1. Se obtuvo el compuesto **TX63642** (14 mg) como un vidrio transparente. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,12-8,15 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H, *J* = 5,9, 16,7 Hz), 2,69 (m, 1H), 2,24 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,0 Hz),

1,89-2,03 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 360,0, 255,9 (M-PhCO).

Compuesto TX63611: Se colocó **TX63579** (17 mg, 0,051 mmol) en una mezcla de $NaHCO_3$ saturado (aq, 0,5 mL) y THF (1,5 mL), y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó cloruro de acetilo (1 gota, exceso), y la mezcla de reacción se agitó 40 min a 0 °C. Luego se agregó más cloruro de acetilo (2 gotas, exceso), y la mezcla de reacción se agitó durante otros 20 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con NaCl (aq, 10 mL), luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 25%) para dar **TX63611** (2,9 mg, 15%) como un vidrio transparente. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,26-7,30 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,30-2,34 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); m/z 298 $[M+H]^+$.

Compuesto 297: Una solución de **25** (1,4 g, 5,5 mmol) en THF (10 mL) se agregó a una mezcla en reflujo de carbonato de dimetilo (6 equiv.) y NaH (exceso) en THF (10 mL). La reacción se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **297** (1,5 g, 87%) como un sólido. *m/z* 311 $[M+H]^+$.

Compuesto 298: Una mezcla de **297** (1 g, 3,17 mmol), metilhidrazina (300 mg, 6,5 mmol), y EtOH (15 mL) se calentó a 60 °C durante 16 h. Se retiró el EtOH, y el producto crudo se trató con 20 mL de éter dietílico. El precipitado se recogió mediante filtración para dar **298** como un sólido blanco (450 mg, 46% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 307.

Compuesto 299: Una solución de **298** (190 mg, 1,2 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con HCl $3N_{(aq)}$ (2 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ $saturado_{(aq)}$ (20 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar **299** (165 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 263.

Compuesto 300: A una solución de **299** (165 mg, 0,62 mmol) en 5 mL de

HCOOEt a temperatura ambiente se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,3 g, 10 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **300** (180 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 291.

Compuesto 301: A una solución de **300** (180 mg, 0,62 mmol) en 10 mL de EtOH se agregó NH_2OH-HCl (95 mg, 2eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **301** como un sólido (178 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 288.

Compuesto 302: A una solución de **301** (178 mg, 0,62 mmol) en THF/MeOH 2:1 (3 mL) se agregó NaOMe 30% (1,2 g, 10eq) por goteo, y la solución se calentó a 50 °C durante 9 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró para dar **302** como un producto sólido blanco opaco (175 mg, 99% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 288.

Compuesto TX63676: A una solución de **302** (175 mg, 0,61 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C se agregó dibromodimetilhidantoína (100 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g) y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 20–55% para recoger una mezcla de la cianocetona de partida y producto cianoenona (35 mg). Esta mezcla (30 mg) se mezcló con DDQ (30 mg, 0,13 mmol) en 1 mL de benceno, y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla resultante se disolvió en 10 mL de EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2×15 mL). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 20–55% para dar **TX63676** como un sólido blanco opaco (15 mg, 9% de rendimiento). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,46 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,18

(s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 286.

Compuesto 303a-b: A una mezcla **298** (670 mg, 2,18 mmol) y K_2CO_3 (910 mg, 6,55 mmol) en 15 mL de DMF a temperatura ambiente se agregó MeI (625 mg, 4,4 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 10–35% para dar una mezcla de **303a-b** (450 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 321.

Compuesto 304a-b: Una solución de **303a-b** (450 mg, 1,4 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con solución de HCl 3N (4 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar una mezcla de **304a-b** como un aceite (390 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 277.

Compuesto 305a-b: A una solución de **304a-b** (390 mg, 1,4 mmol) en 6 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,5 g, 6 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar una mezcla de **305a-b** (425 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 305.

Compuesto 306a-b: A una solución de **305a-b** (425 mg, 1,4 mmol) en 10 mL de EtOH, se agregó sal de HCl de NH_2OH (195 mg, 2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar una mezcla de **306a-b** como un aceite (425 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 302.

Compuesto 307a-b: A una solución de **306a-b** (425 mg, 1,4 mmol) en 1:1 THF/MeOH (4 mL), se agregó NaOMe 30% (2 g, 8 eq). La solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2x25 mL). Los extractos

orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró para dar una mezcla de **307a-b** como un aceite (425 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 302.

Compuestos TX63691 y TX63692: A una solución de **307a-b** (425 mg, 1,4 mmol) en 3 mL de DMF a 0 °C se agregó dibromodimetilhidantoína (222 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (2 g), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con 10–EtOAc/Hexanos 50% para dar **TX63691** como un sólido blanco opaco. R_f = 0,5 (Hexano/EtOAc 1:3) (25 mg, 6% de rendimiento); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,84 (ddd, 1H, J = 1,4, 5,9, 15,2 Hz), 2,59 (m, 1H), 2,11 (dd, 1H, *J* = 2,4, 11,7 Hz), 1,75-1,91 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 300. La elución continua dio una espuma color amarillo, R_f = 0,25 (Hexano/EtOAc 1:3) (260 mg, 62% de rendimiento), MS: *m/z* $[M+H]^+$ 302. Este material (260 mg) se mezcló con DDQ (200 mg, 0,88 mmol) en 10 mL de benceno, y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla resultante se disolvió en 25 mL de EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2×25 mL). La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 20–60% para dar **TX63692** (60 mg, 15% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,73-1,92 (m, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,21 (s, 6H); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 300.

Compuesto 308 y TX63804: Una mezcla de **70** (0,48 g, 1,49 mmol) y IBX (1,67 g, 4 eq) en DMF (8 mL) se calentó a 65 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada de $NaHCO_3$ (25 mL), y se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, y se secó con $MgSO_4$. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–35% para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco, **308**, R_f = 0,45 (Hexano/EtOAc 3:2) (286 mg, 60% de rendimiento), MS: *m/z* $[M+H]^+$ 321. También se aisló **TX63804** como una espuma color amarillo R_f = 0,35 (Hexano/EtOAc 3:2) (15 mg, 3% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 7,39-

7,51 (m, 5H), δ 6,08 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 3,75 (s, 3H), 2,63-2,75 (m, 2H), δ 2,54 (q, 1H, *J* = 13,2 Hz), 1,53 (s, 3H), 1,20 (s, 6H); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 335.

Compuesto 309: A una solución de **308** (286 mg, 0,89 mmol) en THF (5 mL) y piridina (0,22 g, 3 eq) se agregó iodo (0,46 g, 2 eq), y la solución se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se detuvo con solución saturada de tiosulfato de sodio (25 mL), y se extrajo con EtOAc (2×30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó con $MgSO_4$. Después de la concentración al vacío, **309** se aisló como un sólido claro (395 mg, 100%), MS: *m/z* $[M+H]^+$ 447.

Compuesto TX63803: Una mezcla de **309** (0,2 g, 0,45 mmol) y CuI (0,22g, 2,5 eq) en DMF (5 mL) se calentó a 70 °C. Se agregaron $FSO_2CF_2CO_2Me$ (1,3 g, 15 eq) y HMPA (1,4 g, 17 eq) en forma secuencial, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se detuvo con NH_4Cl saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó con $MgSO_4$. Después de la concentración al vacío, la cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/Hexanos 5–35%, dio **TX63803** como un sólido blanco (110 mg, 63%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H, *J* = 5,9, 16,1 Hz), 2,54 (ddd, 1H, *J* = 6,6, 11,2, 15,9 Hz), 2,21 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 1,86 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 389.

Compuesto 310a-b: Se calentó el compuesto **26** (0,72 g, 2,57 mmol), 3-aminopirazol (0,222 g, 2,67 mmol), ácido p-toluenosulfónico hidratado (0,025 g, 0,12 mmol) y tolueno (70 mL) a reflujo con eliminación de agua usando una trampa Dean-Stark. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se colocó en EtOAc (80 mL), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 mL), y salmuera (15 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 16 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1. Los productos se obtuvieron de la siguiente manera: **310a** (410 mg, 49%) - isómero no polar puro como un sólido blanco. *m/z* $[M+H]^+$ 328,0. **310b** (56 mg, 6,7%) - isomer polar puro como un vidrio amarillo, MS: *m/z* $[M+H]^+$ 328,0.

Compuesto 311a: El compuesto **311a** (0,326 g, 1,15 mmol) se colocó en

MeOH, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto **311a** (303,5 mg, 100%). *m/z* $[M+H]^+$ 283,9.

Compuesto 312a: El compuesto **311a** (0,326 g, 1,15 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **311a** (393 mg). *m/z* $[M+H]^+$ 312,0.

Compuesto 313a: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **312a** (0,393 g, 1,26 mmol). Se agregó una mezcla 9:1 de EtOH/H_2O, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **313a** (352 mg) como un sólido amarillo claro. *m/z* $[M+H]^+$ 309,0.

Compuesto 314a: El compuesto **313a** (0,3518 g, 1,14 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar **313a** (351 mg) como un sólido amarillo. Este material se usó directamente en el siguiente paso.

Compuesto TX63627 y TX63615: El compuesto **314a** (0,204 g, 0,66 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C

durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (malla 230–400, 18 g) usando hexanos/EtOAc 50% para dar **TX63627** (34,1 mg, 17%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H) 3,06 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,38 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 2,12 (dd, 1H, 6,2, 5,9 Hz), 1,92 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). *m/z*: $[M+H]^+$ 306,9. También se aisló **TX63615** (59,6 mg, 24%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 3,04 (dd, 1H, J=20, 5 Hz), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,33 (d, 1H, J=10 Hz), 2,08 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 384,9, 386,8.

Compuesto TX63626: Se mezcló el compuesto **TX63615** (0,0486 g, 0,126 mmol), K_3PO_4 (0,086 g, 0,41 mmol), ácido fenilborónico (0,024 g, 0,20 mmol) y dimetoxietano (6 mL) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla agitada durante 1–2 minutos. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,015 g, 0,012 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla agitada durante 1–2 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 90 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 9,7 g) usando hexanos/EtOAc 50%, seguido por una segunda purificación sobre gel de sílice usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63626** (12,8 mg, 26%) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,41 (d, 2H, J = 13,3 HZ), 8,03 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,2, 7,6 Hz), 3,07 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,30 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 2,11 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); *m/z*: $[M+H]^+$ 383,0.

Compuesto 311b: El compuesto **310b** (0,0523 g, 0,16 mmol) se colocó en MeOH, y se agregó HCl 1 N (aq). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto **311b** (40,7 mg, 90%). *m/z*

$[M+H]^+$ 283,9.

Compuesto 312b: El compuesto **311b** (0,0407 g, 0,144 mmol) se colocó en formato de etilo, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 (aq) y se extrajo con EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **312b** (42,2 mg). *m/z* $[M+H]^+$ 312,0.

Compuesto 313b: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 N (aq) se agregó al compuesto **312b** (0,0422 g, 0,136 mmol). Se agregó una mezcla 9:1 de EtOH/H_2O, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se colocó en EtOAc, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto **313b** (43,7 mg) como un vidrio amarillo. *m/z* $[M+H]^+$ 309,0.

Compuesto 314b: El compuesto **313b** (0,0437 g, 0,14 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF 3:1, y se agregó metóxido de sodio 30% (solución en MeOH 30 % en peso). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 6 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 saturado, y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar el compuesto **314b** (44,5 mg). Este material se usó directamente en el siguiente paso.

Compuesto TX63617: El compuesto **314b** (0,0445 g, 0,14 mmol) se disolvió en DMF seco, y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, y la reacción se agitó a 0 °C hasta haberse consumido el material de partida (aproximadamente 30 min), según lo observado por cromatografía en capa delgada. Luego, se agregó piridina, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a 50 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (malla 230–400, 10 g) usando hexanos/EtOAc 50%, seguido por una segunda purificación sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando 1% metil-*t*-

butiléter/DCM para dar **TX63617** (18 mg, 33%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 3,14 (dd, 1H, J=16,4, 6,0 Hz), 2,96-3,03 (m, 1H), 2,27 (dd, 1H, J=11,9, 3,4 Hz), 2,00-2,11 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 3H); *m/z*: $[M+H]^+$ 384,9, 386,9.

Compuesto 316a-b: Una solución de una mezcla levemente impura de **130, 315** y una impureza **X** (1,96 g, suponiendo 5,21 mmol, con **130** como fracción mayoritaria) y HCl 3N (20 mL, 60 mmol) en 20 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con NH_4OH concentrado hasta pH ~10 y luego se extrajo con $CHCl_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 1,47 g (91%) de una mezcla inseparable de **316a-b** y **X** como un sólido espumoso color amarillo claro, que se usó sin purificación.

Compuesto 317a-b y **X:** A una solución en agitación de una mezcla levemente impura de **316a-b** y **X** (1,47 g, suponiendo 4,73 mmol) y formato de etilo (3,8 mL, 47,0 mmol) en 20 mL de benceno se agregó por goteo NaOMe en solución 30 % en peso en MeOH (4,4 mL, 23,4 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 1,51 g (94%) de una mezcla inseparable de **317a-b** y **X** como un sólido anaranjado, que se usó sin purificación. MS (APCI): *m/z* 387 (78%) $[M+H]^+$ y 339/341 (91/100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 318a-b y **X:** Una solución de una mezcla levemente impura de **317a-b** y **X** (1,51 g, suponiendo 4,46 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,47 g, 6,76 mmol) en 20 mL de etanol se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 16 h. La muestra se enfrió, se concentró y se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 1,47 g (98%) de una mezcla inseparable de **318a-b** y **X** como un sólido espumoso color marrón oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 384 (79%) $[M+H]^+$ y 336/338 (90/100%).

Compuesto 319a-b y **X:** A una solución en agitación de una mezcla levemente impura de **318a-b** y **X** (1,47 g suponiendo 4,37 mmol) a temperatura

ambiente bajo N_2 en 50 mL de MeOH se agregó por goteo NaOMe en solución 30 % en peso en MeOH (4,1 mL, 21,8 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La muestra se cromatografió (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar 0,81 g (55%) de una mezcla inseparable de **319a-b** y **X** como un sólido espumoso color amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 336/338 (96/100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63606 y TX63649: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de una mezcla de **319a-b** y **X** (0,81 g, 2,40 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,38 g, 1,33 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (1,90 mL, 23,49 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La muestra se cromatografió (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar 0,56 g (69%) de **TX63606** como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 2H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (br d, 3H, J=5 Hz); MS (APCI) *m/z* 334/336 (95/100%) $[M+H]^+$. Todas las fracciones impuras de la cromatografía precedente se combinaron, se concentró y se sometió nuevamente a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 25%) para dar 0,019 g (2%) de **TX63649** como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,51-2,63 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS (APCI) *m/z* 334/336 (96/100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63650 y TX63656: Se mezcló el compuesto **TX63606** (0,102 g, 0,31 mmol), K_3PO_4 (0,190 g, 0,90 mmol), ácido 3-metilfenilborónico (0,065 g, 0,48 mmol) y dimetoxietano (7 mL) y la solución se burbujeó con N_2 durante 3–5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,022 g, 0,019 mmol) y la solución se burbujeó nuevamente durante 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 80 °C durante la noche con agitación. La reacción se dejó enfriar y se

concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 10 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63650** (52 mg) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 7,34 (t, 1H, J = 7,6, 7,3 Hz), 7,22 (d, 1H, 7,7 Hz), 7,11 (d, 2H, 7,8 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,53 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, J =6,8)); *m/z*: $[M+H]^+$ 346,1. También se aisló **TX63656** (2,9 mg) como un vidrio amarillo; *m/z* $[M+H]^+$ 344,0.

Compuesto TX63659 y TX63663: El compuesto **TX63606** (0,141 g, 0,42 mmol), K_3PO_4 (0,27 g, 1,27 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,091 g, 0,65 mmol) y dimetoxietano (10 mL) se mezcló y la solución se burbujeó con N_2 durante 3–5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,027 g, 0,023 mmol) y la solución se burbujeó nuevamente durante 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 80 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió, y el solvente se decantó a partir de los sólidos. El líquido se concentró para dar un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 14 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63659** (42 mg) como una espuma/vidrio color amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,33 (d, 3H); *m/z*: $[M+H]^+$ 350,0; y **TX63663** (6,4 mg) como un vidrio amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H, J = 6,3, 7,79, 7,74), 7,15 (t, 1H, J = 8,49, 8,49), 7,12 (d, 1H, J = 7,67), 7,06-7,02 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); *m/z* $[M+H]^+$ 348,0.

Compuesto TX63664: Se mezcló el compuesto **TX63606** (0,1209 g, 0,36 mmol), K_3PO_4 (0,227 g, 1,07 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (0,083 g, 0,55 mmol) y dimetoxietano (8 mL) y la solución se burbujeó con N_2 durante 3–5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,030 g, 0,026 mmol) y la solución se burbujeó nuevamente durante 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 80 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 15 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63664** (34 mg) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 7,42 (t, 1H, J = 7,83, 8,06), 6,96 (d, 1H, J = 8,38), 6,92 (d, 1H, J =

7,58), 6,87 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (dd, 1H, J = 6,46, 9,77, 6,59 Hz), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,16 (t, 1H, J = 12,86, 12,75), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, J = 6,74); *m/z*: $[M+H]^+$ 362,1.

Compuesto 320a: Se mezcló el compuesto **130** (0,450 g, 1,27 mmol), K_3PO_4 (0,86 g, 4,05 mmol), pinacoléster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico (0,554 g, 2,65 mmol) y dimetoxietano (20 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,122 g, 0,11 mmol) y la reacción se burbujeó nuevamente durante 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 95 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (40 mL), y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El aceite resultante se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 18 g) usando EtOAc como eluyente para dar **320a** (374,5 mg) como una espuma/vidrio color amarillo, *m/z* $[M+H]^+$ 357,1.

Compuesto 321a: El compuesto **320a** (0,371 g, 1,04 mmol) se colocó en MeOH (15 mL) y HCl 1N (5 mL), y la mezcla se agitó 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se particionó entre EtOAc (80 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco opaco (**321a**, 285 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 313,1.

Compuesto 322a: El compuesto **321a** (0,285 g, 0,91 mmol) se colocó en formato de etilo (30 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,1 mL, 5,9 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un vidrio (**322a**, 323 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 341,0.

Compuesto 323a: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0,105 g, 1,52 mmol) se agregó a **322a** (0,323 g, 0,95 mmol) en EtOH/H_2O 10:1 (22 mL). La mezcla se calentó brevemente a 50 °C y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta secar, se particionó entre EtOAc (100 mL) y salmuera (20 mL) y la solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar una espuma/sólido (**323a**, 289

mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 338,0.

Compuesto 324a: El compuesto **323a** (0,289 g, 0,86 mmol) se colocó en MeOH/THF 1:1 (20 mL), y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,0 mL, 5,4 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se particionó entre KH_2PO_4 saturado (20 mL) y EtOAc (100 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **324a** (275 mg) como un vidrio/espuma. *m/z*: $[M+H]^+$ 338,0.

Compuesto TX63690: El compuesto **324a** (0,275 g, 0,82 mmol) se colocó en benceno (30 mL) y se agregó DDQ (0,220 g, 0,969 mmol) y la mezcla de reacción se calentó brevemente a 45 °C y se formó un precipitado oscuro. Se agregó DCM (20 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2×20 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió dos veces sobre gel de sílice (malla 230–400) usando EtOAc/DCM 50% para dar un vidrio. El vidrio se colocó en éter etílico (5 mL) y al dejarse en reposo a temperatura ambiente se formó un sólido y se recogió mediante filtración, se lavó con éter etílico (1 mL) y se secó en una corriente de aire, para dar **TX63690** (69 mg) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 2H), 1,99-2,12 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); *m/z*: $[M+H]^+$ 336,0.

Compuesto 320b : Se mezcló el compuesto **130** (0,455 g, 1,28 mmol), K_3PO_4 (0,877 g, 4,14 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,343 g, 2,48 mmol), dimetoxietano (12 mL) y DMF (6 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,126 g, 0,11 mmol) y la reacción se burbujeó nuevamente durante 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 95 °C durante 2 días con agitación. La reacción se dejó enfriar y se concentró hasta secar. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL) y se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL), las capas se separaron, las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 19,7 g) usando EtOAc/Hexanos 40% como eluyente para dar **320b** (134,6 mg) como un vidrio transparente, *m/z*: $[M+H]^+$ 371,1.

Compuesto 321b: El compuesto **320b** (0,1346 g, 0,36 mmol) se colocó en MeOH (20 mL) y HCl 1N (3 mL) y la mezcla se agitó 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se particionó entre EtOAc (50 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **321b** (108 mg) como una espuma/vidrio. *m/z*: $[M+H]^+$ 327,1.

Compuesto 322b: El compuesto **321b** (0,108 g, 0,33 mmol) se colocó en formato de etilo (10 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,4 mL, 2,1 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se particionó entre KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (80 mL). La capa orgánica se extrajo con salmuera (10 mL) y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un vidrio (**322b**, 111 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 355,1.

Compuesto 323b: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/H_2O 9:1 (6 mL) se agregó a **322b** (0,111 g, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (10 mL) y la solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un vidrio (**323b**, 113 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 352,1

Compuesto 324b: El compuesto **323b** (0,113 g, 0,32 mmol) se colocó en MeOH/THF 1:1 (6 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,3 mL, 1,6 mmol). La mezcla se agitó 3 días a temperatura ambiente, luego se particionó entre KH_2PO_4 saturado (15 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **324b** (110,5 mg) como una espuma. *m/z*: $[M+H]^+$ 352,1.

Compuesto TX63721: El compuesto **324b** (0,1105 g, 0,31 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (0,051 g, 0,18 mmol) y se agitó hasta haberse consumido el material de partida según el análisis por cromatografía en capa delgada. Se agregó piridina (0,2 mL, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó

a temperatura ambiente, y luego se calentó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 16,6 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar **TX63721** (45,7 mg) como una espuma blancuzca. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 7,26-7,43 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 2,47-2,57 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); *m/z*: $[M+H]^+$ 350,1.

Compuesto 320c: Se mezcló el compuesto **130** (0,450 g, 1,27 mmol), K_3PO_4 (0,866 g, 4,08 mmol), ácido 4-piridinborónico (0,310 g, 2,58 mmol), dimetoxietano (12 mL) y DMF (6 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,120 g, 0,10 mmol) y la reacción se burbujeó nuevamente durante 3–5 minutos. Luego el vial se selló fuertemente y se calentó a 95 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL) y se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL), las capas se separaron, y las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 20 g) usando MeOH/EtOAc 3% como eluyente para dar **320c** (404,4 mg) como una espuma/sólido blanco, *m/z*: $[M+H]^+$ 354,1.

Compuesto 321c: El compuesto **320c** (0,402 g, 1,14 mmol) se colocó en MeOH (25 mL) y HCl 1N (6 mL) y la mezcla se agitó 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se particionó entre EtOAc (80 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar una espuma/vidrio (**321c**, 342 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 310,0.

Compuesto 322c: El compuesto **321c** (0,310 g, 1,0 mmol) se colocó en formato de etilo (30 mL), y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,2 mL, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre KH_2PO_4 acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (100 mL). La capa acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un vidrio (**322c**, 330 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 338,0.

Compuesto 323c: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 M en

EtOH/H_2O 9:1 (17,6 mL) se agregó a **322c** (0,330 g, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y la solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar una espuma (**323c**, 321 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 335,1.

Compuesto 324c: El compuesto **323c** (0,321 g, 0,96 mmol) se colocó en MeOH/THF 1:1 (20 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,0 mL, 5,4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se particionó entre KH_2PO_4 saturado (20 mL) y EtOAc (150 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **324c** (312 mg) como una espuma. *m/z*: $[M+H]^+$ 335,1.

Compuesto TX63720: El compuesto **324c** (0,312 g, 0,93 mmol) se colocó en DCM (40 mL). Se agregó DDQ (0,252 g, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta secar, se particionó entre EtOAc (150 mL), y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL).La capa acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc (100 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 20 g) usando MeOH/DCM 2% como eluyente para dar un aceite verdoso. El aceite se trituró con Hexanos/Et_2O para dar **TX63720** (38,5 mg) como un sólido blanco opaco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s ancho, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,50-2,70 (m, 3H), 1,98-2,14 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,44 ppm(s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); *m/z*: $[M+H]^+$ 333,1.

Compuesto 320d: Se mezcló el compuesto **130** (0,450 g, 1,27 mmol), K_3PO_4 (0,873 g, 4,12 mmol), ácido 3-piridinborónico (0,313 g, 2,61 mmol), dimetoxietano (12 mL) y DMF (6 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,124 g, 0,11 mmol) y la reacción se burbujeó nuevamente durante 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 95 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y agua (20 mL) y se lavó con NaCl acuoso saturado (20 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se

concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 20 g) usando MeOH/EtOAc 3% como eluyente para dar **320d** (416 mg) como una espuma blanca/vidrio, *m/z*: $[M+H]^+$ 354,1.

Compuesto 321d: El compuesto **320d** (0,413 g, 1,17 mmol) se colocó en MeOH (25 mL) y HCl 1N (6 mL) y la mezcla se agitó 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se particionó entre EtOAc (80 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar una espuma/vidrio (**321d**, 338 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 310,0.

Compuesto 322d: El compuesto **321d** (0,303 g, 0,98 mmol) se colocó en formato de etilo (30 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,2 mL, 6,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se particionó entre KH_2PO_4 acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (100 mL). La capa acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc (50 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre KH_2PO_4 filtered y se concentró para dar un vidrio (**322d**, 346 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 338,0.

Compuesto 323d: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/H_2O 9:1 (16 mL, 1,6 mmol) se agregó a **322d** (0,346 g, 1,03 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y la solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar una espuma/sólido (**323d**, 299 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 335,1.

Compuesto 324d: El compuesto **323d** (0,289 g, 0,86 mmol) se colocó en MeOH/THF 1:1 (20 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,0 mL, 5,4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se particionó entre KH_2PO_4 saturado (20 mL) y EtOAc (150 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **324d** (307 mg) como una espuma. *m/z*: $[M+H]^+$ 335,1.

Compuesto TX63722: El compuesto **324d** (0,307 g, 0,92 mmol) se colocó en DCM (40 mL) y se agregó DDQ (0,228 g, 1,004 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró

000324
325

y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 18 g) usando 1,5% MeOH/DCM como eluyente para dar un aceite verdoso. El aceite se trituró con Hexanos/ Et_2O para dar **TX63722** (40,3 mg) como un sólido blanco opaco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (m, 1H), 8,61 (s ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,50-2,66 (m, 3H), 1,97-2,14 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, J = 6,8 Hz); *m/z*: $[M+H]^+$ 333,1.

Compuesto 320e: Se mezcló el compuesto **130** (0,453 g, 1,28 mmol), K_3PO_4 (0,882 g, 4,16 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,315 g, 2,6 mmol), dimetoxietano (12 mL) y DMF (6 mL) y la mezcla se burbujeó con N_2 durante 3–5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,118 g, 0,10 mmol) y la reacción se burbujeó nuevamente durante 3–5 minutos. El vial se selló fuertemente y se calentó a 95 °C durante la noche con agitación. La reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 18 g) usando MeOH/EtOAc 3% como eluyente para dar **320e** (333 mg) como un sólido blanco opaco, *m/z*: $[M+H]^+$ 355,2.

Compuesto 321e: El compuesto **320e** (0,333 g, 0,94 mmol) se colocó en MeOH (25 mL) y se agregó HCl 1N (6 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró para eliminar el MeOH y se particionó entre EtOAc (80 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido (**321e**, 280,9 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 311,2.

Compuesto 322e: El compuesto **321e** (0,2809 g, 0,91 mmol) se colocó en formato de etilo (34 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,05 mL, 5,7 mmol). La mezcla se agitó 3 días a temperatura ambiente, luego se particionó entre KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se extrajo con salmuera (10 mL), luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un vidrio (**322e**, 280 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 339,1.

Compuesto 323e: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,2

mmol) en EtOH/H_2O 10:1 (22 mL) se agregó a **322e** (0,280 g, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta secar, y se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un vidrio que solidificó al dejarse en reposo. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 11 g) usando EtOAc como eluyente para dar **323e** (180 mg). *m/z*: $[M+H]^+$ 336,1.

Compuesto 324e: El compuesto **323e** (0,180 g, 0,54 mmol) se colocó en MeOH/THF 1:1 (10 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,6 mL, 3,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se particionó entre KH_2PO_4 saturado (15 mL) y EtOAc (120 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **324e** (189 mg) como una espuma. *m/z*: $[M+H]^+$ 336,1.

Compuesto TX63748: El compuesto **324e** (0,189 g, 0,56 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó bromo (0,092 g, 0,58 mmol) en DMF (0,5 mL) y se agitó hasta haberse consumido el material de partida según el análisis por cromatografía en capa delgada. Se agregó piridina (0,45 mL, 5,6 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente, y luego se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secar. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL), las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. El sólido se trituró con éter etílico y se recogió **TX63748** (108 mg) mediante filtración como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,25 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,59 (m, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, J = 6,7 Hz); *m/z*: $[M+H]^+$ 334,1.

Compuesto 325: Una solución de **132** (431 mg, 1,4 mmol) y IBX (1,6 g, 5,6 mmol) en DMSO (7 mL) se calentó a 65 °C durante 7 h. La mezcla se detuvo con 50 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos en EtOAc se concentraron, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 5–25%) para dar **325** como un sólido blanco (189 mg, 43%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 307.

Compuesto 326: Una mezcla de **325** (182 mg, 0,59 mmol), iodo (302 mg, 1,2 mmol) y piridina (145 mg, 1,8 mmol) en THF (3 mL) se calentó a 60 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se detuvo con tiosulfato de sodio (25 mL), se extrajo con EtOAc (2×25 mL), se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar **326** como un sólido claro (258 mg, 100%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 433.

Compuesto TX63829: Una mezcla de **326** (254 mg, 0,58 mmol) y CuI (0,28 g, 1,4 mmol) en 5 mL de DMF se calentó a 70 °C. Se agregaron $FSO_2CF_2CO_2Me$ (1,7 g, 8,8 mmol) y HMPA (1,8 g, 10 mmol) en forma secuencial, luego se mantuvo a 70 °C durante 6 h. El solvente se eliminó bajo vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 5–25%) para dar **TX63829** como un sólido amarillo claro (95 mg, 42%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H), 7,35-7,48 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,49-2,65 (m, 3H), 2,10 (dt, 1H, *J* = 2,0, 12,8 Hz), 1,95-2,02 (m, 1H), 1,64-1,77 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 375.

Compuesto 327: El compuesto **130** (0,54 g, 1,52 mmol) se colocó en DMA (6 mL) y se agregaron cianuro de cinc (120 mg, 1,02 mmol), dppf (169 mg, 0,30 mmol), y carbonato de sodio (161 mg, 1,52 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min, luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (34 mg, 0,15 mmol) y se continuó el burbujeo de nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla luego se calentó a 120 °C en un recipiente sellado durante la noche. Luego de enfriar, se agregó agua (25 mL), y la mezcla se extrajo con éter (3×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar un semisólido color marrón. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 10%) dio 0,41 g (90%) de **327** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 302 $[M+H]^+$.

Compuesto 328: El compuesto **327** (108 mg, 0,36 mmol) se colocó en THF (4 mL) y se agregó HCl 1M (1 mL). La solución se agitó durante 3 d, luego se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 91 mg (99%) de **328** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 257,9 $[M+H]^+$.

Compuesto 329: Una solución de **328** (90 mg, 0,35 mmol) en THF (2 mL) y

formato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,6 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 105 mg (>100%) de **329** como un sólido amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 286 $[M+H]^+$.

Compuesto 330: El compuesto **329** (0,35 mmol) se colocó en EtOH (2 mL), THF (2 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (27 mg, 0,38 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se calentó a 50 °C durante la noche. Se agregó una porción adicional de clorhidrato de hidroxilamina (5 mg) y el calentamiento se continuó durante otras 4 h a 50 °C. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 100 mg (100%) de **330** como un sólido amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 283 $[M+H]^+$.

Compuesto 331: El compuesto **330** (100 mg, 0,35 mmol) se suspendió en 3:1 THF/MeOH (4 mL) y se agregó NaOMe (0,6 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución se concentró y se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 10%) dio 71 mg (72%) de **331** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 283,1 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63725: El compuesto **331** (71 mg, 0,25 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (43 mg, 0,15 mmol) y la solución se agitó 90 min a 0 °C. Se agregó piridina (0,4 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 5 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (5–EtOAc/DCM 10%) dio 52 mg (74%) de **TX63725** como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 3,93

(s, 3H), 2,81 (ddd, 1H, *J* = 1,2, 6,4, 17,2 Hz), 2,60 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS (APCI): *m/z* 281,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 332: El compuesto **327** (0,29 g, 0,96 mmol) se colocó en tolueno (5 mL) en un recipiente de paredes gruesas. Se agregó azida de trimetilsililo (0,25 mL, 1,92 mmol) y luego óxido de tributilestaño (24 mg, 0,096 mmol). El recipiente se selló y se calentó durante la noche en a 130 °C baño de aceite. Luego de enfriar, se agregó MeOH (5 mL) y la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar 0,45 g de un vidrio color amarillo. MS (APCI): *m/z* 345 $[M+H]^+$. Este material se colocó en DMF (5 mL), y se agregó K_2CO_3 (0,66 g, 4,81 mmol) seguido por ioduro de metilo (0,30 mL, 4,81 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, se agregó agua (25 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,40 g de un aceite marrón. La cromatografía flash (EtOAc/Hexano 50%) dio 147 mg (43%) de **332** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 373,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 333: El compuesto **332** (177 mg, 0,49 mmol) se colocó en THF (4 mL) y se agregó HCl 1M (1 mL). La solución se agitó durante 3 d, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 150 mg (97%) de **333** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 315 $[M+H]^+$.

Compuesto 334: Una solución de **333** (95 mg, 0,29 mmol) en THF (2 mL) y formato de etilo (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,85 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 165 mg (100%) de **334** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 343,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 335: El compuesto **334** (163 mg, 0,48 mmol) se suspendió en EtOH (3 mL), THF (3 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina

(37 mg, 0,53 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se calentó a 50 °C durante la noche. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 145 mg (90%) de **335** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 340,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 336: El compuesto **335** (145 mg, 0,43 mmol) se suspendió en THF (4 mL) y MeOH (1 mL) y se agregó NaOMe (0,8 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 148 mg de una espuma color tostado. La cromatografía flash (1:3 EtOAc/DCM) dio 125 mg (86%) de **336** como un sólido blanco opaco. MS (APCI): 340,1 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63719: El compuesto **336** (125 mg, 0,37 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (63 mg, 0,22 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0 °C. Se agregó piridina (0,5 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 3 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 10%) dio 87 mg (70%) de **TX63719** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H, *J* = 6,3, 17,3 Hz), 2,75 (ddd, 1H, *J* = 7,2, 11,6, 17,6 Hz), 2,55 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS (APCI): 338,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 337: El crudo **332** (1,29 mmol) se colocó en piridina (5 mL), y se agregó anhídrido acético (0,25 mL, 2,64 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,40 g de **337** as un aceite marrón oscuro. MS (APCI): *m/z* 359,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 338: El crudo **337** (0,40 g, 1,12 mmol) se colocó en THF (5 mL) y se agregó HCl 1M (1 mL). La solución se agitó durante 3 d, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía flash (75% EtOAc/Hexano) dio 70 mg (20%) de **338** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 315,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 339: Una solución de **338** (69 mg, 0,22 mmol) en THF (2 mL) y formato de etilo (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,4 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 75 mg (100%) de **339** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 343,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 340: El compuesto **339** (75 mg, 0,22 mmol) se colocó en 3:1 THF/EtOH (4 mL). Se agregó hidroxilamina (34 mg, solución 50 % en peso en agua) y la reacción se agitó durante 1 h. Se agregó otra porción de hidroxilamina (34 mg) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 70 mg de una espuma color tostado. Este material se suspendió en benceno (3 mL) y se agregó *p*-TsOH (1 mg). La mezcla se calentó a 70 °C durante 8 h. Luego de enfriar, la solución se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 70 mg de una espuma color tostado. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 1:2 a EtOAc/DCM 2:1)) dio 35 mg (47%) de **340** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 340,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 341: El compuesto **340** (35 mg, 0,10 mmol) se colocó en THF (2 mL) y MeOH (1 mL) y se agregó NaOMe (0,2 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 5 h, luego se enfrió y se concentró. Se agregó

KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 35 mg (100%) de **341** como una espuma color tostado. MS (APCI): *m/z* 340,1 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63857: El compuesto **341** (35 mg, 0,10 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (17,7 mg, 0,062 mmol) y la solución se agitó 1 h a 0 °C. Se agregó piridina (0,2 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 5 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 20%) dio 16 mg (46%) de **TX63857** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H, *J* = 6,4, 17,2 Hz), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,49-2,59 (m, 1H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS (APCI): *m/z* 338,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 342: El compuesto **327** (0,71 g, 2,36 mmol) se suspendió en EtOH (10 mL), y se agregó agua (5 mL) seguida por KOH (0,66 g, 11,8 mmol). La mezcla se agitó durante 4 d, y luego se volcó sobre KH_2PO_4 saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,75 g (100%) de **342** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 320,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 343: El compuesto **342** (380 mg, 1,19 mmol) se agregó a DMAc-DMA (3 mL) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La solución se enfrió, se concentró, y se secó bajo vacío para dar **343** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 389,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 344: Se suspendió clorhidrato de hidroxilamina (124 mg, 1,78 mmol) en dioxano (4 mL) y se agregó Et_3N (0,25 mL, 1,78 mmol). La mezcla se sonicó durante varios minutos. Se agregó una solución de **343** (1,19 mmol) en dioxano (4 mL) seguida por ácido acético (0,36 g, 5,94 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 5–20%) dio 295 mg (69%) de **344** como un sólido blanco. MS (APCI): *m/z* 359,1

$[M+H]^+$.

Compuesto 345: El compuesto **344** (290 mg, 0,81 mmol) se colocó en THF (12 mL) y se agregó HCl 1M (3 mL). La solución se agitó 4 d, luego se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 246 mg (97%) de **345** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 315,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 346: El compuesto **345** (230 mg, 0,73 mmol) se colocó en THF (6 mL) y formato de etilo (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (1,3 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (30 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 250 mg (100%) de **346** como un sólido amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 343,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 347: El compuesto **346** (250 mg, 0,73 mmol) se suspendió en THF (6 mL), EtOH (3 mL) y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (76 mg, 1,10 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 250 mg (100%) de **347** como una espuma color amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 340,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 348: El compuesto **347** (0,73 mmol) se colocó en 3:1 THF/MeOH (8 mL) y se agregó NaOMe (1,3 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 2 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (40 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 250 mg de una espuma color amarillo claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 10–15%) dio 190 mg (77%) de **348** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 340,1

$[M+H]^+$.

Compuesto TX63872: El compuesto **348** (190 mg, 0,56 mmol) se colocó en DMF (5 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (96 mg, 0,34 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0 °C. Se agregó piridina (1 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 3 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 5%) dio 150 mg (79%) de **TX63872** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H, *J* = 6,0, 17,2 Hz), 2,75-2,86 (m, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,69-1,83 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS (APCI): *m/z* 338,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 349: Se agregó oxalato de dietilo (5 g, 10eq) a una suspensión de NaH (0,51 g, 60% en aceite) en THF (10 mL). Se agregó una solución de **127** (0,8 g, 3,35 mmol) en THF (10 mL). Luego de mantener a reflujo durante 16 h, la mezcla se enfrió, se neutralizó con KH_2PO_4 saturado, y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). El EtOAc se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$ para dar **349** (1,1 g, 100%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 311.

Compuesto 350: Una mezcla de **349** (1,1 g, 3,35 mmol), metilhidrazina (310 mg, 6,7 mmol), y EtOH (15 mL) se calentó a 60 °C durante 16 h. Se retiró el EtOH, y el producto crudo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 50%, para dar **350** como un sólido blanco (220 mg, 19% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 349.

Compuesto 351: Una solución de **350** (0,22 g, 0,63 mmol) en MeOH (5 mL) se trató con HCl $3N_{(aq)}$ (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ $saturado_{(aq)}$ (25 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar **351** como un sólido. (0,14 g, 73% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 305.

Compuesto 352: A una solución de **351** (0,14 g, 0,46 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,4 g, 5 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4 saturado. La mezcla se

extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **352** (155 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 333.

Compuesto 353: A una solución de **352** (155 mg, 0,46 mmol) en 10 mL de EtOH se agregó NH_2OH-HCl (75 mg, 2eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **353** (155 mg, 100%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 330.

Compuesto 354: A una solución de **353** (155 mg, 0,46 mmol) en THF/MeOH 2:1 (3 mL) se agregó MeOH, NaOMe 30% (0,95 g, 10 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **354** (140 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 302.

Compuesto 355: A una solución de **354** (140 mg, 0,46 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C se agregó DBDMH (92 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (0,4 g, 10 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 25–100% para dar **355** como un sólido blanco opaco (110 mg, 80% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 300.

Compuesto TX63655: A una solución de **355** (110 mg, 0,36 mmol) en 5 mL de THF a 0 °C, se agregó $(COCl)_2$ (350 mg, 6 eq) y 1 gota de DMF, y la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego de la evaporación del solvente, el residuo se disolvió en piridina (5 mL), se agregó clorhidrato de dimetilamina (450 mg, 10 eq) z, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego de la evaporación de la piridina, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 15–50% para dar **TX63655** como un sólido blanco opaco (40 mg, 35% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,20-2,05 (t, 1H, J = 2,37, 12,3,

12,5), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,20-1,12 (d, 3H, J = 6,61); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 327.

Compuesto 356: Se agregó *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 0,6 mL, 0,96 mmol) a DIPA (110 mg, 1,1 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C, se agitó durante 30 min, y luego la reacción se enfrió a –78 °C. Se obtuvo el compuesto **TX63570** (0,2g, 0,68 mmol) y se agregó 1 mL de THF por goteo a la solución de LDA. La reacción se agitó a –78 °C durante 2 h y se agregó bromuro de bencilo (65 mg, 1,1 eq) en 1 mL de THF. Luego de agitar durante 2 h a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó HCl 1N (2 mL), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 5–30%) para dar **356** como un aceite (115 mg, 45%). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 383.

Compuesto 357: El compuesto **356** (115 mg, 0,3 mmol) se disolvió en THF (15 mL) con Pd/C 10% (65 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con un globo de hidrógeno y se agitó durante dos días, se filtró, y se concentró para dar **357**, 105 mg. MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 385.

Compuesto 358: A una solución de **357** (105 mg, 0,27 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,5 g, 10 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **358** (110 g, 98% de rendimiento). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 413.

Compuesto 359: A una solución de **358** (105 mg, 0,26 mmol) en 5 mL de EtOH, se agregó sal de HCl de NH_2OH (85 mg, 2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **359** (110 mg, 100%). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 410.

Compuesto 360: A una solución **359** (110 mg, 0,26 mmol) en THF/MeOH 2:1 (3 mL), se agregó NaOMe 30% (0,5 g, 5 eq), y la solución se calentó a 50 °C

durante 9 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 (sat., 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **360** (110 mg, 100% de rendimiento). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 410.

Compuesto TX63607: A una solución de **360** (110 mg, 0,26 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C, se agregó DBDMH (42 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g, 50 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–30% para dar **TX63607** como un sólido blanco opaco (41 mg, 39% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,11-7,19 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (br d, 1H, J=15 Hz), 3,07 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 2,84 (br d, 1H, J=10 Hz), 2,58 (dd, 1H, J=20, 5 Hz), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,16-2,20 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,46 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 408.

Compuesto 361: Una solución de KHMDS (658 mg, 3,30 mmol) en THF (6 mL) se enfrió a –60 °C. Se agregó una solución de **TX63570** (482 mg, 1,65 mmol) en THF (4 mL) por goteo. La solución se dejó calentar lentamente a 0 °C y se agitó 30 min. La solución volvió a enfriarse a –60 °C, y se agregó bromuro de bencilo (0,30 mL, 2,47 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 0,67 g de una espuma cruda. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 10%) dio 120 mg (15%) de **361** como una espuma color amarillo claro. MS (APCI): *m/z* 473,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 362: El compuesto **361** (120 mg, 0,25 mmol) se disolvió en THF (15 mL) con Pd/C 10% (65 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con un globo de hidrógeno y se agitó durante dos días, se filtró, y se concentró para dar **362**, 120 mg. MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 475.

Compuesto 363: A una solución de **362** (120 mg, 0,25 mmol) en 4 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,3 g, 6 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4 acuoso saturado. La mezcla

se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **363** (120 mg, 95% de rendimiento). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 503.

Compuesto 364: A una solución de **363** (120 mg, 0,23 mmol) en 5 mL de EtOH, se agregó NH_2OH-HCl (85 mg, 2 eq) y se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **364** (120 mg, 100%). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 500.

Compuesto 365: A una solución de **364** (120 mg, 0,23 mmol) en THF/MeOH 2:1 (3 mL), se agregó NaOMe 30% (0,5 g, 5 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 12 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 (sat., 15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **365** (115 mg, 98% de rendimiento). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 500.

Compuesto TX63601: A una solución de **365** (115 mg, 0,23 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C, se agregó DBDMH (38 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g, 55 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó on una columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos 5–30%) para dar **TX63601** como un sólido blanco opaco (31 mg, 28% de rendimiento). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 5H), 7,09-7,18 (m, 5H), 6,91 (d, 2H, J=10 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,28 (d, 1H, 15 Hz), 3,18 (d, 1H, J=15 Hz), 2,92 (d, 1H, J=15 Hz), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,16 (dd, 1H, J=15, 5 Hz), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,65 (s, 3H); MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 498.

Compuesto 366: Una solución de diisopropilamina (0,30 mL, 2,15 mmol) en THF (2 mL) se enfrió a –78 °C, y se agregó BuLi (1,6 M en hexano, 1,35 mL, 2,15 mmol) por goteo. La solución se retiró del baño de frío y se agitó 15 min. La solución volvió a enfriarse a –78 °C y se agregó una solución de **TX63570** (0,21 g, 0,72 mmol) en THF (3 mL) por goteo. La solución se agitó 15 min, luego se transfirió a un baño de hielo y se agitó 30 min. La solución volvió a enfriarse a –78

°C, y se agregó a suspensión de cloruro de difeniliodonio (0,227 g, 0,72 mmol) en DMF (8 mL). La solución se agitó 1 h a –78 °C, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 3 h. La solución se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 0,33 g de un aceite marrón. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 25%) dio 80 mg (31%) de **366** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 369 $[M+H]^+$.

Compuesto 367: El compuesto **366** (76 mg, 0,019 mmol) se colocó en THF (5 mL) y se agregó Pd/C 10% (20 mg) bajo nitrógeno. La mezcla se evacuó y se purgó con H_2 (3×), y se agitó bajo un globo de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró a través de una frita fina, y el material filtrado se concentró para dar 80 mg (>100%) de **367** como una espuma blanca. MS (APCI): *m/z* 371,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 368: Una solución de **367** (75 mg, 0,20 mmol) en formato de etilo (5 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,55 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 90 mg (>100%) de **368** como una espuma color tostado. MS (APCI): *m/z* 399 $[M+H]^+$.

Compuesto 369: El compuesto **368** (0,20 mmol) se colocó en EtOH (3 mL) y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (15 mg, 0,22 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La solución se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 90 mg (>100%) de **369** como una espuma color tostado. MS (APCI): *m/z* 396 $[M+H]^+$.

Compuesto 370: El compuesto **369** (0,20 mmol) se colocó en THF:MeOH 2:1 (3 mL) y se agregó NaOMe (0,3 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 4 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×25

mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La cromatografía flash (1:2 EtOAc/DCM) dio 72 mg (91%) de **370** como un sólido blanco opaco. MS (APCI): *m/z* 396,1 $[M+H]^+$

Compuesto TX63629: El compuesto **370** (71 mg, 0,18 mmol) se colocó en DMF (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (31 mg, 0,11 mmol) y la solución se agitó 2 h a 0 °C. Se agregó piridina (0,2 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 4 h. Luego de enfriar, la solución se concentró bajo vacío para dar un sólido color marrón. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 20%) dio 56 mg (79%) de **TX63629** como un sólido amarillo pálido. MS (APCI): ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 7,52-7,26 (m, 8H), 7,14 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (d, 1H, J = 13,6), 2,72 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,46 (m, 1H); *m/z* 394,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 371: Se agregó carbonato de dimetilo (3,1g, 10 eq) a una suspensión de NaH (0,51 g, 60% en aceite) en THF (10 mL). Se agregó una solución de **127** (0,8 g, 3,35 mmol) en THF (10 mL). Luego de mantener a reflujo durante 16 h, la solución se enfrió, se neutralizó con KH_2PO_4 (conc.), y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). El EtOAc se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$ para dar el compuesto crudo **371** (1 g, 100%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 297.

Compuesto 372: Una solución de clorhidrato de acetimidamida (3,2 g, 10 eq) y piperidina (1,45 g, 5 eq) en 10 mL de *i*-PrOH se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El crudo **371** (1 g, 3,35 mmol) en 5 mL de 2-propanol se agregó lentamente, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos días, luego se concentró. La mezcla de reacción se mezcló con éter (50 mL). El producto se precipitó, se filtró y se lavó con agua, para dar **372** como un sólido blanco opaco (425 mg, 42% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 305.

Compuesto 373: A una suspensión de **372** (0,4 g, 1,3 mmol) en oxicloruro de fósforo (10 mL, 107 mmol) se agregaron dos gotas de DMF a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 3 h. La mezcla luego se concentró hasta secar, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó hasta secar. Se obtuvo el compuesto **373** se obtuvo como un aceite amarillo crudo

(385 mg, 100%) y se usó sin purificación adicional.

Compuesto 374: Se agregó NaOMe 30% (1,2 g, 5 eq) en MeOH por goteo a una solución agitada de **373** en MeOH seco (10 mL). La solución se calentó a 50 °C durante 3h. La mezcla luego se concentró hasta secar, se diluyó con EtOAc (35 mL) y se lavó con KH_2PO_4 saturado (25 mL), seguido por salmuera, se secó ($MgSO_4$) y solventes removed. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando (gradiente EtOAc/Hexanos 5–40%) dio **374** como un aceite (155 mg, 44% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 275.

Compuesto 375: A una solución de **374** (155 mg, 0,56 mmol) en 5 mL de HCOOEt se agregó NaOMe en MeOH 30% (1 g, 10 eq) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **375**. (170 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 303.

Compuesto 376: A una solución de **375** (170 mg, 0,56 mmol) en 10 mL de EtOH se agregó sal de HCl de NH_2OH (80 mg, 2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **376** (170 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 300.

Compuesto 377: A una solución de **376** (170 mg, 0,56 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de MeOH se agregó NaOMe 30% (1 g, 10eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 9 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **377** (170 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 300.

Compuesto TX63646: A una solución de **377** (170 mg, 0,56 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C, se agregó DBDMH (90 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una

columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 15–40% para recoger **TX63646** como un sólido blanco opaco (50 mg, 30% de rendimiento). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H, *J* = 6,7, 18,3 Hz), 2,61 (s, 3H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 398.

Compuesto 378: En un vial sellable, una solución de **371** levemente impuro (crudo del paso previo, suponiendo 3,36 mmol) en 20 mL de *i*-PrOH se trató con clorhidrato de ciclopropancarboximidamida sólido (4,05 g, 33,59 mmol) seguido por piperidina (1,7 mL, 17,2 mmol). La muestra se purgó con N_2, se selló y se calentó (por medio de un calentador de bloque) a 90 °C durante 72 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar 0,85 g (77%) de **378** como un sólido blanco opaco. MS (APCI) *m/z* 331 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 379: Una solución de **378** (0,85 g, 2,58 mmol) en 10 mL de MeOH y HCl 3N (10 mL, 30 mmol) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9-10 y se extrajo con $CHCl_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,70 g (94%) de **379** como un sólido blanco opaco. MS (APCI) *m/z* 287 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 380: A una solución en agitación de **379** (0,70 g, 2,43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,47 mL, 2,70 mmol) en 24 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) oxicloruro de fósforo (2,3 mL, 24,6 mmol). Después de la adición, la muestra se calentó a 80 °C bajo N_2 durante 16 h, se enfrió, se concentró, luego se particionó cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,69 g (94%) de **380** como un sólido blanco opaco. MS (APCI) *m/z* 305/307 (100/47%) $[M+H]^+$.

Compuesto 381: Una solución a temperatura ambiente bajo N_2 de **380** (0,32 g, 1,07 mmol) en 10 mL de THF:MeOH (1:1) se trató con NaOMe, solución

en MeOH 30 % en peso (2,0 mL, 10,7 mmol). La muestra se calentó a 50 °C durante 2 h, se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,34 g (>100%) de **381** levemente impuro como un aceite amarillo, que se usó sin purificación.

Compuesto 382: A una solución en agitación de **381** levemente impuro (0,34 g, suponiendo 1,07 mmol) y formato de etilo (9,0 mL, 111,0 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (2,0 mL, 10,7 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,35 g (>100%) de **382** levemente impuro como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 383: Una solución de **382** levemente impuro (0,35 g, suponiendo 1,07 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,11 g, 1,58 mmol) en 25 mL de EtOH se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,31 g (90%) de **383** levemente impuro como un sólido espumoso color tostado, que se usó sin purificación. MS (ES) *m/z* 326 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 384: A una solución en agitación de **383** levemente impuro (0,31 g, 0,96 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 20 mL de MeOH se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (0,90 mL, 4,80 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar 0,13 g (41%) **384** como un sólido espumoso de color blanco opaco.

Compuesto TX63761: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **384** (0,13 g, 0,40 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-

dimetilhidantoína (0,057 g, 0,20 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,33 mL, 4,08 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 3 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar 0,030 g (23%) de **TX63761** como un sólido blanco opaco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 7,0, 18,2 Hz), 2,52 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,68 (dq, 1H, *J* = 6,5, 12,8 Hz), 1,38 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,10 (m, 2H), 1,02 (m, 2H); MS (APCI) *m/z* 324 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 385: En un vial sellable, una solución de **371** (crudo del paso previo, suponiendo 4,20 mmol) en 15 mL de *n*-BuOH se trató con clorhidrato de 2,2-dimetilpropionamidina sólido (5,0 g, 36,6 mmol) seguido por piperidina (2,1 mL, 21,2 mmol). La muestra se purgó con N_2, se selló y se calentó (por medio de un calentador de bloque) a 100 °C durante 72 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar 0,87 g (60%) de **385** como un sólido gomoso color tostado. MS (APCI) *m/z* 347 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 386: Una solución de **385** (0,87 g, 2,50 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,48 mL, 2,76 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) a oxicloruro de fósforo (2,3 mL, 24,7 mmol). Después de la adición, la muestra se calentó a 90 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró, luego se particionó cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,85 g (93%) de **386** como un aceite color amarillo claro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 365/367 (100/38%) $[M+H]^+$.

Compuesto 387: Una solución de **386** (0,42 g, 1,16 mmol) en 10 mL de MeOH se trató con NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (1,1 mL, 5,9 mmol).

La muestra se purgó con N_2, se selló y se calentó a 80 °C durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,42 g (~100%) de **387** como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 388: Una solución de **387** (0,42 g, 1,16 mmol) y HCl 3N (10 mL, 30 mmol) en 10 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,34 g (92%) de **388** como un sólido amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 317 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 389: A una solución en agitación de **388** (0,34 g, 1,07 mmol) y formato de etilo (10 mL, 124 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (1,0 mL, 5,3 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,36 g (97%) de **389** como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 345 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 390: Una solución de **389** (0,36 g, 1,04 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,11 g, 1,58 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,59 g (>100%) de **390** como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 391: A una solución en agitación de **390** levemente impuro (crudo del paso previo, suponiendo 1,04 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 10 mL de MeOH:THF (1:1) se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (0,98 mL, 5,22 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc

y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 20%) para dar 0,18 g (50%) **391** como un aceite color amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 342 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63853: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **391** (0,18 g, 0,52 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,075 g, 0,26 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,42 mL, 5,20 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 20%) para dar 0,068 g (38%) de **TX63853** como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,76 (dd, 1H, *J* = 6,4, 18,0 Hz), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), 1,28 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS (APCI) *m/z* 340 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 392: Se disolvió KO*t*-Bu (250 mg, 1eq) en EtOH anhidro (20 mL). Se agregaron tiourea (1,7 g, 10 eq) y **371** (950 mg, 3,2 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. El solvente se concentró bajo vacío casi hasta secar y el residuo se disolvió nuevamente en agua (10 mL). La solución se neutralizó con HCl 3N, el precipitado se recogió, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar **392** (900 mg, 87% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 323.

Compuesto 393: El compuesto **392** (900 mg, 2,79 mmol) se disolvió en DMF (10 mL), y se agregó K_2CO_3 (1,2 g, 3eq), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó MeI (0,8 g, 2 eq) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró para dar **393** (975 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 351.

Compuesto 394: A una mezcla agitada de **393** (975 mg, 2,79 mmol) y Pd $(PPh_3)_4$ (200 mg, 5 mol%) en THF (20 mL) bajo nitrógeno, se agregaron ácido fenilborónico (1 g, 3eq) y CuTC (1,8 g, 3,5 eq). La mezcla de reacción se calentó a

reflujo durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante a cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 10–35% para dar **394** como un sólido (415 mg, 40% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 381.

Compuesto 395: Una solución de **394** (455 mg, 1,2 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con HCl $3N_{(aq)}$ (3 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×25 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ $saturado_{(aq)}$ (25 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar **395** como un aceite (405 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 337.

Compuesto 396: A una solución de **395** (405 mg, 1,2 mmol) en 5 mL de HCOOEt se agregó por goteo NaOMe en MeOH 30% (1,3 g, 6 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4 saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **396** (435 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 365.

Compuesto 397: A una solución de **396** (435 mg, 1,18 mmol) en 20 mL de EtOH se agregó sal de HCl de NH_2OH (170 mg, 2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **397** (430 mg, 98% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 362.

Compuesto 398: A una solución de **397** (430 mg, 1,18 mmol) en 2 mL de THF y 2 mL de MeOH se agregó NaOMe 30% (1,7 g, 8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 saturado (25 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 15–45% para dar **398** como un sólido blanco opaco (215 mg, 50% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 362.

Compuesto TX63666: A una solución de **398** (210 mg, 0,58 mmol) en 2 mL

de DMF a 0 °C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (95 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 15–45% para dar **TX63666** como un sólido blanco opaco (130 mg, 62% de rendimiento). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,58 (m, 5H), 3,50 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 360.

Compuesto 399: Una mezcla de **392** (2,6g, 8,06 mmol) y 8,1 g de ácido cloroacético (10 eq) se calentó a 100 °C durante 1 h, luego se agregaron 10 mL de agua y se continuó el calentamiento durante otros 5 h. Se agregó HCl concentrado (0,5 mL) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se agregaron 50 mL de agua helada. El precipitado se recogió mediante filtración, y se secó bajo vacío para dar **399** como un sólido blanco opaco (2,1 g, 93% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 263.

Compuesto 400: Una mezcla de **399**(2,03 g, 7,73 mmol) y diisopropiletilamina (1,01 g, 1 eq) en 10 mL de $POCl_3$ se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se detuvo con hielo y el producto se precipitó, se filtró y se secó bajo vacío para dar **400** como un sólido marrón (2,1 g, 90% de rendimiento). MS: *m/z* 299, 301 (3:2) $[M+H]^+$.

Compuesto 401a-b: Una solución de **400** (2,05 g, 6,85 mmol), NaOMe (1,85 g, 1,5 eq, 30% en MeOH) y 25 mL de MeOH se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2×20 mL), se lavó con agua, y se purificó en una columna de gel de sílice, con EtOAc/Hexanos 10–15%. El primer compuesto obtenido fue **401a** (1,3 g, 65% de rendimiento), MS: *m/z* 295, 297 (3:1) $[M+H]^+$. El segundo compuesto obtenido fue **401b** (110 mg, 5,5% de rendimiento), MS: *m/z* 291 $[M+H]^+$.

Compuesto 402: A una solución de **401a** (130 mg, 0,44 mmol) en 5 mL de HCOOEt se agregó por goteo NaOMe en MeOH 30% (0,5 g, 6 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$

se concentró al vacío para dar **402** (140 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 319.

Compuesto 403: A una solución de **402** (140 mg, 0,44 mmol) en 10 mL de EtOH se agregó sal de HCl de NH_2OH (65 mg, 2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **403** (138 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 316.

Compuesto 404: A una solución de **403** (138 mg, 0,44 mmol) en 2 mL de THF y 1 mL de MeOH se agregó por goteo NaOMe 30% (0,63 g, 8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **404** (136 mg, 100% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 316.

Compuesto TX63718: A una solución de **404** (136 mg, 0,44 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (70 mg, 0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–30% para dar **TX63718** como un sólido blanco opaco (55 mg, 40% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,67 (dd, 1H, *J* = 7,0, 17,5 Hz), 2,37-2,51 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 2H), 1,62 (m, 1H),1,33 (s, 3H), 1,22 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 314.

Compuestos TX63793 y TX63794: Los enantiómeros del compuesto **TX63718** (32,7 mg) se separaron usando HPLC quiral (CHIRALPAK IA, 5µ, 30×250 mm, 2:50:50 EtOH/EtOAc/Hexano) para dar dos picos bien resueltos. Uno ocurrió a 4,04 min, y dio **TX63793** (17,6 mg, >99,9% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 6,4, 18,0 Hz), 2,52 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz). El otro ocurrió a 4,66 min, y dio **TX63794** (15,1 mg, 98,8% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 2,75 (dd, 1H, *J* = 6,4, 18,0 Hz),

2,52 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz).

Compuesto 405a: El compuesto **401b** (0,25 g, 0,84 mmol) se disolvió en DME (6 mL) y DMF (3 mL). A esta solución se agregó ácido piridin-3-ilborónico (125 mg, 1 mmol), Ph_3P (85 mg, 0,32 mmol) y K_3PO_4 (0,54 g, 2,54 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (35 mg, 0,16 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante otros 10 min. La suspensión se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–35% para dar **405a** como un sólido (0,28 g, 98% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 338.

Compuesto 405b: Se trató ácido piridin-4-ilborónico (125 mg, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **401b** para dar **405bb** (270 mg, 95% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 338.

Compuesto 405c: Se trató ácido 2-metoxifenilborónico (155 mg, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **401b** para dar **405c** (150 mg, 49% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 367.

Compuesto 405d: Se trató ácido fenilborónico (155 mg, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **401b** para dar **405d** (185 mg, 65% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 337.

Compuesto 405e: Se trató ácido pirimidin-5-ilborónico (140 mg, 1,13 mmol) de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **401b** para dar **405e** (185 mg, 58% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 339.

Compuesto 406a: A una solución de **405a** (280 mg, 0,82 mmol) en 10 mL de HCOOEt se agregó por goteo NaOMe en MeOH 30% (6 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **406a** (300 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 366.

Compuesto 406b: El compuesto **405b** (270 mg, 0,82 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **406a** para dar el compuesto del título **406b** (290 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 366.

Compuesto 406c: El compuesto **405c** (150 mg, 0,4 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **406a** para dar el compuesto del

título **406c** (120 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 395.

Compuesto 406d: El compuesto **405d** (185 mg, 0,51 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **406a** para dar el compuesto del título **406d** (185 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 365.

Compuesto 406e: El compuesto **405e** (175 mg, 0,51 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **406a** para dar el compuesto del título **406e** (185 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 367.

Compuesto 407a: A una solución de **406a** (300 mg, 0,82 mmol) en 20 mL de EtOH se agregó sal de HCl de NH_2OH (2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **407a** (280 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 363.

Compuesto 407b: El compuesto **406b** (290 mg, 0,79 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **407a** para dar el compuesto del título **407b** (290 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 363.

Compuesto 407c: El compuesto **406c** (120 mg, 0,3 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **407a** para dar el compuesto del título **407c** (117 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 392.

Compuesto 407d: El compuesto **406d** (130 mg, 0,34 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **407a** para dar el compuesto del título **407d** (120 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 376.

Compuesto 407e: El compuesto **406e** (185 mg, 0,5 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **407a** para dar el compuesto del título **407e** (180 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 364.

Compuesto 408a: A una solución del compuesto **407a** (280 mg, 0,78 mmol) en 4 mL de THF y 2 mL de MeOH se agregó por goteo NaOMe 30% (8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con solución saturada de KH_2PO_4 (30 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **408a** (220 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 363.

Compuesto 408b: El compuesto **407b** (290 mg, 0,79 mmol) se trató de

acuerdo con el procedimiento para el compuesto **408a** para dar el compuesto del título **408b** (280 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 363.

Compuesto 408c: El compuesto **407c** (117 mg, 0,3 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **408a** para dar el compuesto del título **408c** (117 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 392.

Compuesto 408d: El compuesto **407d** (120 mg, 0,32 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **408a** para dar el compuesto del título **408d** (110 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 376.

Compuesto 408e: El compuesto **407e** (180 mg, 0,5 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **408a** para dar el compuesto del título **408e** (180 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 364.

Compuesto TX63724: El compuesto **408a** (0,19 g, 0,52 mmol) se disolvió en 2 mL de DMF a 0 °C. Se agregó Br_2 (95 mg, 1,1 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (2 mL), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–45% para dar **TX63724** como un sólido blanco opaco (45 mg, 24% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,60 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, *J* = 4,9, 7,8 Hz), 4,06 (s, 3H), 2,82 (ddd, 1H, *J* = 1,1, 6,8, 18,7 Hz), 2,47-2,64 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 361.

Compuesto TX63728: El compuesto **408b** (0,28 g, 0,77 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **TX63724** para dar **TX63728** (25 mg, 9%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (s, 1H), 8,46 (s ancho, 2H), 8,06 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,56 (dd, 1H, *J* = 5,9, 18,9 Hz), 2,22-2,35 (m, 2H), 1,75-1,87 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 361.

Compuesto TX63727: A una solución del compuesto **408c** (0,117 g, 0,3 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–30% para dar **45** (80 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (s, 1H), 7,81 (dd,

1H, *J* = 1,8, 7,6 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,85 (ddd, 1H, *J* = 1,0, 6,7, 18,5 Hz), 2,51-2,66 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 390.

Compuesto TX63769: El compuesto **408d** (110 mg, 0,29 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **TX63727** para dar **TX63769** (75 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,86 (ddd, 1H, *J* = 1,0, 6,8, 18,4 Hz), 2,59 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 374.

Compuesto TX63757: El compuesto **408e** (180 mg, 0,5 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **TX63724** para dar **TX63757** (100 mg). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,70 (s, 2H), 9,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,90 (ddd, 1H, *J* = 0,9, 6,6, 18,8 Hz), 2,63 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,33 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 362.

Compuesto 409: El compuesto **401b** (515 mg, 1,75 mmol) se disolvió en DMAc (10 mL). A esta solución se agregó $Zn(CN)_2$ (135 mg, 1,15 mmol), dppf (200 mg, 0,36 mmol) y Na_2CO_3 (190 mg, 1,75 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (40 mg, 0,018 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante otros 10 min. La suspensión se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo con 50 mL de agua y se extrajo con éter (2×50 mL). Los extractos orgánicos se concentraron, y se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–20% para dar **409** como un sólido blanco opaco (0,2 g, 40% de rendimiento). MS (APCI): *m/z* $[M+H]^+$ 286.

Compuesto 410: A una solución de **409** (0,2 g, 0,7 mmol) en 10 mL de HCOOEt se agregó por goteo NaOMe en MeOH 30% (6 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **410** (220 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 361.

Compuesto 411: A una solución de **410** (0,22 g, 0,7 mmol) en 20 mL de EtOH se agregó sal de HCl de NH_2OH (2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **411** (60 mg, 30% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 358.

Compuesto 412: Una solución de **411** (60 mg, 0,17 mmol) y 1 mL de trietilamina en 2 mL de acetonitrilo se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se bombeó bajo vacío hasta secar para dar **412** (60 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 358.

Compuesto TX63730: A una solución del compuesto **412** (60 mg, 0,17 mmol) en 1 mL de DMF a 0 °C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–30% para dar **TX63730** (25 mg, 41%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,45-2,63 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,02 (dd, 1H, *J* = 2,7, 12,8 Hz), 1,70 (m, 1H), 1,39 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,37 (s, 3H), 1,25 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 356.

Compuesto 413: Una solución de **372** levemente impuro (1,39 g, suponiendo 4,20 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,80 mL, 4,60 mmol) en 20 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) oxicloruro de fósforo (4,0 mL, 42,9 mmol). Después de la adición, la muestra se calentó a 90 °C bajo N_2 durante 4 h, se enfrió, se concentró, luego se particionó cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar 0,75 g (55%) de **413** como un aceite amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 323/325 $[M+H]^+$ (100/91%).

Compuesto 414a: Una solución de **413** (0,44 g, 1,36 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,00 mL, 5,74 mmol) y morfolina (0,24 mL, 2,75 mmol) en 10 mL de *i*-PrOH se purgó con N_2, se selló y se calentó a 90 °C durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,50 g (98%) de **414a** como un sólido espumoso color tostado claro, que se usó sin purificación. MS (APCI): *m/z* 374 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 415a: Una solución de **414a** (0,50 g, 1,34 mmol) y HCl 3 N (5 mL, 15 mmol) en 5 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,37 g (84%) de **415a** como un sólido color tostado, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 330 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 416a: A una solución en agitación de **415a** levemente impuro (0,37 g, 1,12 mmol) y formato de etilo (9,0 mL, 111,0 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (1,0 mL, 5,3 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,45 g (>100%) de **416a** levemente impuro como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 417a: Una solución de **416a** levemente impuro (0,45 g, suponiendo 1,12 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,12 g, 1,73 mmol) en 20 mL de EtOH se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, se enfrió, se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,47 g (100%) de un aceite color amarillo oscuro, que según el análisis por TLC y MS era una mezcla del compuesto deseado **417a** y producto no deshidratado. TLC (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) 2 componentes; R_f = 0,47 y 0,12. MS (ES) *m/z* 355 (100%) $[M+H]^+$. Una solución de la mezcla anterior (su totalidad) y una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 50 mL de benceno se calentaron a 90 °C bajo N_2 durante 2 h (el análisis por TLC mostró la ausencia del componente inferior). La muestra se enfrió y se concentró para dar 0,77 g (>>100%) de **417a** como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 418a: A una solución en agitación de **417a** levemente impuro (la totalidad de la mezcla cruda del paso previo, suponiendo 1,12 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 10 mL de MeOH se agregó por goteo (mediante

una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (1,1 mL, 5,9 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,37 g (94%) de **418a** como un sólido amarillo, que se usó sin purificación.

Compuesto TX63758: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **418a** levemente impuro (0,37 g, 1,05 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,15 g, 0,52 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (1,0 mL, 12 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 40%) para dar 0,20 g (54%) de **TX63758** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 3,84 (ddd, 2H, *J* = 2,9, 6,4, 11,3 Hz), 3,75 (ddd, 2H, *J* = 2,8, 6,6, 11,2 Hz), 3,43 (ddd, 2H, *J* = 2,4, 6,4, 13,1 Hz), 3,22 (ddd, 2H, *J* = 2,4, 6,5, 13,1 Hz), 2,68 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS (APCI) *m/z* 353 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 414b: Una mezcla de **413** (0,38 g, 1,17 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,72 mL, 4,13 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,11 g, 1,35 mmol) en 10 mL de *n*-BuOH se purgó con N_2, se selló y se calentó a 90 °C durante 16 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar 0,25 g (64%) de **414b** como un sólido ceroso blanco. MS (APCI) *m/z* 332 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 415b: Una solución de **414b** (0,25 g, 0,75 mmol) y HCl 3N (6 mL, 18 mmol) en 10 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar

0,22 g (>100%) de **415b** levemente impuro como un aceite color amarillo claro, que se usó sin purificación.

Compuesto 416b: A una solución en agitación de **415b** levemente impuro (la totalidad del paso previo, suponiendo 0,75 mmol) y formato de etilo (6,1 mL, 75,5 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (1,42 mL, 7,57 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,25 g (>100%) de **416b** levemente impuro como un aceite amarillo, que se usó sin purificación.

Compuesto 417b: Una solución de levemente impuro **416b** (la totalidad del paso previo, suponiendo 0,75 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,080 g, 1,15 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,23 g (98%) de un aceite amarillo, que según el análisis por TLC y MS era una mezcla del compuesto deseado **417b** y producto no deshidratado. TLC (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 40%) 2 componentes; R_f = 0,38 y 0,06. MS (APCI) *m/z* 331 (M+19, 70%) y 313 (M+1, 100%). Una solución de la mezcla anterior (su totalidad) y una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 50 mL de benceno se calentaron a 90 °C bajo N_2 durante 2 h (el análisis por TLC mostró la ausencia del componente inferior). La muestra se enfrió y se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,20 g (83%) **417b** como un sólido espumoso color amarillo claro, que se usó sin purificación.

Compuesto 418b: A una solución en agitación de levemente impuro **417b** (0,20 g, 0,63 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 10 mL de MeOH se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (1,2 mL, 6,4 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se

concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,20 g (99%) de **418b** levemente impuro como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto TX63774: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **418b** levemente impuro (0,20 g, 0,62 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,088 g, 0,31 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,50 mL, 6,18 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar 0,046 g (24%) de **TX63774** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, J = 6,7 Hz); MS (APCI) *m/z* 311 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 414c: Una mezcla de **413** (0,44 g, 1,37 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 mL, 1,49 mmol) y *n*-butilamina (0,70 mL, 7,08 mmol) en 5 mL de *n*-BuOH se purgó con N_2, se selló y se calentó a 90 °C durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,59 g (>100%) de **414c** levemente impuro como un aceite amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 360 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 415c: Una solución de **414c** levemente impuro (la totalidad del paso previo, suponiendo 1,37 mmol) y HCl 3N (5 mL, 15 mmol) en 10 mL de MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con $CHCl_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,42 g (98%) de **415c** levemente impuro como un aceite color amarillo claro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 316 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 416c: A una solución en agitación de levemente impuro **415c** (0,42 g, 1,34 mmol) y formato de etilo (10,8 mL, 133,7 mmol) en 20 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (1,25 mL, 6,66 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,60 g (>100%) de **416c** levemente impuro como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 344 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 417c: Una solución de **416c** levemente impuro (la totalidad del paso previo, suponiendo 1,34 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,24 g, 3,45 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,58 g (>100%) de un aceite color amarillo oscuro, que según el análisis por TLC y MS era una mezcla del compuesto deseado **417c** y producto no deshidratado. TLC (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) 2 componentes; R_f = 0,42 y 0,06. MS (APCI) *m/z* 359 (M+19, 70%) y 341 (M+1, 100%). Una solución de la mezcla anterior (su totalidad) y una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 50 mL de benceno se calentó a 90 °C bajo N_2 durante 2 h (el análisis por TLC mostró la ausencia del componente inferior). La muestra se enfrió y se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,46 g (~100%) de **417c** como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación. (APCI) *m/z* 341 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 418c: A una solución en agitación de **417c** levemente impuro (0,46 g, suponiendo 1,34 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 10 mL de MeOH se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (1,25 mL, 6,66 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó

($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar 0,19 g (41%) de **418c** como un aceite amarillo.

Compuesto TX63827: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **418c** (0,19 g, 0,55 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,078 g, 0,27 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,44 mL, 5,44 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar 0,079 g (43%) de **TX63827** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 4,39 (s, br, 1H), 3,49 (q, 1H, *J* = 7,2 Hz), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,28-2,44 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,01 (dt, 1H, *J* = 2,4, 12,8 Hz), 1,68-1,81 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,31-1,45 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz), 0,94 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz); MS (APCI) *m/z* 339 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 414d: Una mezcla de **413** (0,40 g, 1,24 mmol) y metilamina, 2,0 M solución en THF (3,1 mL, 12,4 mmol) en 10 mL de *i*-PrOH se purgó con N_2, se selló y se calentó a 90 °C durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, 100% EtOAc) para dar 0,34 g (87%) de **414d** como un sólido blanco. MS (APCI) *m/z* 318 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 415d: Una solución de **414d** (0,34 g, 1,08 mmol) y HCl 3N (6 mL, 18 mmol) en 12 mL de MeOH:THF (2:1) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con $CHCl_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,26 g (87%) de levemente impuro **415d** como un sólido espumoso color amarillo claro, que se usó sin purificación.

Compuesto 416d: A una solución en agitación de **415d** levemente impuro (0,26 g, 0,94 mmol) y formato de etilo (7,6 mL, 94,1 mmol) en 10 mL de benceno

se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (0,88 mL, 4,69 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,20 g (70%) de **416d** levemente impuro como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 302 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 417d: Una solución de **416d** levemente impuro (0,20 g, 0,65 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,069 g, 0,99 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,24 g (>100%) de un sólido espumoso color amarillo, que según el análisis por TLC y MS era una mezcla del compuesto deseado **417d** y producto no deshidratado. TLC (gel de sílice, 5% MeOH/$CHCl_3$) 2 componentes; R_f = 0,44 y 0,13. MS (APCI) *m/z* 317 (M+19, 52%) y 299 (M+1, 100%). Una solución de la mezcla anterior (su totalidad) y una pequeña cantidad de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado en 50 mL de benceno se calentó a 90 °C bajo N_2 durante 4 h (el análisis por TLC mostró la ausencia del componente inferior). La muestra se enfrió y se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución acuosa de NH_4OH 10%. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,20 g (>100%) de **417d** levemente impuro como un sólido amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 299 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 418d: A una solución en agitación de **417d** levemente impuro (0,20 g, suponiendo 0,65 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 10 mL de MeOH se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe, solución en MeOH 30 % en peso (0,61 mL, 3,25 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,17 g (89%) de **418d** como un sólido amarillo claro, que se usó sin purificación.

Compuesto TX63852: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **418d** (0,17 g, 0,58 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,083 g, 0,29 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,47 mL, 5,81 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 75%) para dar 0,044 g (25%) de **TX63852** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 4,48 (s, br, 1H), 3,05 (d, 3H, *J* = 4,4 Hz), 2,29-2,57 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 2,03 (t, 1H, *J* = 13,2 Hz), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS (APCI) *m/z* 297 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 419a-b: Una solución de **400** (0,56 g, 1,87 mmol) y Na metálico (200 mg, 8,7 mmol) en 15 mL de EtOH se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se extrajo con EtOAc (2× 25 mL), se lavó con agua, y se purificó en una columna de gel de sílice. Se aislaron dos compuestos eluyendo con EtOAc/Hexanos 10–15%. El primer compuesto fue **419a** (160 mg, 28% de rendimiento), MS: *m/z* $[M+H]^+$ 309, 311 (3:1). El segundo compuesto fue **419b** (210 mg, 35% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 319.

Compuesto 420: A una solución de **419b** (210 mg, 0,66 mmol) en 5 mL de HCOOEt a temperatura ambiente, se agregó una solución de Na metálico (50 mg, 2,17 mmol) en EtOH (5 mL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **420** (210 mg, 92% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 347.

Compuesto 421: A una solución de **420** (0,21 g, 0,6 mmol) en 13 mL de EtOH se agregó sal de HCl de NH_2OH (2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **421**

(210 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 344.

Compuesto 422: A una solución de **421** (0,21 g, 0,6 mmol) en 3 mL de THF y 1,5 mL de MeOH se agregó por goteo NaOMe 30% (8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **422** (200 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 344.

Compuesto TX63736: A una solución de **422** (200 mg, 0,58 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–30% para dar **TX63736** como un sólido blanco opaco (23 mg, 12%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 4,44 (t, 2H, *J* = 7,1), 4,42 (t, 2H, *J* = 7,0), 2,74 (ddd, 1H, *J* = 0,9, 6,7, 17,9 Hz), 2,51 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,45 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,40 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,30 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 342.

Compuesto 423: El compuesto **419a** (0,16 g, 0,51 mmol) se disolvió en DME (6 mL) y DMF (3 mL). A esta solución se agregó ácido fenilborónico (80 mg, 0,65 mmol), Ph_3P (85 mg, 0,32 mmol) y K_3PO_4 (0,33 g, 1,56 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (35 mg, 0,16 mmol) y se burbujeó nitrógeno durante otros 10 min. La suspensión se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–25% para dar **423** como un sólido (120 mg, 67% de rendimiento). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 351.

Compuesto 424: A una solución de **423** (120 mg, 0,34 mmol) en 2,5 mL de HCOOEt se agregó por goteo NaOMe en MeOH 30% (6 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se volcó sobre agua y se acidificó con KH_2PO_4. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar **424** (130 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 379.

Compuesto 425: A una solución de **424** (130 mg, 0,34 mmol) en 6,5 mL de

EtOH se agregó sal de HCl de NH_2OH (2 eq), y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **425** (120 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 376.

Compuesto 426: A una solución de **425** (120 mg, 0,32 mmol) en 1,5 mL de THF y 0,75 mL de MeOH se agregó por goteo NaOMe 30% (8 eq), y la solución se calentó a 50 °C durante 6 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se mezcló con KH_2PO_4 saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se concentró al vacío para dar **426** (110 mg). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 376.

Compuesto TX63731: A una solución de **426** (110 mg, 0,29 mmol) en 2 mL de DMF a 0 °C se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,55 eq), y la solución se agitó durante 2 horas. Se agregó piridina (1 g), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/Hexanos 5–30% para dar **TX63731** (75 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 4,60 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 2,87 (ddd, 1H, *J* = 1,1, 6,8, 18,6), 2,61 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,46 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,32 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz);
MS: *m/z* $[M+H]^+$ 374.

Compuesto 427: A una solución de **413** (0,38 g, 1,17 mmol) en 20 mL de EtOH se agregó (por goteo, mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución 21 % en peso en EtOH (4,4 mL, 11,8 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h (TLC, gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%, aún se observa material de partida sin reaccionar), luego se calentó a 70 °C durante 8 h. La muestra se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,52 g (>100%) de **427** levemente impuro como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 428: Una solución de **427** levemente impuro (0,52 g, suponiendo 1,17 mmol) y HCl 3N (4 mL, 12 mmol) en 10 mL de MeOH se agitó a

temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar 0,28 g (84%) de **428** como un sólido color tostado.

Compuesto 429: A una solución en agitación de **428** (0,28 g, 0,98 mmol) y formato de etilo (9,0 mL, 111,0 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución 21 % en peso en EtOH (3,7 mL, 9,9 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,30 g (96%) de **429** levemente impuro como un sólido aceitoso color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 430: Una solución de **429** (0,30 g, 0,94 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,10 g, 1,44 mmol) en 10 mL de EtOH se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,30 g (>100%) de **430** levemente impuro como un sólido espumoso color tostado, que se usó sin purificación.

Compuesto 431: A una solución en agitación de **430** levemente impuro (la totalidad del paso previo, suponiendo 0,94 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 10 mL de MeOH se agregó por goteo (mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución 21 % en peso en EtOH (3,5 mL, 9,4 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 0,28 g (95%) de **431** levemente impuro como un sólido color amarillo anaranjado, que se usó sin purificación.

Compuesto TX63773: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **431** levemente impuro (0,28 g, 0,89 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,13 g, 0,45 mmol). Luego de agitar a 0 °C

durante 1 h, se agregó piridina (0,70 mL, 8,65 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar 0,14 g (48%) de **TX63773** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 4,40 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 2,75 (dd, 1H, *J* = 7,0, 18,5 Hz), 2,54 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz), 1,27 (d, 3H, *J* = 6,7 Hz); MS (APCI) *m/z* 312 $[M+H]^+$ (100%).

Compuesto 432: El compuesto **127** (0,964 g, 4,04 mmol) se colocó en DCM (100 mL) y se agregaron $MgBr_2$-Et_2O (2,707 g, 10,5 mmol) y *i*-Pr_2NEt (1,39 mL, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min y durante este tiempo la mezcla de reacción gradualmente se tornó anaranjada. Luego, se agregó cloruro de benzoilo (1,17 g, 8,3 mmol) en DCM (3 mL) por goteo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo y la solución gradualmente se decoloró. La reacción se detuvo agregando solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) que se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 42 g) EtOAc/Hexanos 10% como eluyente para dar el producto **432** como un aceite casi transparente (0,372 g, 27%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 343,1.

Compuesto 433: El compuesto **432** (0,372 g. 1,09 mmol) se colocó en EtOH (40 mL) y se agregó monohidrato de hidrazina (0,244 g, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 d. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y los materiales volátiles residuales se eliminaron bajo vacío para dar el producto **433** como un aceite/sólido (0,41 g) que se usó directamente en el siguiente paso. MS: *m/z* $[M+H]^+$ 339,1.

Compuesto 434: El compuesto **433** (0,41 g, 1,2 mmol) se colocó en MeOH (35 mL) y HCl 1N (3 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se particionó entre EtOAc (60 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar **434** como un aceite/vidrio (0,3266 g). *m/z* $[M+H]^+$ 295,1.

Compuesto 435: El compuesto **434** (0,3266 g, 1,11 mmol) se colocó en formato de etilo (50 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (1,8 mL, 9,7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se volcó sobre un embudo de separación que contenía KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (125 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite/vidrio que contenía una gran cantidad de material de partida, y volvió a someterse a formato de etilo (30 mL) y NaOMe en MeOH 30% (1,2 mL, 6,48 mmol) durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se procesó de la misma manera para dar el producto **435** como un vidrio amarillo (0,247g, 70% al cabo de tres pasos). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 323,1.

Compuesto 436: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/agua 9:1 (12 mL, 1,2 mmol) se agregó a **435** (0,247 g, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente la mezcla se calentó a 50 °C en evaporador rotativo y se concentró hasta secar. El residuo crudo se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 mL) y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un vidrio. El vidrio se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando EtOAc/Hexanos 50% como eluyente para dar el producto **436** como un vidrio (0,0844 g, 34%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 320,1.

Compuesto 437: Se colocó isoxazol **436** (0,0844 g, 0,26 mmol) en MeOH/THF 1:1, (10 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,2 mL, 1,08 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se particionó entre KH_2PO_4 saturado (15 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto **437** como un vidrio (0,085 g). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 320,1.

Compuesto TX63836: Se colocó cianocetona **437** (0,085 g, 0,26 mmol) en DMF (2,5 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó dibromodimetilhidantoína (0,048 g, 0,17 mmol) y la reacción se agitó durante 1,75 h. Se agregó piridina

anhidra (0,25 mL, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (230-400 malla, 6 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 como eluyente para dar el producto **TX63836** como un sólido blanco opaco (0,0355 g, 43% al cabo de dos pasos). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 5H), 7,33-7,41 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H, *J* = 6,4, 16,4 Hz), 2,70-2,82 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 2H), 1,69-1,85 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 318,0.

Compuesto TX63850: El compuesto **TX63836** (0,015 g, 0,047 mmol) se mezcló con Ac_2O (2 mL) y NaOAc anhidro (0,013 g, 0,16 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y luego se concentró hasta secar y se filtró a través de gel de sílice (malla 230–400, 1 g) usando Hexanos/EtOAc 4:1 para dar el producto **TX63850** como un vidrio (0,0052 g, 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,15-7,27 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,38-2,62 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,23 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 360,1.

Compuesto TX63871: El compuesto **TX63836** (0,015 g, 0,047 mmol) se mezcló con cloroformiato de etilo (1 mL) y sólido $NaHCO_3$ (0,056 g, 6,67 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 4 g) usando Hexanos/EtOAc 3:1 para dar el producto **TX63871** como un sólido blanco opaco (0,014 g, 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ □8,72 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 3H), 4,57 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,69-2,81 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,18 (dd, 1H, *J* = 1,2, 12,4 Hz), 2,02-2,10 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,51 (t, 3H, *J* = 6,8 Hz), 1,34 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 390,1.

Compuesto 438: El compuesto **127** (0,971 g, 4,1 mmol) se colocó en DCM (50 mL) y se agregaron $MgBr_2$-Et_2O (2,90 g, 11,2 mmol) y *i*-Pr_2NEt (2,4 mL, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min, y durante este tiempo tiempo la mezcla gradualmente se tornó anaranjada. Se agregó clorhidrato de cloruro de piridin-2-ácido carboxílico (1,71 g, 9,6 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

La reacción se detuvo agregando exceso solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción oscura se concentró para eliminar el DCM y se agregaron EtOAc (250 mL) y exceso KH_2PO_4 saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar **438** como un aceite oscuro (1,09 g) que se usó directamente en el siguiente paso. MS: *m/z* $[M+H]^+$ 344,1.

Compuesto 439: El crudo **438** (1,09 g. 3,2 mmol) se colocó en EtOH (100 mL) y se agregó metilhidrazina (1,306 g, 28,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se calentó a 70 °C, después de lo cual se agregó más EtOH y el calentamiento se continuó a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y el aceite oscuro se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 40 g) usando hexanos/EtOAc 50% y luego EtOAc como eluyente para dar el producto **439** como un aceite amarillo/vidrio (0,1453 g, 10% al cabo de dos pasos). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 354,2.

Compuesto 440: El compuesto **439** (0,1453 g, 0,41 mmol) se colocó en MeOH (25 mL) y HCl 1N (4 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y luego se particionó entre EtOAc (100 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **440** como un aceite/vidrio (0,1197 g, 94%). *m/z* $[M+H]^+$ 310,1.

Compuesto 441: El compuesto **440** (0,1197 g, 0,39 mmol) se colocó en formato de etilo (20 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,6 mL, 3,24 mmol). La mezcla se agitó 3 d a temperatura ambiente y luego se volcó sobre un embudo de separación que contenía KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **441** como un vidrio anaranjado (0,1267 g, 96%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 338,1.

Compuesto 442: Una solución de clorhidrato de hidroxilamina 0,1 M en EtOH/agua 9:1 (6 mL, 0,6 mmol) se agregó a **441** (0,1267 g, 0,37 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al completarse la mezcla se concentró hasta secar (T = 50 °C) y el residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La solución orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar **442** como un vidrio amarillo (0,1053 g, 85%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 335,1.

Compuesto 443: El compuesto **442** (0,1053 g, 0,31 mmol) se colocó en MeOH/THF 1:1 (10 mL) y se agregó NaOMe en MeOH 30% (0,25 mL, 1,35 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se particionó entre KH_2PO_4 saturado (15 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto **443** como un vidrio (0,1022 g, 99%). MS: *m/z* $[M+H]^+$ 335,1.

Compuesto TX63851: El compuesto **443** (0,1022 g, 0,31 mmol) se colocó en DMF (2,5 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó Br_2 (0,055 g, 0,34 mmol) en DMF (0,3 mL) y la reacción se agitó durante 1,75 h. Se agregó piridina anhidra (0,25 mL, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y se particionó entre EtOAc (80 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón/vidrio. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice (malla 230–400, 8 g) usando hexanos/EtOAc 50% como eluyente y se sometió nuevamente a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 6 g) usando hexanos/EtOAc 50% como eluyente para dar el producto **TX63851** (0,0163 g, 16%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 8,44 (s, 1H), 7,72 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,32 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,17-7,24 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 1H), 1,94-2,11 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 333,1.

Compuesto TX63849: El compuesto **TX63690** (0,034 g, 0,10 mmol) se colocó en acetonitrilo (1 mL) y se agregó Accufluor (0,042 g, 0,126 mmol (basado en 3 mmol/g)). La mezcla se agitó 2 h a 80 °C y luego 3 d a temperatura ambiente. Se agregó más Accufluor (0,046 g, 0,138 mmol) y la mezcla se calentó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (malla 230–400, 6 g) usando EtOAc y luego THF/EtOAc 5% como eluyente. Las fracciones que contenían producto se sometieron a cromatografía nuevamente sobre gel de sílice (malla 230–400, 2,8 g) usando MeOH /DCM 1,2% como eluyente para dar el producto **TX63849** (0,005 g, 14%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,72 (d, 1H, *J* = 14,0 Hz), 2,40-2,51 (m, 1H), 1,45-1,96 (m, 4H), 1,22

(d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,12 (s, 3H); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 352,1.

Compuesto 444 y 445: Una solución de **181** (1,663 g, 5,223 mmol) y Et_3N (1,0 mL, 5,94 mmol) en $CHCl_3$ (50 mL) bajo N_2 se enfrió a 0 °C y se agregó trifluorometansulfonato de metilo (1,0 mL, 8,8 mmol) por goteo. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La cromatografía (gel de sílice, 70% EtOAc /Hexanos) dio **444** (0,786 g, 33%) como un sólido blanco opaco; MS (APCI) *m/z* 333 (M+1, 100); y **445** (0,247 g, 10%) como un aceite color amarillo claro; MS (APCI) *m/z* 333 (100) $[M+H]^+$.

Compuesto 446: Una solución de **444** (0,786 g, 2,365 mmol) y HCl 3N (4 mL, 12 mmol) en 20 mL de MeOH:THF (1:1) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La solución se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y NH_4OH acuoso 10%. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **446** (0,633 g, 93%) como un sólido espumoso blanco. MS (APCI) *m/z* 289 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 447: A una solución de **446** (1,8 mL, 22,3 mmol) en benceno (10 mL) se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe (30 % en peso en MeOH, 2,0 mL, 10,7 mmol) bajo N_2. La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, y luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **447** (0,502 g, 72%) como un sólido espumoso color marrón claro. MS (APCI) *m/z* 317 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 448: Una solución de **447** (0,502 g, suponiendo 1,585 mmol) en etanol (10 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina sólido (0,16 g, 2,30 mmol). La muestra se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **448** (0,658 g, >100%) como un sólido espumoso color marrón claro. MS (APCI) *m/z* 314 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 449: Una solución de **448** levemente impuro (0,658 g,

suponiendo 1,585 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con NaOMe (30 % en peso en MeOH, 1,48 mL, 7,89 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **449** (0,578 g, >100%) como un sólido espumoso color amarillo. MS (APCI) *m/z* 314 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63584: Se agregó dibromodimetilhidantoína (0,272 g, 0,951 mmol) a una solución en agitación de **449** levemente impuro (0,578 g, suponiendo 1,585 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C bajo N_2. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (1,3 mL, 16,1 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina) y luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, MeOH/$CHCl_3$ 2%) dio **TX63584** (0,151 g, 31%) como un sólido espumoso color amarillo claro. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,79 (dd, 1H, *J* = 6,1, 18,5 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,46 (dddd, 1H, *J* = 7,4, 9,4, 9,4, 11,4 Hz), 2,06 (dd, 1H, *J* = 2,0, 12,8 Hz), 1,96 (dd, 1H, *J* = 7,3, 13,3 Hz), 1,76 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); MS (APCI) *m/z* 312 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 450: Una solución de **445** (0,247 g, 0,742 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) en 20 mL de MeOH:THF (1:1) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La solución se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y NH_4OH acuoso 10%. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **450** (0,191 g, 89%) como un aceite color amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 289 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 451: A una solución en agitación de **450** (0,191 g, 661 mmol) y formato de etilo (0,53 mL, 6,56 mmol) en benceno (10 mL) se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe (30 % en peso en MeOH, 0,62 mL, 3,30 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para

dar **451** (0,211 g, >100%) como un aceite amarillo. MS (APCI) *m/z* 317 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 452: Una solución de levemente impuro **451** (0,211 g, suponiendo 0,661 mmol) en etanol (10 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina sólido (0,069 g, 0,99 mmol). La muestra se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **452** (0,176 g, 85%) como un aceite amarillo. MS (APCI) *m/z* 314 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 453: Una solución de **452** (0,176 g, 0,561 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con NaOMe (30 % en peso en MeOH, 0,53 mL, 2,82 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, y luego se particionó entre EtOAc y KH_2PO_4 saturado. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **453** (0,170 g, 96%) como un sólido gomoso color amarillo. MS (APCI) *m/z* 314 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63595: Se agregó dibromodimetilhidantoína (0,093 g, 0,325 mmol) a una solución en agitación de **453** (0,170 g, 0,541 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C bajo N_2. Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,44 mL, 5,44 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) dio **TX63595** (0,066 g, 39%) como un sólido espumoso de color blanco opaco. ^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H, J=17,5, 7,5 Hz), 2,56 (s, 3H), 2,48-2,54 (m, 1H), 2,12 (dd, 1H, J=12,5, 2,5 Hz), 1,98 (app dd, 1H, J=12,5, 7,5 Hz), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 197,6, 169,1, 167,9, 165,8, 165,0, 114,8, 114,6, 111,5, 53,9, 46,1, 44,8, 42,8, 27,1, 25,6, 25,4, 21,4, 17,9. MS (ES) *m/z* 312 (M+23, 100%) y 312 (67%) $[M+H]^+$.

Compuesto 454: A una suspensión en agitación a 0 °C bajo N_2 de **1** (4,67

g, 37,02 mmol) en 70 mL de acetonitrilo se agregó por goteo 1-hexen-3-ona (5 g, 46 mmol, 90+% estabilizada con ~ 0,6% de 4-metoxifenol) y luego se agregó por goteo trietilamina (8,25 mL, 59,19 mmol). Todos los sólidos se habían disuelto hacia el final de la adición de trietilamina. La solución amarilla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 8,85 g (>100%) del crudo **454** como un líquido amarillo. MS (APCI) *m/z* 225 (17%) $[M+H]^+$.

Compuesto 455: A una solución en agitación a temperatura ambiente bajo N_2 del producto levemente crudo **454** (la totalidad del paso anterior, suponiendo 37,02 mmol) en 150 mL de acetonitrilo se agregó (R,S)-fenilalanina sólida (6,11 g, 36,99 mmol) y luego se agregó ácido (1R)-(+)-10-canforsulfónico sólido (4,30 g, 18,51 mmol). La muestra se calentó bajo N_2 a 70 °C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo, el material filtrado combinado se concentró, luego se particionó cuidadosamente entre solución saturada de $NaHCO_3$ y éter dietílico. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, 50% $CHCl_3$-10% EtOAc-40% hexanos). La separación fue deficiente, se combinaron todas las fracciones que contenían un componente visible en UV (TLC, SiO_2 [10% EtOAc-40% hexanos-50% $CHCl_3$], R_f ~ 0,45) y se concentró para dar 5,38 g (70%) del material impuro **455** como un líquido color amarillo claro. (APCI) *m/z* 207 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 456: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **455** impuro (6,101 g, 29,575 mmol) en 100 mL de EtOH se agregó por goteo una solución levemente turbia de borhidruro de sodio (0,31 g, 8,19 mmol) en 50 mL de EtOH. Después de ~ 15 min (se había consumido el material de partida según TLC), la muestra fría se detuvo mediante la adición por goteo de ácido acético (3,4 mL, 59,4 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró. El sólido gomoso color amarillo claro resultante se disolvió en 200 mL de EtOAc que contenía 5 mL de agua, se secó con un exceso de $NaHCO_3$ sólido y se filtró para dar 5,92 g (96%) del material impuro **456** como un aceite color amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 209 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 457: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **456** levemente impuro (5,92 g, 28,42 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (3,6 mL, 39,6 mmol) en 100 mL de CH_2Cl_2 se agregó en una porción ácido *p*-toluensulfónico monohidrato sólido (0,50 g, 2,63 mmol). La muestra se oscureción inmediatamente (de amarillo claro a marrón) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La muestra oscura se concentró, luego se particionó entre hexanos y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos 20%) para dar 3,868 g (46%) de **457** como un aceite amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 293 (88%) $[M+H]^+$ y 191 (100%).

Compuesto 458: Se condensó amoníaco líquido (~5 mL) en un recipiente de dos bocas a -78 °C. Se agregó alambre de litio (0,185 g, 26,66 mmol, 2 eq) en pequeñas porciones. Luego de 45 min, el alambre de litio se disolvió, luego se agregó una solución de **457** (3,868 g, 13,227 mmol) en 15 mL de THF por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a -78 °C, luego se agregó cloruro de amonio sólido (5 g, 93 mmol) y se dejó evaporar el amoníaco. El residuo se disolvió en mL de agua y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc en hexanos 10%) para dar 2,649 g (68%) de **458** como un aceite incoloro. MS (APCI) *m/z* 175 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 459: Una solución de **458** (2,649 g, 8,997 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (0,23 g, 0,92 mmol) en 50 mL de EtOH se calentó a 70 °C bajo N_2 durante 6 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 2,112 g (>100%) del producto levemente crudo **459** como un aceite amarillo. MS (APCI) *m/z* 211 (24%) $[M+H]^+$ y 175 (100%).

Compuesto 460: Una solución bajo N_2 del producto levemente crudo **459** (2,112 g, suponiendo 8,997 mmol), etilenglicol (5,0 mL, 89,6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,171 g, 0,899 mmol) en 100 mL de benceno se

sometió a reflujo bajo condiciones Dean-Stark durante 16 h. La muestra se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 2,388 g (>100%) del crudo **460** como un aceite amarillo oscuro. MS (APCI) *m/z* 255 (35%) $[M+H]^+$ y 175 (100%).

Compuesto 461: A una solución en agitación a temperatura ambiente del producto levemente crudo **460** (2,388 g, suponiendo 8,997 mmol) en 100 mL de CH_2Cl_2 se agregó $MgSO_4$ sólido (1,08 g, 8,97 mmol) seguido por dicromato de piridinio sólido (6,77 g, 17,99mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró, se suspendió en 100 mL de éter dietílico, se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró. El material filtrado se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, 30% EtOAc en hexanos) para dar 1,513 g (67%) de **461** como un sólido blanco. MS (APCI) *m/z* 253 (79%) $[M+H]^+$ y 173(100%).

Compuesto 462: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **461** (1,513 g, 5,995 mmol) y formato de etilo (5 mL, 62 mmol) en 10 mL de benceno se agregó metóxido de sodio, solución 30 % en peso en metanol (6 mL, 32 mmol). La muestra se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se disolvió en EtOAc, se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 1,624 g (97%) de **462** como un sólido gomoso color amarillo. MS (APCI) *m/z* 295 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 463: Una solución de **462** (1,206 g, 4,303 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con metilhidrazina (0,46 mL, 8,65 mmol). La muestra se selló, se calentó a 50 °C durante 16 h, se enfrió, se concentró, y luego se particionó entre $CHCl_3$ y NH_4OH acuoso 10%. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc en Hexanos 50%) para dar **463** (0,989 g, 78%) como un sólido gomoso blanco. MS (APCI) *m/z* 291 (100) $[M+H]^+$.

Compuesto 464: Una solución de **463** (0,320 g, 1,102 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) MeOH/THF (1:1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La solución se concentró y luego se particionó entre $CHCl_3$ y NH_4OH acuoso 10%. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó

($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **464** (0,287 g, >100%) como un aceite color amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 247 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 465: A una solución en agitación a temperatura ambiente bajo N_2 de **464** levemente impuro (0,287 g, suponiendo 1,102 mmol) y formato de etilo (0,89 mL, 11,02 mmol) en benceno (10 mL) se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe (30 % en peso en MeOH, 1,0 mL, 5,5 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **465** (0,296 g, 98%) como un aceite amarillo. MS (APCI) *m/z* 276 (100%) y 275 (90%) $[M+H]^+$.

Compuesto 466: Una solución de **465** (0,296 g, suponiendo 1,077 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina sólido (0,12 g, 1,73 mmol). La muestra se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 16 h, se enfrió, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y NH_4OH acuoso 10%. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **466** (0,273 g, 93%) como un aceite color marrón amarillento oscuro. MS (APCI) *m/z* 273 (100%) y 272 (86%) $[M+H]^+$.

Compuesto 467: Una solución de **466** (0,273 g, 1,006 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con NaOMe (30 % en peso en MeOH, 0,94 mL, 5,01 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **467** (0,226 g, 83%) como un sólido espumoso color amarillo oscuro. MS (APCI) *m/z* 273 (M+2, 100%) y 272 (85%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63589: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **467** (0,226 g, 0,834 mmol) en DMF (10 mL) se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína sólida (0,143 g, 0,500 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,68 mL, 8,41 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró, luego se sometió a

cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar **TX63589** (0,068 g, 30%) como un sólido espumoso de color blanco opaco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,74 (dd, 1H, *J* = 15,0, 5,0 Hz), 2,50–2,55 (m, 2H), 2,19–2,31 (m, 2H), 1,95 (app dd, 1H, *J* = 15,0, 5,0 Hz), 1,62–1,71 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 0,81 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); MS (APCI) *m/z* 270 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 468: Una mezcla de **462** (0,412 g, 1,471 mmol), clorhidrato de benzamidina (2,3 g, 16,68 mmol) y piperidina (0,87 mL, 8,80 mmol) en 2-propanol (10 mL) se calentó en un vial sellado a 85 °C durante 96 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y NH_4OH acuoso 10%. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **468** (0,910 g, >100%) como un sólido color marrón amarillento, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 365 (100) $[M+H]^+$.

Compuesto 469: Una solución de **468** levemente impuro (0,910 g, suponiendo 1,471 mmol) y HCl 3 N (10 mL, 30 mmol) en MeOH/THF (1:1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La solución se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución acuosa de NH_4OH 10%. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **469** (0,778 g, >100%) como un sólido gomoso color amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 321 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 470: A una solución en agitación a temperatura ambiente bajo N_2 de **469** levemente crudo (0,778 g, suponiendo 1,471 mmol) y formato de etilo (1,20 mL, 14,80 mmol) en benceno (10 mL) se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe (30 % en peso en MeOH, 1,40 mL, 7,46 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **470** (0,684 g, >100%) como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 349 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 471: Una solución de **470** levemente impuro (0,684 g, suponiendo 1,471 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina sólido (0,15 g, 2,16 mmol). La muestra se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 16 h, se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución

saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **471** (0,639 g, >100%) como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 472: Una solución de **471** levemente impuro (0,639 g, suponiendo 1,471 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con NaOMe (30 % en peso en solución en MeOH (1,38 mL, 7,36 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar **472** (0,267 g, 52%) como un sólido espumoso de color blanco opaco. MS (APCI) *m/z* 368 (100%) $[M+Na]^+$ y 346 (45%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63598: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **472** (0,267 g, 0,773 mmol) en DMF (10 mL) se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína sólida (0,12 g, 0,42 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,63 mL, 7,79 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar **TX63598** (0,209 g, 79%) como un sólido espumoso de color blanco opaco. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44–8,46 (m, 2H), 7,48–7,53 (m, 3H), 3,01 (dd, 1H, *J* = 20,0, 5,0 Hz), 2,87–2,94 (m, 1H), 2,59 (app dt, 1H, *J* = 12,5, 5,0 Hz), 2,41 (td, 1H, *J* = 12,5, 3,3 Hz), 2,23–2,31 (m, 1H), 2,11–2,16 (m, 1H), 1,69–1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,84 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); MS (ES) *m/z* 366 (100%) $[M+H]^+$ y 344 (37%) $[M+H]^+$.

Compuesto 473: A una solución en agitación de **463** (0,661 g, 2,275 mmol) en CH_2Cl_2 (10 L) se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína sólida (0,36 g, 1,26 mmol). La solución se tornó color amarillo anaranjado inmediatamente y se disolvieron todos los sólidos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min (el análisis por TLC mostró la ausencia de

material de partida), se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar **473** (0,490 g, 58%) como un aceite incoloro. MS (APCI) *m/z* 369/371 (100/64%) $[M+H]^+$.

Compuesto 474: A una mezcla desgasificada en agitación de **473** (0,490 g, 1,327 mmol), fosfato de potasio (0,85 g, 4,00 mmol) y ácido fenilborónico (0,24 g, 1,97 mmol) en DME (10 mL) se agregó en una porción tetrakis(trifenilfosfin) paladio (0) sólido (0,153 g, 0,132 mmol). La muestra se desgasificó, se calentó a 80 °C bajo N_2 durante 16 h, se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El material filtrado se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con NaOH 1N, KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar **474** (0,201 g, 41%) como un sólido blanco opaco. MS (APCI) *m/z* 367 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 475: Una solución de **474** (0,201 g, 0,548 mmol) y HCl 3N (4 mL, 12 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, luego se particionó cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **475** (0,163 g, 92%) como un sólido espumoso de color blanco opaco. MS (APCI) *m/z* 323 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 476: A una solución en agitación de **475** (0,163 g, 0,505 mmol) y formato de etilo (4,1 mL, 50,8 mmol) en benceno (10 mL) se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe (solución en MeOH 30 % en peso, 0,47 mL, 2,50 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **476** (0,187 g, >100%) como un sólido gomoso color amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 351 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 477: Una solución de **476** levemente impuro (0,187 g, suponiendo 0,505 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,53 g, 0,76 mmol) en

EtOH (20 mL) se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 16 h. La muestra se enfrió, se concentró y se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **477** (0,181 g, >100%) como un aceite color marrón amarillento oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 348 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 478: A una solución en agitación de **477** levemente impuro (0,181 g, suponiendo 0,505 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en MeOH (20 mL) se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe (solución en MeOH 30 % en peso, 0,47 mL, 2,50 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **478** (0,204 g, >100%) como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 348 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63599: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **478** levemente impuro (0,204 g, suponiendo 0,505 mmol) en DMF (10 mL) se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,072 g, 0,252 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,63 mL, 7,79 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 16 h. La muestra se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con KH_2PO_4 saturado y solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 50%) para dar **TX63599** (0,052 g, 30% al cabo de 4 pasos) como un sólido amarillo. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 7,45–7,48 (m, 2H), 7,39–7,42 (m, 1H), 7,31–7,33 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,53–2,65 (m, 3H), 2,35 (t, 1H, *J* = 12,5 Hz), 2,22–2,25 (m, 1H), 1,95–1,99 (m, 1H), 1,66–1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,82 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); MS (APCI) *m/z* 346 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 479: Se suspendió clorhidrato de hidrazina (86 mg, 1,26 mmol) en dioxano (2 mL) y se agregó trietilamina (0,18 mL, 1,26 mmol) seguida por ácido acético (0,19 g, 3,15 mmol). La mezcla se sonicó durante varios minutos. Se agregó una solución de **276** (0,24 g, 0,63 mmol) en dioxano (4 mL), y la mezcla se

calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 0,215 g (96%) de **479** como un sólido blanco. APCI MS: *m/z* 358,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 480: Se suspendió hidruro de sodio (72 mg, 1,80 mmol) en DMF (2 mL). Se agregó el compuesto **479** (215 mg, 0,60 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se agregó ioduro de isopropilo (0,30 mL, 3,01 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl saturado (20 mL), y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar un aceite color amarillo claro. La cromatografía flash (EtOAc) dio 190 mg (79%) de **480** como una espuma blanca. APCI MS: *m/z* 400,2 $[M+H]^+$.

Compuesto 481: El compuesto **480** (185 mg, 0,46 mmol) se colocó en THF (4 mL) y se agregó HCl 1M (1 mL). La solución se agitó 2 d, luego se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar 160 mg (97%) de **481** como una espuma blanca. APCI MS: *m/z* 356,0 $[M+H]^+$.

Compuesto 482: El compuesto **481** (160 mg, 0,45 mmol) se colocó en THF (4 mL) y formato de etilo (1 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOMe (0,8 g, 30 % en peso en MeOH) por goteo, y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se detuvo mediante la adición de KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar 170 mg (98%) de **482** como un sólido blanco. APCI MS: *m/z* 384,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 483: El compuesto **482** (170 mg, 0,44 mmol) se colocó en THF (4 mL), EtOH (2 mL), y agua (0,5 mL). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (46 mg, 0,66 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 3 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de concentración, el

residuo se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se secó bajo vacío para dar 170 mg (100%) de **483** como un sólido blanco opaco. APCI MS: *m/z* 381,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 484: El compuesto **483** (170 mg, 0,44 mmol) se colocó en THF (4 mL) y MeOH (2 mL) y se agregó NaOMe (0,8 g, 30 % en peso en MeOH). La solución se calentó a 50 °C durante 3 h, luego se enfrió y se concentró. Se agregó KH_2PO_4 acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 70%) dio 121 mg (72%) de **484** como una espuma blanca. APCI MS: *m/z* 381,1 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63905: El compuesto **484** (120 mg, 0,32 mmol) se colocó en DMF (3 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *N,N'*-dibromodimetilhidantoína (54 mg, 0,19 mmol) y la solución se agitó 90 min. a 0 °C. Se agregó piridina (0,5 mL) y la solución se calentó a 60 °C durante 4 h. Luego de enfriar, la solución se concentró y se secó bajo vacío para dar un sólido color marrón claro. La cromatografía flash (EtOAc/DCM 3:1) dio 82 mg (69%) de **TX63905** como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,52–4,63 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H, *J* = 5,2, 17,2 Hz), 2,66–2,77 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H, *J* = 2,0, 11,6 Hz), 1,80–1,99 (m, 2H), 1,58 (d, 6H, *J* = 6,8 Hz), 1,49 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (s, 3H); APCI MS *m/z* 379,1 $[M+H]^+$.

Compuesto TX63834: Una solución de **TX63465** (33 mg, 0,1 mmol) en MeCN (5 mL) se trató con H_2O_2 30% (0,27 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×15 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 5–25%) para dar **TX63834** como un sólido blanco (30 mg, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,49 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (dd, 1H, *J* = 5,6, 15,6 Hz), 2,36-2,54 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (s, 3H); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 362.

Compuesto TX63848: Una solución de **TX64541** (80 mg, 0,24 mmol) en MeCN (7 mL) se trató con H_2O_2 30% (0,63 mL), se agitó a temperatura ambiente

durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2×15 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 5–35%) para dar **TX63848** como un sólido amarillo claro (8 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26-7,54 (m, 5H), 4,77 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,45-2,64 (m, 3H), 2,10-2,24 (m, 3H), 1,25-1,35 (m, 3H), 1,30 (s, 3H); MS: *m/z* $[M+H]^+$ 348.

Compuestos 485 y 486: A una solución en agitación a 0 °C de **152** (0,37 g, 1,59 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,23 g, 0,80 mmol). La muestra se agitó durante 30 min. y estando aún fría, se detuvo con solución saturada de $NaHCO_3$ (~100 mL). La muestra se calentó a temperatura ambiente, se concentró, luego se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La muestra se cromatografió (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 80%) para dar **485** (0,27 g, 55%) como un sólido blanco (MS [APCI] *m/z* 311/313 (M+1, 91/100%) y **486** (0,080 g, 14%) como un sólido blanco. MS (APCI) *m/z* 359 (100%) $[M+H]^+$..

Compuesto 487: A una solución en agitación de **486** (0,080 g, 0,22 mmol) y formato de etilo (1,8 mL, 22,3 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe (solución 30 % en peso en metanol, 0,42 mL, 2,24 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **487** (0,067 g, 78%) como un sólido color tostado, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 387 (100%) $[M+H]^+$..

Compuesto 488: Una solución de **487** levemente impuro (0,067 g, 0,17 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,018 g, 0,26 mmol) en 10 mL de etanol se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **488** (0,067 g, ~100%) como un sólido color tostado, que se usó sin purificación.

Compuesto 489: A una solución en agitación de **488** levemente impuro

(0,067 g, suponiendo 0,17 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 10 mL de metanol:THF (1:1) se agregó por goteo (mediante una jeringa) NaOMe (solución 30 % en peso en metanol, 0,32 mL, 1,71 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **489** (0,054 g, 81%) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación.

Compuesto TX63776: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **489** levemente impuro (0,054 g, 0,14 mmol) en 5 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,020 g, 0,070 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,12 mL, 1,48 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre $CHCl_3$ ysolución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc 100%) para dar **TX63776** (0,014 g, 27%) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), [5,70 (s), 5,65 (s), 1H], [3,63 (s), 3,63 (s), 3H], 2,41 (m, 3H), 2,05 (*app*.dt, 2,2, 12,8, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), [1,53 (s), 1,52 (s), 3H], [1,50 (s), 1,49 (s), 3H], 1,37 (s, 3H), 1,21 (d, 3H, J = 6,8 Hz); MS (APCI) *m/z* 382 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 490: Una solución de **386** (0,42 g, 1,16 mmol) en 10 mL de etanol se trató con etóxido de sodio, 21 % en peso solución en etanol (2,2 mL, 5,9 mmol). La muestra se purgó con N_2, se selló y se calentó a 80 °C durante 48 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **490** (0,40 g, ~92%) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación.

Compuesto 491: Una solución de **490** (0,40 g, 1,07 mmol) y HCl 3 N (10 mL, 30 mmol) en 10 mL de etanol se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar

386

491 (0,35 g, 99%) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 331 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 492: A una solución en agitación de **491** (0,35 g, 1,06 mmol) y formato de etilo (10 mL, 124 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución 21 % en peso en etanol (2,0 mL, 5,4 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **492** (0,38 g, ~100%) como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 359 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 493: Una solución de **492** (0,38 g, 1,06 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,11 g, 1,58 mmol) en 10 mL de etanol se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se concentró y se particionó entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **493** (0,33 g, 88%) como un aceite amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 378 (100%) y 356 (88%) $[M+H]^+$.

Compuesto 494: A una solución en agitación de **493** levemente impuro (0,33 g, 0,93 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 20 mL de se agregó etanol por goteo (mediante una jeringa) etóxido de sodio, solución 21 % en peso en etanol (1,75 mL, 4,69 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró para dar **494** (0,32 g, 96 %) como un sólido espumoso color amarillo oscuro. MS (APCI) *m/z* 356 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63900: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **494** (0,32 g, 0,89 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,125 g, 0,44 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,72 mL, 8,90 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl,

se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró, se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 20%) luego se cristalizó desde hexanos fríos para dar **TX63900** (0,097 g, 31%) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (s, 1H), 4,42 (q, 2H, *J* = 6,8 Hz), 2,53 (dd, 1H, *J* = 6,4, 18,4 Hz), 2,45–2,55 (m, 2H), 1,98–2,10 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,33 (s, 9H), 1,26 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz); MS (APCI) *m/z* 354 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 495: A una solución en agitación a temperatura ambiente bajo N_2 de **127** (1,00 g, 4,20 mmol) y carbonato de dimetilo (7,1 mL, 84,2 mmol) en 10 mL de THF se agregó por porciones hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (0,67 g, 16,75 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego 80 °C durante la noche. La muestra se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, luego se particionó entre Et_2O y KH_2PO_4 acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar el intermediario ceto-éster (1,69 g, >100) como un aceite amarillo oscuro. En un vial sellable, una solución del intermediario (suponiendo 4,20 mmol) en 10 mL de 2-propanol se trató con acetato de formamidina sólido (4,40 g, 42,26 mmol) seguido por piperidina (2,1 mL, 21,2 mmol). La muestra se purgó con N_2, se selló y se calentó (por medio de un calentador de bloque) a 80 °C durante 72 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró, luego se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/ hexanos 30–50%) para dar **495** (0,189 g, 16 %) como un sólido amarillo claro. MS (APCI) *m/z* 291 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 496: A una solución de **495** (0,189 g, 0,652 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,125 mL, 0,718 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) oxicloruro de fósforo (0,61 mL, 6,54 mmol). Después de la adición, la muestra se calentó a 90 °C bajo N_2 durante 2 h, se enfrió, se concentró, luego se particionó cuidadosamente entre EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **496** (0,172 g, 86%) como un sólido color tostado. MS (APCI) *m/z* 309/311 (100/42%) $[M+H]^+$.

Compuesto 497: Una solución de **496** (0,172 g, 0,558 mmol) en 10 mL de metanol se trató con metóxido de sodio, solución 30 % en peso en metanol solución (0,52 mL, 2,77 mmol). La muestra se purgó con N_2, se selló y se calentó a 60 °C durante 16 h. La muestra se enfrió, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **497** (0,151 g, 88%) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 305 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 498: Una solución de **497** (0,151 g, 0,496 mmol) y HCl 3 N (4 mL, 12 mmol) en 20 mL de metanol se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La muestra se concentró, se enfrió, basificó con solución acuosa de NH_4OH 10% hasta pH ~ 9–10 y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **498** (0,128 g, 99%) como un aceite color amarillo oscuro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 261 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 499: A una solución en agitación de **498** levemente impuro (0,128 g, 0,492 mmol) y formato de etilo (4,0 mL, 50 mmol) en 10 mL de benceno se agregó por goteo (mediante una jeringa) metóxido de sodio, solución 30 % en peso en metanol (0,46 mL, 52,45 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 48 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **499** (0,115 g, 82%) como un sólido color amarillo claro, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 289 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 500: Una solución de **499** levemente impuro (0,115 g, suponiendo 0,401 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,042 g, 0,604 mmol) en 10 mL de etanol se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 16 h, se enfrió, se concentró y se particionó entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **500** (0,109 g, 95%) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 286 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto 501: A una solución en agitación de **500** levemente impuro

(0,109 g, 0,381 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 en 10 mL de metanol se agregó por goteo (mediante una jeringa) metóxido de sodio, solución 30 % en peso en metanol (0,36 mL, 1,92 mmol). La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró, luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar **501** (0,096 g, 88%) como un aceite amarillo, que se usó sin purificación. MS (APCI) *m/z* 286 (100%) $[M+H]^+$.

Compuesto TX63874: A una solución en agitación a 0 °C bajo N_2 de **501** levemente impuro (0,096 g, 0,338 mmol) en 10 mL de DMF se agregó en una porción 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0,048 g, 0,168 mmol). Luego de agitar a 0 °C durante 1 h, se agregó piridina (0,27 mL, 3,34 mmol). Se retiró el baño de hielo y la muestra se calentó a 50 °C durante 2 h. La muestra se enfrió, se concentró (para eliminar la mayor parte de la DMF y la piridina), luego se particionó entre EtOAc y solución saturada de KH_2PO_4. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de NaCl, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (gel de sílice, EtOAc/Hexanos 30%) para dar **TX63874** (0,028 g, 30%) como un sólido color tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,81 (dd, 1H, J = 6,4, 18,4 Hz), 2,49–2,64 (m, 2H), 2,00–2,15 (m, 2H), 1,64–1,77 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, J = 8,8 Hz); MS (APCI) *m/z* 284 (100%) $[M+H]^+$.

* * * * * * * * * * * * * * * * *

Todos los métodos que se exponen y reivindican en la presente pueden ser hechos y ejecutados sin una experimentación innecesaria a la luz de la presente exposición. A pesar de que los métodos de esta invención se han descrito en términos de formas de realización preferidas, será evidente para las personas con experiencia en el arte que se pueden aplicar variaciones a los métodos y en los pasos o en la secuencia de pasos del método que se describe en la presente sin alejarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que ciertos agentes que están relacionados tanto químicamente como fisiológicamente, pueden sustituir a los agentes que se describen en la presente consiguiendo los mismos o similares resultados. Todos los mencionados sustituyentes similares y modificaciones evidentes para las personas con

experiencia en el arte se deben considerar dentro del espíritu, alcance y concepto de la invención como está definido por las reivindicaciones adjuntas.

REFERENCIAS

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

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

Ahmad *y otros, Cancer Res.*, 68:2920-2926, 2008.

Ahmad *y otros*, *J. Biol. Chem.*, 281:35764-9, 2006.

Araujo *y otros*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

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

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

Dickerson *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 *y otros*, *Eur. J. Pain,* 10(7):573-9, 2006.

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

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

Hanson *y otros*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

Honda *y otros Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027–1030, 2002.

Honda *y otros*, *J. Med. Chem.*, 43:4233–4246, 2000a.

Honda, *y otros*, *J. Med. Chem.*, 43:1866–1877, 2000b.

Honda *y otros*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.

Honda *y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(24):3429-3434, 1999.

Honda *y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 8(19):2711-2714, 1998.

Honda *y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 16(24):6306-6309, 2006.

Ishikawa *y otros*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.

Kawakami *y otros*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse,* 8(2):117-126, 2007.

Kruger *y otros*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.

Lee *y otros*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.

Lencz *y otros*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.

Liby *y otros, Cancer Res.*, 65(11):4789-4798, 2005.

Liby *y otros, Nat. Rev. Cancer*, 7(5):357-356, 2007a.

Liby *y otros, Mol. Cancer Ther.*, 6(7):2113-9, 2007b.

Liby *y otros*, 2007b

Liu *y otros*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.

Lu *y otros*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.

McIver *y otros*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.

Morris *y otros*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.

Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.

Morse y Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.

Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.

Place *y otros, Clin. Cancer Res.*, 9(7):2798-806, 2003.

Rajakariar *y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(52):20979-84, 2007.

Ross *y otros, Am. J. Clin. Pathol.*, 120(Suppl):S53-71, 2003.

Ross *y otros, Expert Rev. Mol. Diagn.*, 3(5):573-585, 2003.

Ruster *y otros*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.

Sacerdoti *y otros*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.

Salvemini *y otros, J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.

Sarchielli *y otros*, *Cephalalgia,* 26(9):1071-1079 , 2006.

Satoh *y otros*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.

Schulz *y otros*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.

Strejan *y otros*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.

Suh *y otros*, *Cancer Res.*, 58:717–723, 1998.

Suh *y otros, Cancer Res.*, 59(2):336-341, 1999.

Szabo *y otros*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.

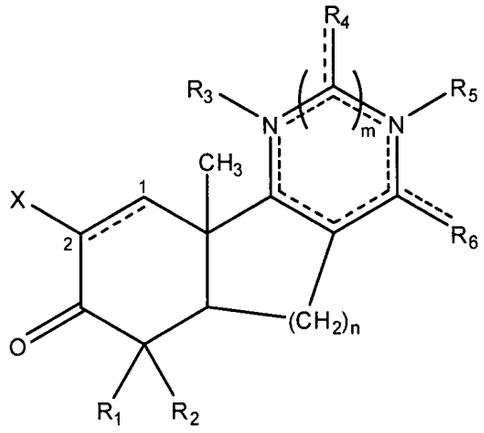
Takahashi *y otros*, *Cancer Res.*, 57:1233–1237, 1997.

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



(I),

donde:

los átomos marcados 1 y 2 están conectados a través de una unión doble o un enlace doble epoxidado;

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

X es $-CN$, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, donde R_a es $-OH$, $alcoxi_{(C\leq6)}$, $alquilamino_{(C\leq6)}$, $dialquilamino_{(C\leq6)}$, o $-NHS(O)_2-alquilo_{(C1-4)}$;

R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es nulo, hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R_3 se toma junto con R_4 como

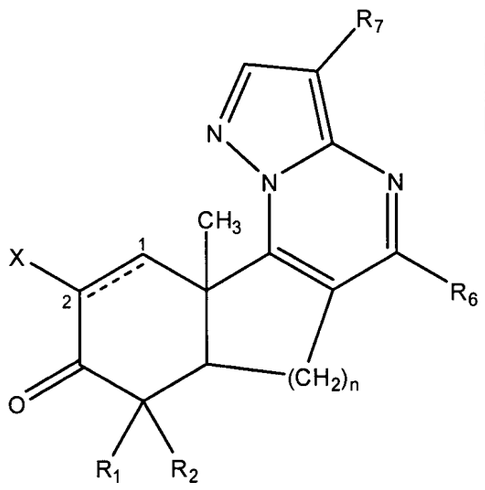
se describe más adelante; con la condición de que R_3 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble;

R_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, ciano, o oxo; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R_4 se toma junto con R_3 o R_5 como se describe más adelante;

R_5 es nulo, hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R_5 se toma junto con R_4 como se describe más adelante; con la condición de que R_5 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, ciano, o oxo; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

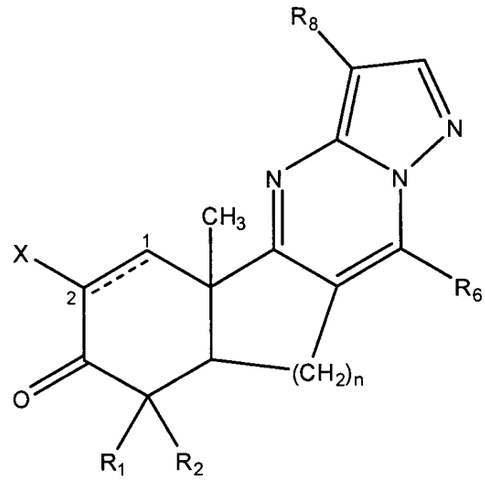
con la condición de que cuando R_3 y R_4 se toman juntos, el compuesto se define adicionalmente por medio de la fórmula Ia:



(Ia)

donde R_7 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

con la condición de que cuando R_4 y R_5 se toman juntos, el compuesto se define adicionalmente por medio de la fórmula Ib:



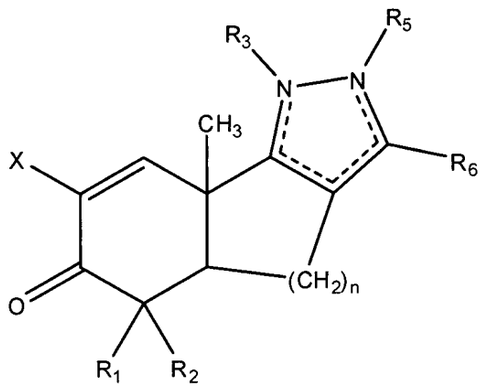
(Ib)

donde R_8 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una

versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero de la misma.

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



(II),

donde:

n es 1 o 2;

X es −CN, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, donde R_a es −OH, $alcoxi_{(C\leq6)}$, $alquilamino_{(C\leq6)}$, $dialquilamino_{(C\leq6)}$, o $-NHS(O)_2-alquilo_{(C1-4)}$;

R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

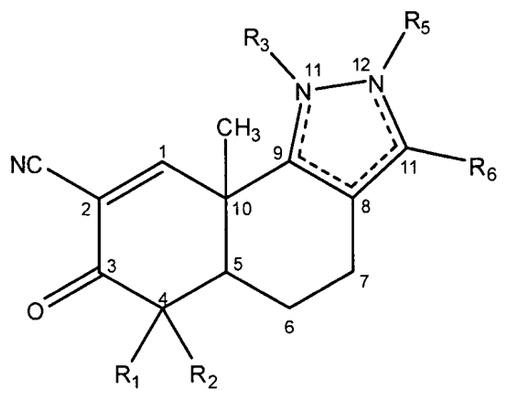
R_3 es nulo, hidrógeno; o $alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que R_3 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble;

R_5 es nulo, hidrógeno; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que R_5 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero del mismo.

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



(III),

donde:

R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, hetero-ariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son alcandiilo$_{(C\leq12)}$, alquendiilo$_{(C\leq12)}$, alcoxidiilo$_{(C\leq12)}$, alquilaminodiilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

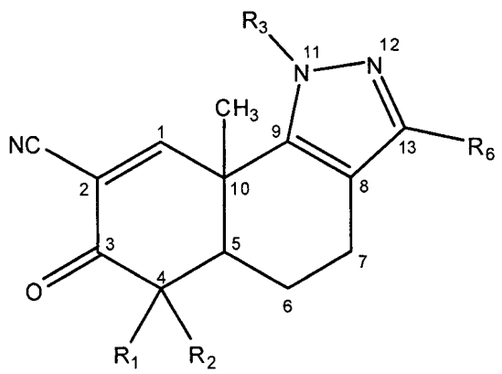
R_3 es nulo, hidrógeno; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que R_3 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble;

R_5 es nulo, hidrógeno; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; con la condición de que R_5 se encuentra ausente solamente cuando el átomo al cual está unido forma parte de una unión doble; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero del mismo.

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



(IV),

donde:

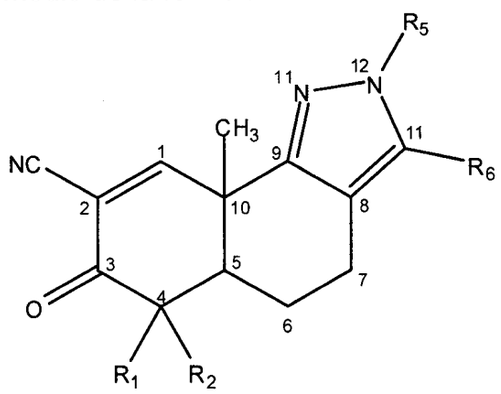
R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es hidrógeno; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero del mismo.

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



(V),

donde:

R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí hidrógeno, hidroxi, halo, o amino; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$,

000398

aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

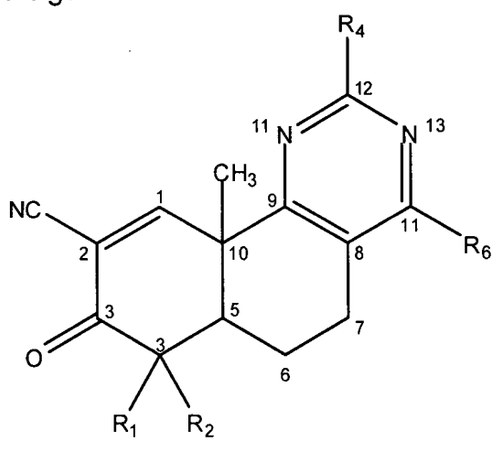
R_1 y R_2 se toman juntos y son alcandiilo$_{(C\leq12)}$, alquendiilo$_{(C\leq12)}$, alcoxidiilo$_{(C\leq12)}$, alquilaminodiilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_5 es hidrógeno; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE además se define de la siguiente manera:



(VI),

donde:

R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí hidrógeno, hidroxi, halo,

400

399

o amino; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, halo, o ciano; o alquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, ariloxi$_{(C\leq12)}$, aralcoxi$_{(C\leq12)}$, heteroariloxi$_{(C\leq12)}$, aciloxi$_{(C\leq12)}$, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, aralquilamino$_{(C\leq12)}$, heteroarilamino$_{(C\leq12)}$, amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE los átomos marcados 1 y 2 están conectados por medio de una unión doble.

8. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE los átomos marcados 1 y 2 están conectados por medio de un enlace doble epoxidado.

9. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 7 y 8, CARACTERIZADO PORQUE n es 1.

10. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 7 y 8, CARACTERIZADO PORQUE n es 2.

11. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 7-10,

000400

CARACTERIZADO PORQUE m es 0.

12. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, y 7-10, CARACTERIZADO PORQUE m es 1.

13. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 7-12, CARACTERIZADO PORQUE X es −CN.

14. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 y 7-12, CARACTERIZADO PORQUE X es $-CF_3$.

15. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 es alquilo$_{(C\leq 8)}$ o alquilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido.

16. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 son alquilo$_{(C\leq 8)}$.

17. El compuesto de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 es metilo.

18. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 son cada uno metilo.

19. El compuesto de la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es metilo y R_2 es hidrógeno.

20. El compuesto de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 es etilo.

21. El compuesto de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es etilo y R_2 es hidrógeno.

22. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 es hidrógeno.

23. El compuesto de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno.

24. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 se toman juntos y son alcandiilo$_{(C\leq 8)}$.

25. El compuesto de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 se toman juntos y son 1,4-butandiilo.

26. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 es arilo$_{(C\leq 8)}$.

27. El compuesto de la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2

es fenilo.

28. El compuesto de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es fenilo y R_2 es hidrógeno.

29. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 es aralquilo$_{(C\leq 8)}$.

30. El compuesto de la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 son bencilo.

31. El compuesto de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE R_1 es bencilo y R_2 es hidrógeno.

32. El compuesto de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 son cada uno bencilo.

33. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3 y 7-32, CARACTERIZADO PORQUE R_3 se encuentra ausente.

34. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4 y 7-32, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es hidrógeno.

35. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4 y 7-32, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es alquilo$_{(C\leq 8)}$, arilo$_{(C\leq 8)}$, acilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxi$_{(C\leq 8)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

36. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es alquilo$_{(C\leq 4)}$ o alquilo$_{(C\leq 4)}$ sustituido.

37. El compuesto de la reivindicación 36, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es alquilo$_{(C\leq 4)}$.

38. El compuesto de la reivindicación 36, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es metilo.

39. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es arilo$_{(C\leq 8)}$ o arilo$_{(C\leq 8)}$ sustituido.

40. El compuesto de la reivindicación 36, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es arilo$_{(C\leq 8)}$.

41. El compuesto de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es fenilo.

42. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 6-41, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es hidrógeno.

43. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 6-41, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es oxo.

44. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 6-41, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es alquilo$_{(C\leq8)}$, arilo$_{(C\leq8)}$, acilo$_{(C\leq8)}$, alcoxi$_{(C\leq8)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

45. El compuesto de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es alquilo$_{(C\leq6)}$ o alquilo$_{(C\leq6)}$ sustituido.

46. El compuesto de la reivindicación 45, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es alquilo$_{(C\leq6)}$.

47. El compuesto de la reivindicación 46, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es metilo, isopropilo, *t*-butilo, o ciclopropilo.

48. El compuesto de la reivindicación 45, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es haloalquilo$_{(C\leq6)}$.

49. El compuesto de la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es trifluorometilo.

50. El compuesto de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es alcoxi$_{(C\leq6)}$.

51. El compuesto de la reivindicación 50, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es metoxi.

52. El compuesto de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es arilo$_{(C\leq8)}$ o arilo$_{(C\leq8)}$ sustituido.

53. El compuesto de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es fenilo, clorofenilo, metilfenilo, o metoxifenilo.

54. El compuesto de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es heteroarilo$_{(C\leq8)}$.

55. El compuesto de la reivindicación 54, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es piridinilo o pirimidinilo.

56. El compuesto de la reivindicación 44, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es acilo$_{(C\leq6)}$ o acilo$_{(C\leq6)}$ sustituido.

57. El compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es etoxicarbonilo.

58. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3 y 7-57,

CARACTERIZADO PORQUE R_5 se encuentra ausente.

59. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4 y 7-57, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es hidrógeno.

60. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4 y 7-57, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es $alquilo_{(C\leq8)}$, $arilo_{(C\leq8)}$, $acilo_{(C\leq8)}$, $alcoxi_{(C\leq8)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

61. El compuesto de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es $alquilo_{(C\leq6)}$ o $alquilo_{(C\leq6)}$ sustituido.

62. El compuesto de la reivindicación 61, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es $alquilo_{(C\leq6)}$.

63. El compuesto de la reivindicación 61, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es metilo, ciclohexilo, o *t*-butilo.

64. El compuesto de la reivindicación 61, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es $alquilo_{(C\leq4)}$ sustituido.

65. El compuesto de la reivindicación 64, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es 2-hidroxietilo o 2,2,2-trifluoroetilo.

66. El compuesto de la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es $arilo_{(C\leq8)}$ o $arilo_{(C\leq8)}$ sustituido.

67. El compuesto de la reivindicación 61, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es $arilo_{(C\leq8)}$.

68. El compuesto de la reivindicación 67, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es fenilo.

69. El compuesto de la reivindicación 61, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es $acilo_{(C\leq8)}$ o $acilo_{(C\leq8)}$ sustituido.

70. El compuesto de la reivindicación 67, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, o fenilcarbonilo.

71. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es hidrógeno.

72. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es ciano.

73. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es halo.

74. El compuesto de la reivindicación 73, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es cloro o bromo.

75. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es $alquilo_{(C\leq6)}$ o $alquilo_{(C\leq6)}$ sustituido.

76. El compuesto de la reivindicación 75, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es $alquilo_{(C\leq6)}$.

77. El compuesto de la reivindicación 76, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es metilo, isopropilo o ciclohexilo.

78. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es $arilo_{(C\leq8)}$, $heteroarilo_{(C\leq8)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

79. El compuesto de la reivindicación 78, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es $arilo_{(C\leq10)}$.

80. El compuesto de la reivindicación 79, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es fenilo, metilfenilo o naftilo.

81. El compuesto de la reivindicación 78, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es $arilo_{(C\leq8)}$ sustituido.

82. El compuesto de la reivindicación 81, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es clorofenilo, fluorofenilo o metoxifenilo.

83. El compuesto de la reivindicación 78, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es $heteroarilo_{(C\leq8)}$.

84. El compuesto de la reivindicación 83, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es piridinilo, pirimidinilo, metilpirazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltriazolilo, o metiltetrazolilo.

85. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es $aralquilo_{(C\leq12)}$ o $aralquilo_{(C\leq12)}$ sustituido.

86. El compuesto de la reivindicación 85, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es bencilo.

87. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es $amido_{(C\leq8)}$.

88. El compuesto de la reivindicación 87, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es

fenilcarbonilamino.

89. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es alquinilo$_{(C\leq 8)}$.

90. El compuesto de la reivindicación 89, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es etinilo.

91. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es acilo$_{(C\leq 8)}$.

92. El compuesto de la reivindicación 91, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es aminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo.

93. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-70, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es alcoxi$_{(C\leq 8)}$.

94. El compuesto de la reivindicación 93, CARACTERIZADO PORQUE R_6 es metoxi.

95. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 7-32 y 71-94, CARACTERIZADO PORQUE R_7 o R_8 es hidrógeno.

96. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 7-32 y 71-94, CARACTERIZADO PORQUE R_7 o R_8 es halo.

97. El compuesto de la reivindicación 96, CARACTERIZADO PORQUE R_7 o R_8 es bromo.

98. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 7-32 y 71-94, CARACTERIZADO PORQUE R_7 o R_8 es arilo$_{(C\leq 8)}$.

99. El compuesto de la reivindicación 98, CARACTERIZADO PORQUE R_7 o R_8 es fenilo.

100. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-94, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono 10 tiene configuración R.

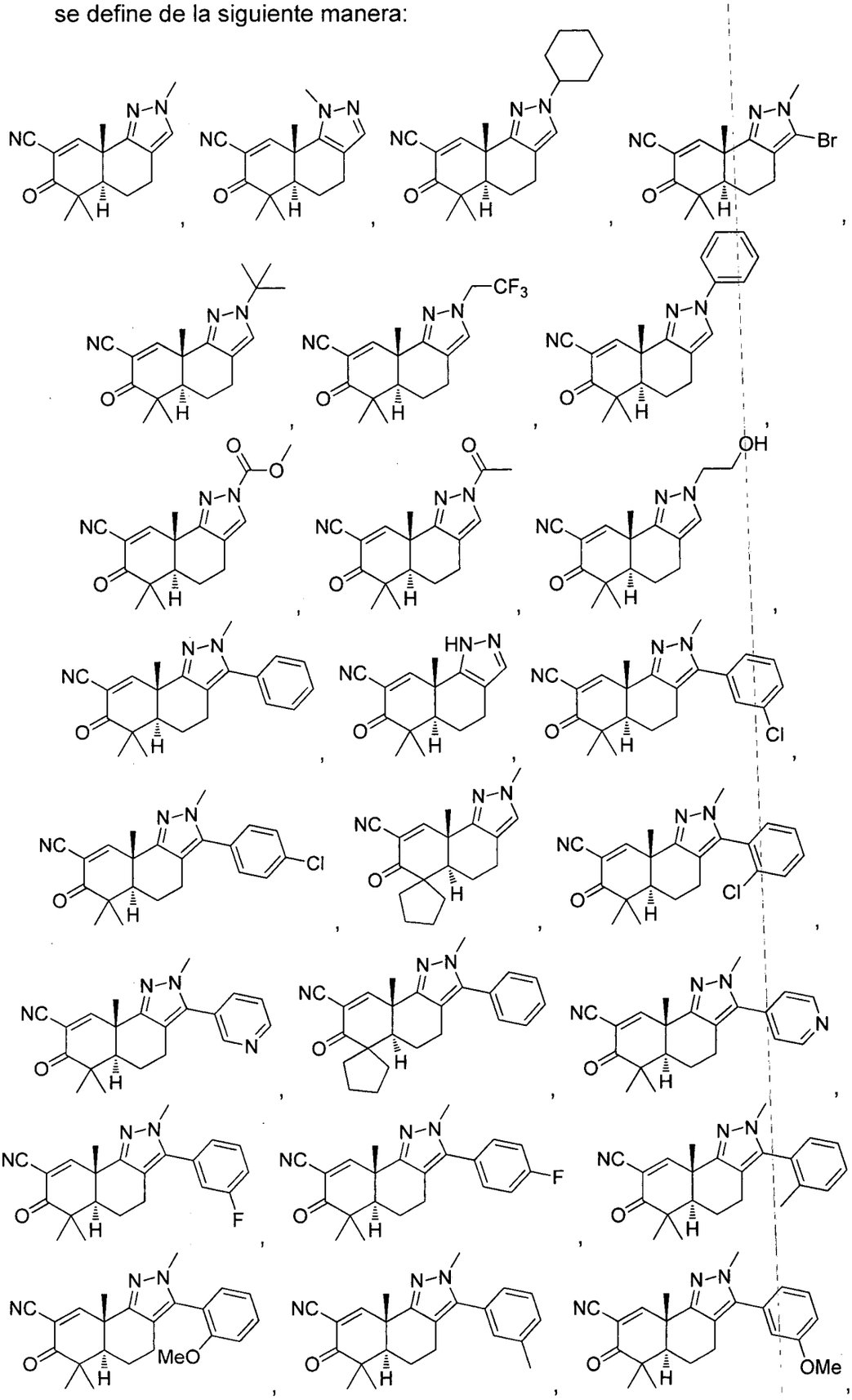
101. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-94, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono 10 tiene configuración S.

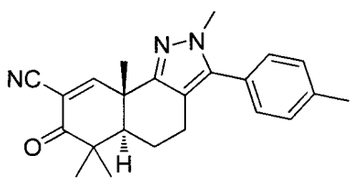
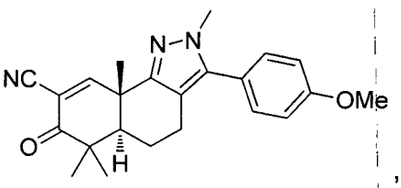
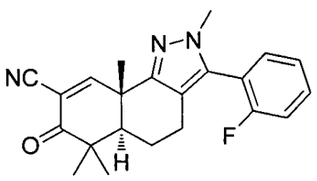
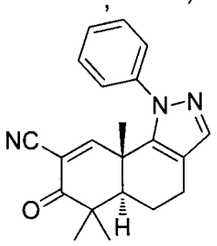
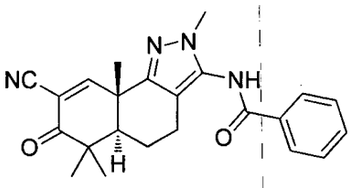
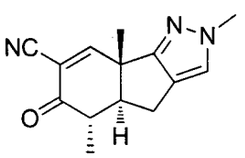
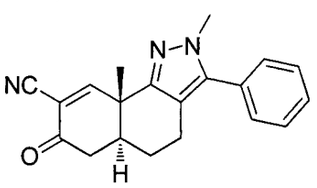
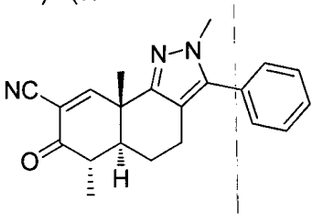
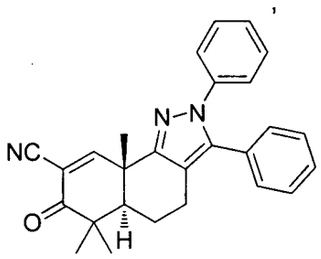
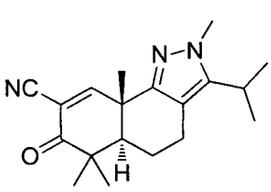
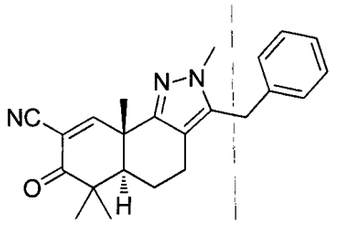
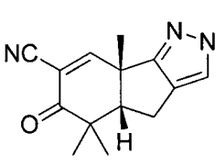
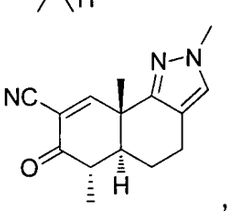
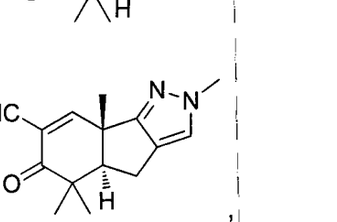
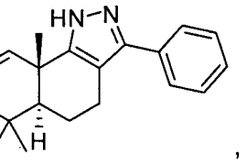
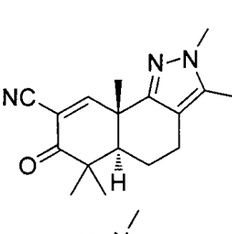
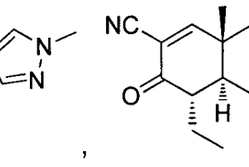
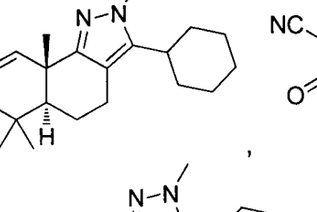
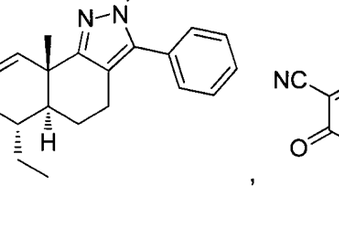
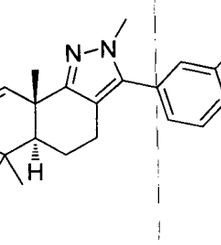
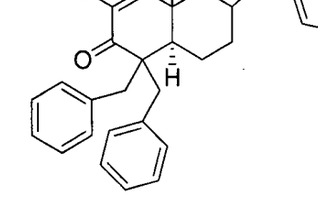
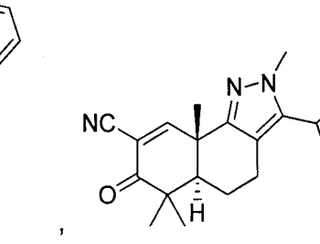
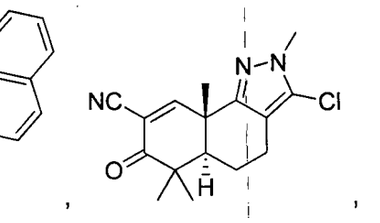
102. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-101, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono 5 tiene configuración R.

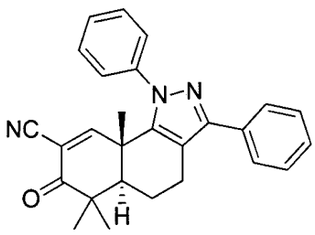
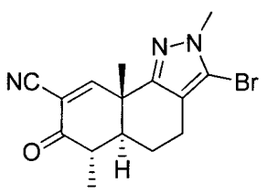
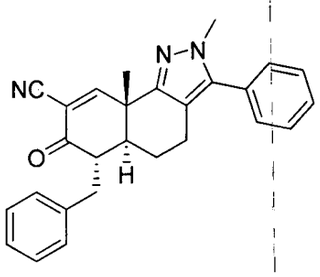
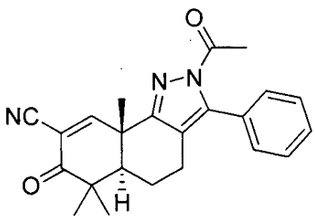
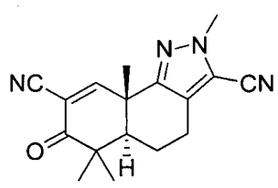
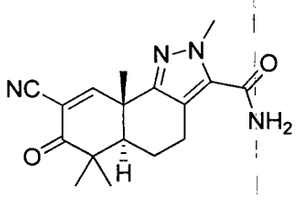
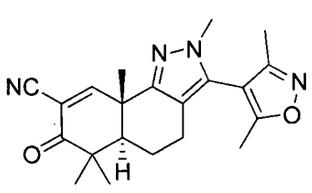
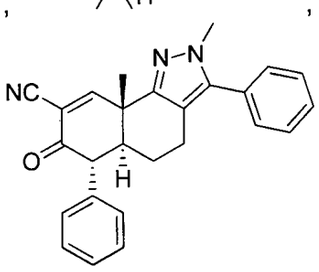
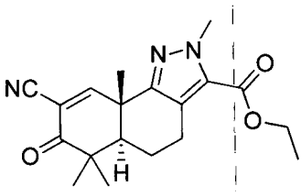
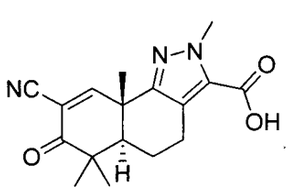
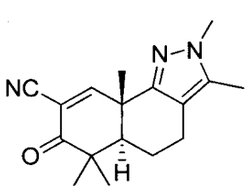
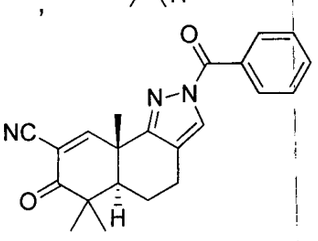
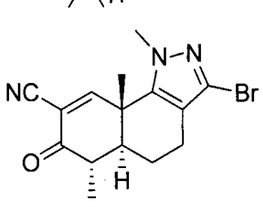
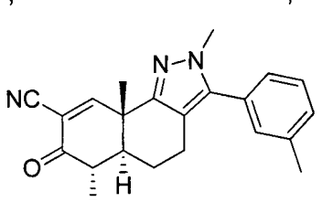
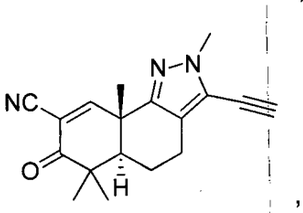
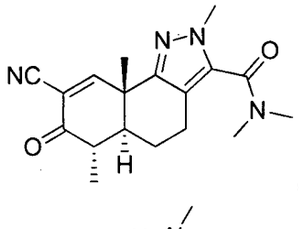
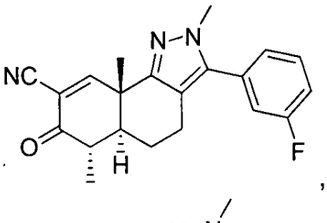
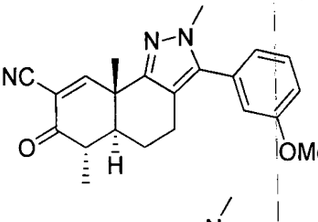
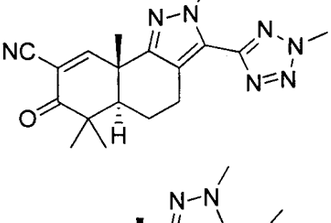
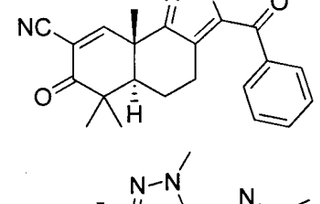
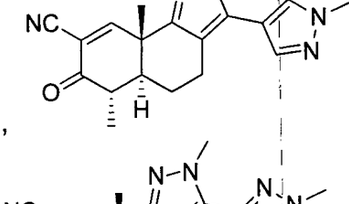
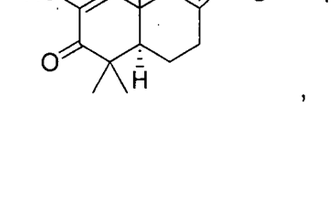
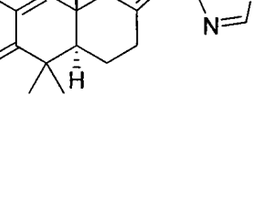
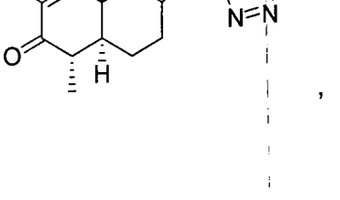
103. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-101,

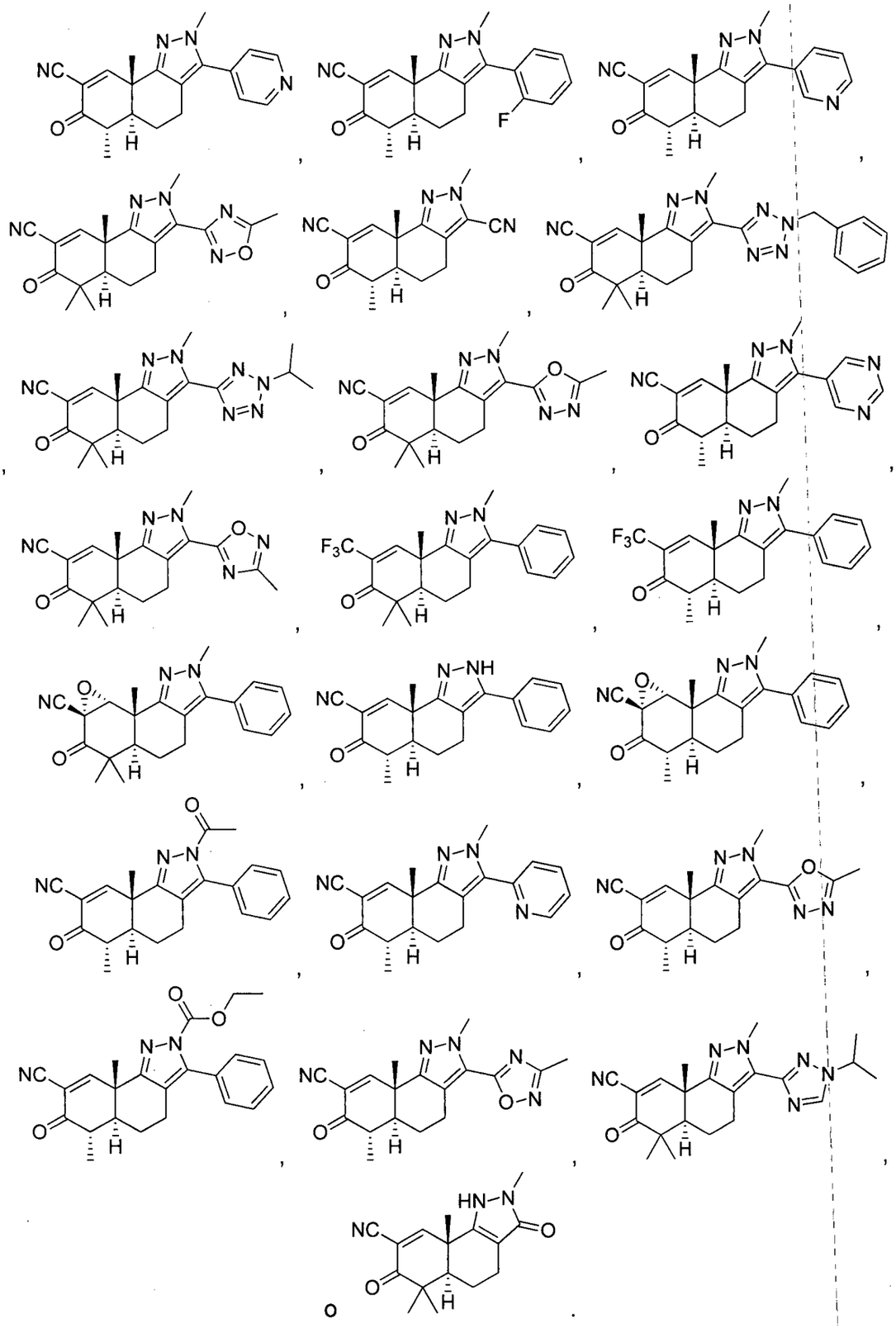
CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono 5 tiene configuración S.

104. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE además se define de la siguiente manera:

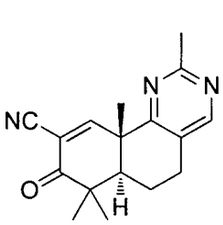
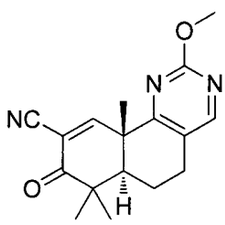
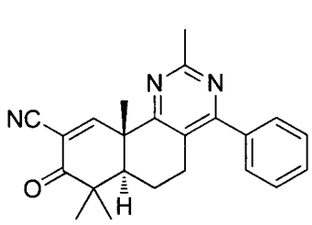
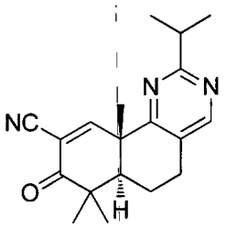
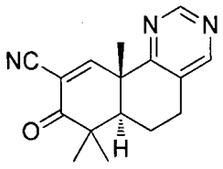
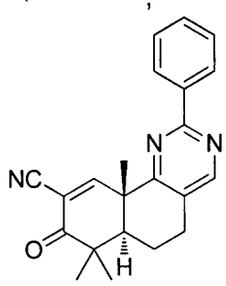
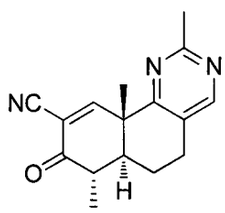
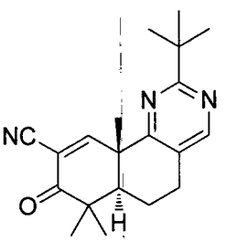
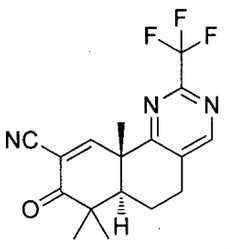
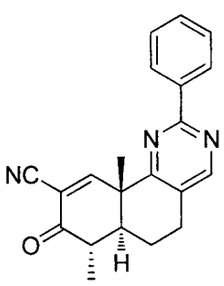
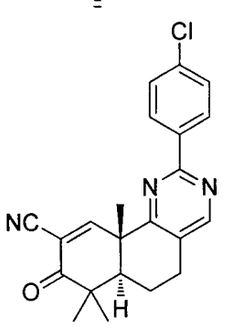
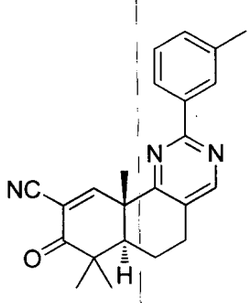
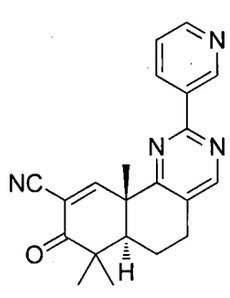
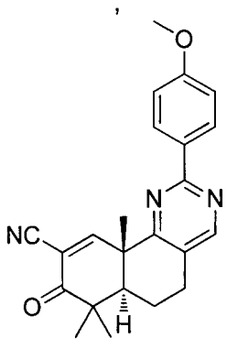
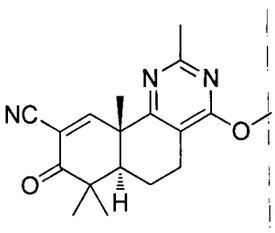
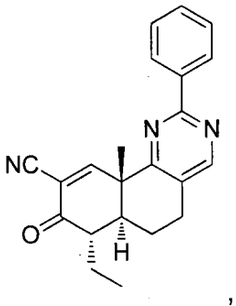
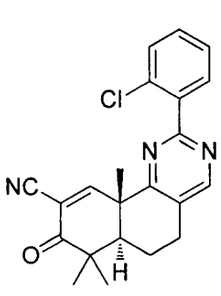
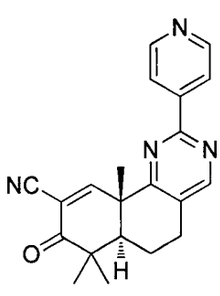
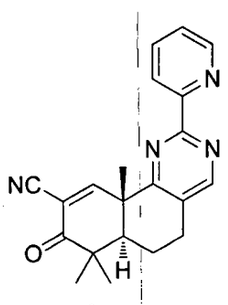
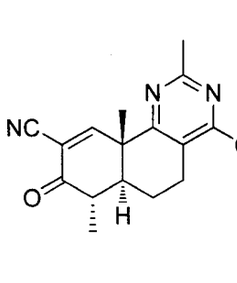
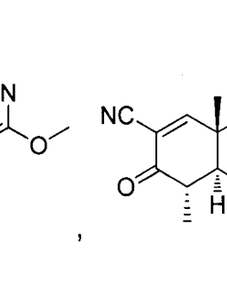
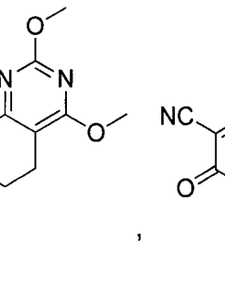
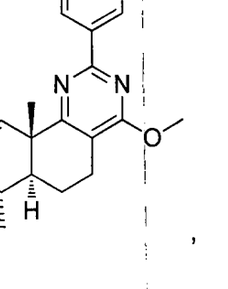




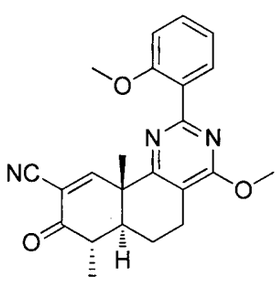
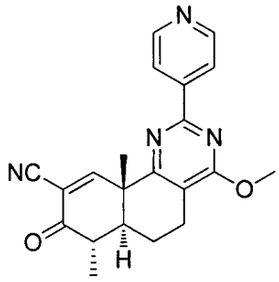
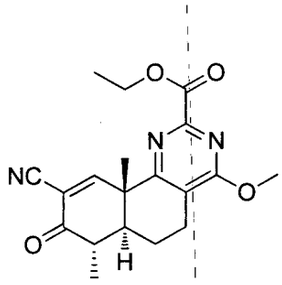
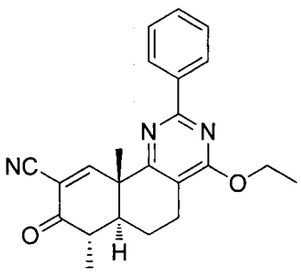
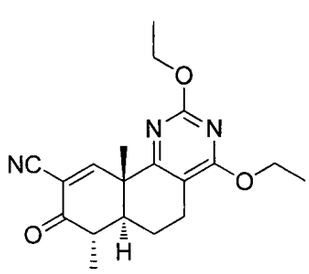
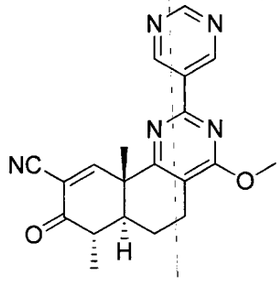
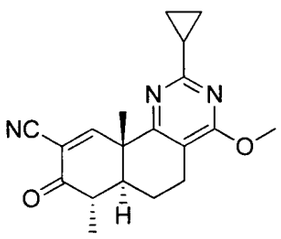
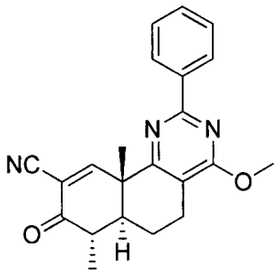
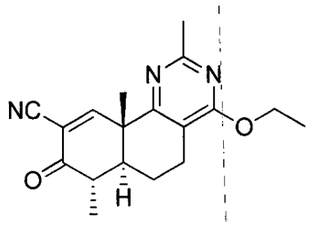
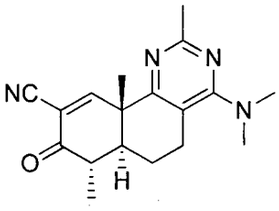
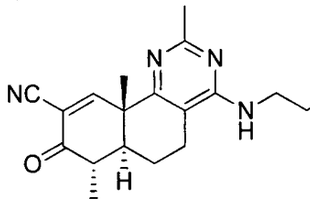
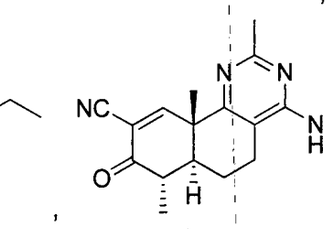
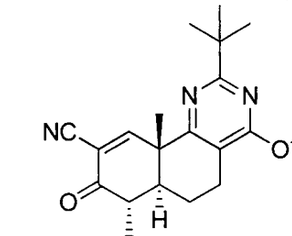
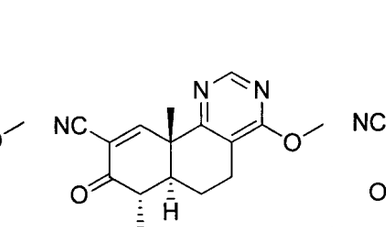
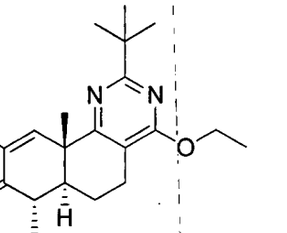
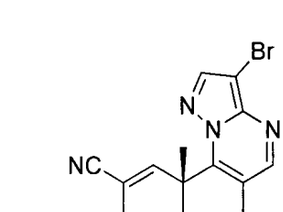
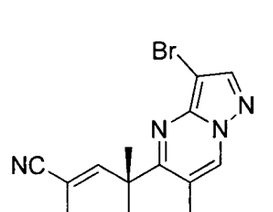
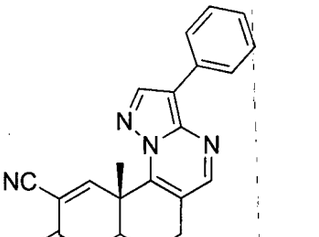
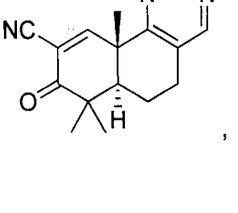
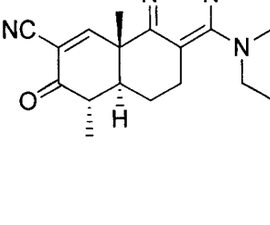
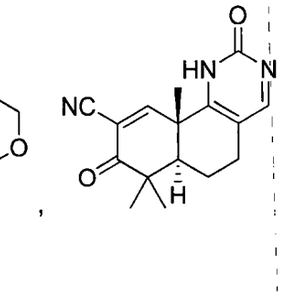
105. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE además se define de la siguiente manera:

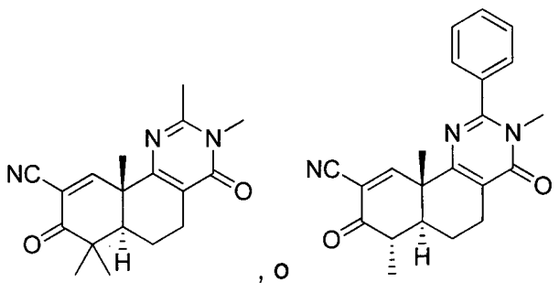

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

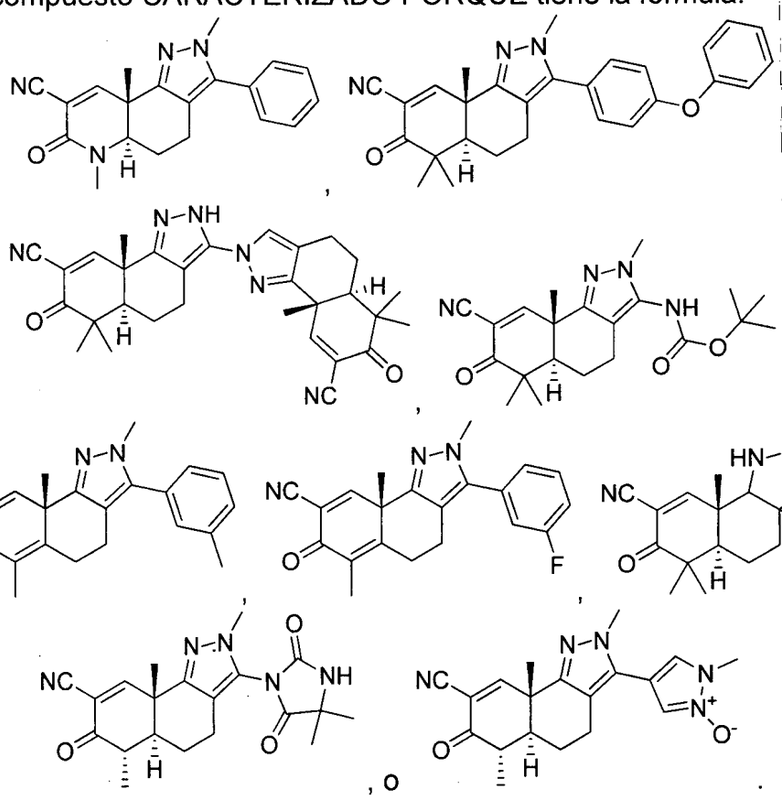
,



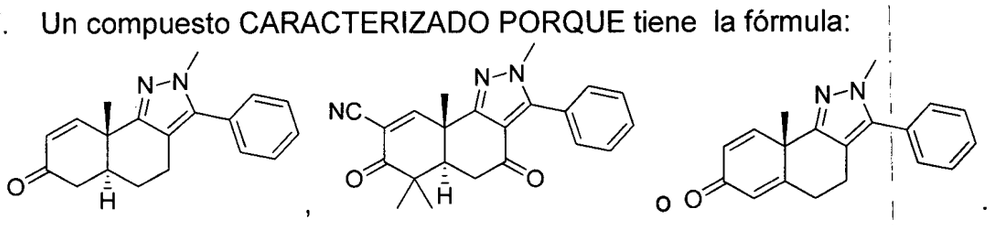
, o

106. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



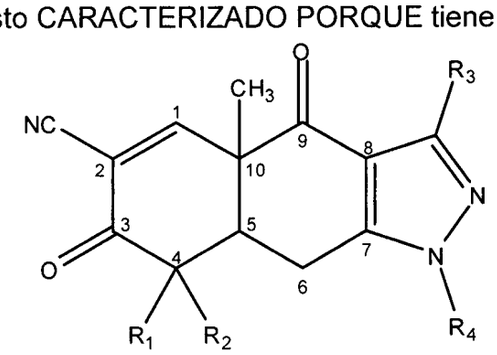
, o

107. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



o

108. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



(VII),

donde:

R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí:

hidrógeno, hidroxi o amino; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $arendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilaminodiilo_{(C\leq12)}$, $alquenilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es:

hidrógeno, hidroxi o amino, o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_4 es:

hidrógeno; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$ o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero del mismo.

109. El compuesto de la reivindicación 108, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 es $alquilo_{(C\leq8)}$ o $alquilo_{(C\leq8)}$ sustituido.

110. El compuesto de la reivindicación 109, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 son $alquilo_{(C\leq8)}$.

111. El compuesto de la reivindicación 110, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y

000414

R_2 son metilo.

112. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 108-111, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es hidrógeno.

113. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 108-112, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es $arilo_{(C\leq 8)}$ o $arilo_{(C\leq 8)}$ sustituido.

114. El compuesto de la reivindicación 113, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es $arilo_{(C\leq 8)}$.

115. El compuesto de la reivindicación 114, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es fenilo.

116. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 108-112, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es $alquilo_{(C\leq 6)}$ o $alquilo_{(C\leq 6)}$ sustituido.

117. El compuesto de la reivindicación 116, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es $alquilo_{(C\leq 6)}$.

118. El compuesto de la reivindicación 117, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es *t*-butilo.

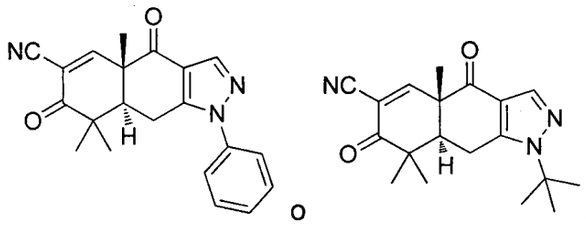
119. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 108-118, CARACTERIZADOS PORQUE el átomo de carbono 10 tiene configuración R.

120. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 108-118, CARACTERIZADOS PORQUE el átomo de carbono 10 tiene configuración S.

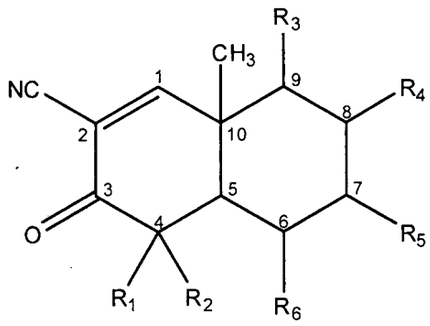
121. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 108-120, CARACTERIZADOS PORQUE el átomo de carbono 5 tiene configuración R.

122. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 108-120, CARACTERIZADOS PORQUE el átomo de carbono 5 tiene configuración S.

123. El compuesto de la reivindicación 108, CARACTERIZADO PORQUE además se define de la siguiente manera:



124. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene la fórmula:



(VIII),

donde:

R_1 y R_2 son en forma independiente entre sí:

hidrógeno, hidroxi o amino; o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $aralcoxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$, $amido_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 y R_2 se toman juntos y son $alcandiilo_{(C\leq12)}$, $alquendiilo_{(C\leq12)}$, $arendiilo_{(C\leq12)}$, $alcoxidiilo_{(C\leq12)}$, $alqueniloxidiilo_{(C\leq12)}$, $alquilaminodiilo_{(C\leq12)}$, $alquenilaminodiilo_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_3, R_4, R_5 y R_6 son en forma independiente entre sí:

hidrógeno, hidroxi o amino, o

$alquilo_{(C\leq12)}$, $alquenilo_{(C\leq12)}$, $alquinilo_{(C\leq12)}$, $arilo_{(C\leq12)}$, $aralquilo_{(C\leq12)}$, $heteroarilo_{(C\leq12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq12)}$, $acilo_{(C\leq12)}$, $alcoxi_{(C\leq12)}$, $ariloxi_{(C\leq12)}$, $heteroariloxi_{(C\leq12)}$, $aciloxi_{(C\leq12)}$, $alquilamino_{(C\leq12)}$, $dialquilamino_{(C\leq12)}$, $arilamino_{(C\leq12)}$, $aralquilamino_{(C\leq12)}$, $heteroarilamino_{(C\leq12)}$,

amido$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal aceptable farmacéuticamente o un tautómero del mismo.

125. El compuesto de la reivindicación 124, CARACTERIZADO PORQUE R_1 o R_2 es alquilo$_{(C\leq8)}$ o alquilo$_{(C\leq8)}$ sustituido.

126. El compuesto de la reivindicación 125, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 son alquilo$_{(C\leq8)}$.

127. El compuesto de la reivindicación 126, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 son metilo.

128. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 124-127, CARACTERIZADO PORQUE R_4, R_5 y R_6 son hidrógeno.

129. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 124-128, CARACTERIZADO PORQUE R_3 es hidroxi.

130. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 124-128, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es alcoxi$_{(C\leq6)}$ o alcoxi $_{(C\leq6)}$ sustituido.

131. El compuesto de la reivindicación 130, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es alcoxi $_{(C\leq6)}$ sustituido.

132. El compuesto de la reivindicación 131, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es metoximetoxi.

133. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 124-132, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono 10 tiene configuración R.

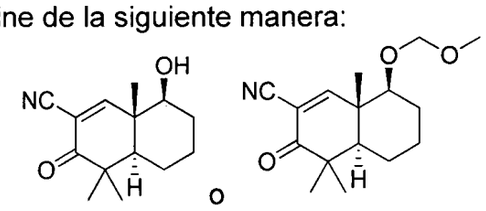
134. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 124-132, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono 10 tiene configuración S.

135. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 124-134, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono 5 tiene configuración R.

136. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 124-134, CARACTERIZADO PORQUE el átomo de carbono 5 tiene configuración S.

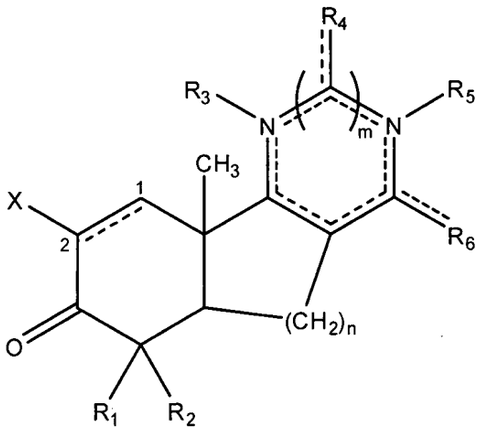
137. El compuesto de la reivindicación 124, CARACTERIZADO PORQUE

además se define de la siguiente manera:



138. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende:
   a) el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-137;
   b) un isómero óptico del compuesto, donde el isómero óptico es el enantiómero del compuesto; y
   c) un excipiente.
139. La composición farmacéutica de la reivindicación 138, CARACTERIZADA PORQUE la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de isómero óptico es aproximadamente 1:1.
140. La composición farmacéutica de la reivindicación 138, CARACTERIZADA PORQUE la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de isómero óptico es aproximadamente 5:1.
141. La composición farmacéutica de la reivindicación 138, CARACTERIZADA PORQUE la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de isómero óptico es aproximadamente 10:1.
142. La composición farmacéutica de la reivindicación 138, CARACTERIZADA PORQUE la relación de la cantidad del compuesto a la cantidad de isómero óptico es aproximadamente 20:1.

RESUMEN



(I),

Acá se divulgan nuevos antioxidantes moduladores de la inflamación, que incluyen los de la fórmula: (I), en donde las variables se definen en la presente. También se proveen composiciones farmacéuticas, conjuntos de elementos (kits) y artículos de fabricación que comprenden dichos compuestos. También se proveen métodos e intermediarios útiles para preparar los compuestos, y métodos para usar los compuestos y composiciones de la misma.

000418420

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ANDERSON, ERIC
BOLTON, GARY L.
CAPRATHE, BRADLEY
JIANG, XIN
LEE, CHITASE
ROARK, WILLIAM H.
VISNICK, MELEAN

<120> ENONAS TRICÍCLICAS DE PIRAZOLIL Y PIRIMIDINIL COMO ANTIOXIDANTES MODULADORES DE LA INFLAMACIÓN

<130> REAT.P0066WO

<140> DESCONOCIDO
<141> 2011-12-19

<150> 61/424,601
<151> 2010-12-17

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 26
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1
cagtcacagt gactcagcag aatctg 26

000420 421

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 June 2012 (21.06.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/083306 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 231/54 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/065897

(22) International Filing Date:
19 December 2011 (19.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/424,601 17 December 2010 (17.12.2010) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ANDERSON, Eric** [US/US]; 602 Nicholas Ct., Southlake, TX 76092 (US). **BOLTON, Gary, L.** [US/US]; 4800 Hillway Court, Ann Arbor, MI 48105 (US). **CAPRATHE, Bradley** [US/US]; 31480 Myrna, Livonia, MI 48154 (US). **JIANG, Xin** [CN/US]; 920 Mill Trail, Coppell, TX 75019 (US). **LEE, Chitase** [US/US]; 695 Skynob Court, Ann Arbor, MI 48105 (US). **ROARK, William, H.** [US/US]; 2810 Gladstone Ave., Ann Arbor, MI 48104 (US). **VISNICK, Melean** [US/US]; 330 E. Las Colinas Blvd. Unit 428, Irving, TX 75039 (US).

(74) Agent: **VOGES, Mark, H.**; Fulbright & Jaworski L.L.P., 600 Congress Ave., Suite 2400, Austin, TX 78701 (US).

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

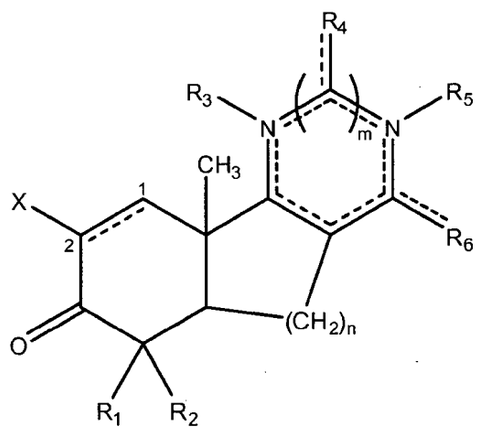
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,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

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(54) Title: PYRAZOLYL AND PYRIMIDINYL TRICYCLIC ENONES AS ANTIOXIDANT INFLAMMATION MODULATORS



(I)

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

WO 2012/083306 A2

000422

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0063541

Bogotá D.C., Junio 27 de 2013 - 11:43:41

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559956051	27/06/2013	74.410.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-167243- -00000-0000
Fecha: 2013-07-15 14:44:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 423

000423

423

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0070018

Bogotá D.C., Julio 15 de 2013 - 09:26:40

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643 R

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	999999999	63451	27/06/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63452	27/06/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63453	27/06/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63454	27/06/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63537	27/06/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63538	27/06/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63539	27/06/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	63540	27/06/2013		500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
132	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	3.960.000.00
				$3.960.000.00

SON: **TRES MILLONES NOVECIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-******-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-167243- -00000-0000
Fecha: 2013-07-15 14:44:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 423 424

C00423
424

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-167243- -00000-0000

Fecha: 2013-07-15 14:44:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~423~~ 424

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DI

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

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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

Completa ☐ Incompleta ☐