COMPUESTOS DE PIRAZOL E IMIDAZOL PARA LA INHIBICIÓN DE IL-17 Y RORgamma

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/685,742, presentada el 15 de junio de 2018 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/687,602, presentada el 20 de junio de 2018, el contenido completo de ambas se incorpora en la presente como referencia.

I. CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere en general a los campos de la biología y la medicina. Más particularmente, se refiere a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como las asociadas con el receptor huérfano γ (RORγ) relacionado con RAR y el exceso de producción de IL-17.

II. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las enfermedades inflamatorias, en particular las enfermedades autoinmunes, tal como la artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y esclerosis múltiple, suelen tener efectos adversos graves y a largo plazo sobre el bienestar físico y la calidad de vida. En muchos pacientes, estas enfermedades causan una discapacidad significativa y, en algunos casos (*por ejemplo*, Lupus y esclerosis múltiple) pueden poner en peligro la vida. Los avances recientes en las opciones terapéuticas, tal como el desarrollo de anticuerpos terapéuticos contra el factor de necrosis tumoral (TNF), han mejorado los resultados y la calidad de vida de muchos pacientes. Sin embargo, números significativos de pacientes no logran un alivio adecuado de los síntomas de estas terapias o no pueden tolerarlos. Incluso en los pacientes que responden, los efectos secundarios pueden ser importantes y pueden poner en peligro la vida debido a la inmunosupresión u otras complicaciones.

Investigaciones recientes sobre la inflamación crónica y la autoinmunidad han revelado un papel importante desempeñado una subpoblación de linfocitos T conocida como células Th17. Estas células producen la citocina inflamatoria interleucina 17 (IL-17). Se han reportado niveles excesivos de IL-17 en una variedad de enfermedades autoinmunes incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, vitíligo, síndrome de Sjögren y espondilitis anquilosante (Miossec and Kolls, 2012; Yang *et al.*, 2014; Gaffen *et al.*, 2014). La evidencia sugiere que la IL-17 también desempeña un papel importante en la patología de vasculitis, aterosclerosis y enfermedades pulmonares inflamatorias, tales como la fibrosis quística y trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD). La IL-17 también está implicada en la fisiopatología de la epilepsia y enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y ALS. Se han reportado niveles elevados de células IL-17 o Th17 en

pacientes con afecciones psiquiátricas y neuropsiquiátricas incluyendo esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, depresión mayor y autismo. Las elevaciones de IL-17 se han implicado en otras afecciones que involucran señales inflamatorias desreguladas, incluyendo obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad del hígado graso.

Aunque las células Th17 no son la única fuente de IL-17, se ha reportado que estas células son una fuente principal de esta citocina en los tejidos que sufren daños por enfermedades autoinmunes, tales como las articulaciones artríticas. Y se ha reportado que niveles elevados de IL-17 promueven la degradación tisular, *por ejemplo*, al estimular la producción de metaloproteinasas de matriz, que es una fuente de daño al tejido conectivo y al cartílago, y aumentar la expresión del receptor activador del ligando NF-κB (RANKL), que estimula la actividad de los osteoclastos y promueve el daño óseo.

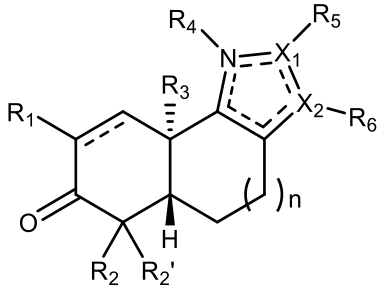
La actividad inapropiada de las células Th17, incluyendo la sobreproducción de IL-17, también se ha implicado en las patologías asociadas con ciertas infecciones víricas y parasitarias. Por ejemplo, la IL-17 se ha implicado en el desarrollo de neuroinflamación grave asociada con la infección por *Toxoplasma gondii* y una myaor gravedad de las lesiones asociadas con la infección por *Leishmania*. En estos y otros casos, la IL-17 parece desempeñar un papel en la perpetuación de la infección, promoviendo una respuesta inflamatoria excesiva e inhibiendo la eliminación del agente infeccioso (Waite and Skokos, 2011). Por consiguiente, las terapias que previenen o inhiben la producción excesiva de IL-17, o reducen los niveles circulantes de IL-17, tendrían un potencial significativo en una amplia gama de enfermedades o trastornos, incluyendo aquellos con componentes inflamatorios y relacionados con la autoinmunidad.

Tanto la diferenciación de las células Th17 como su producción de IL-17 están reguladas en un grado significativo por el receptor huérfano de retinoides RORγt, un miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares. La expresión de RORγt es común a todos los tipos de células Th17 y desempeña un papel importante en su diferenciación, así como en su actividad. RORγ también regula la producción de IL-17 en otros tipos de células, incluyendo las células T gamma delta, las células linfoides innatas y las células inductoras de tejido linfoide (Bronner *et al.*, 2017). Se ha demostrado que la inhibición de la actividad de RORγt da como resultado una expresión reducida de IL-17. Como tal, la identificación de inhibidores de moléculas pequeñas de RORγt es de gran interés.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente descripción proporciona nuevos compuestos, incluyendo derivados de pirazol e imidazol con propiedades antiinflamatorias y/o antioxidantes, composiciones farmacéuticas

de los mismos, métodos para su manufactura, y métodos para su uso. En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



(I),

en donde:

n es 0, 1, o 2;

R_1 es ciano, fluoro, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, en donde:

R_a es hidroxi o amino; o

$alcoxi_{(C\leq 6)}$, $alquilamino_{(C\leq 6)}$, $dialquilamino_{(C\leq 6)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 y R_2' son cada uno independientemente hidrógeno; o

$alquilo_{(C\leq 12)}$, $cicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $alquenilo_{(C\leq 12)}$, $alquinilo_{(C\leq 12)}$, $arilo_{(C\leq 18)}$, $aralquilo_{(C\leq 18)}$, $heteroarilo_{(C\leq 18)}$, $heteroaralquilo_{(C\leq 18)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

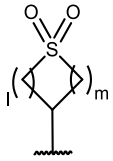
R_2 y R_2' se toman juntos y son $alcanodiilo_{(C\leq 8)}$, $alquenodiilo_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es $alquilo_{(C\leq 12)}$, $alquenilo_{(C\leq 12)}$, $arilo_{(C\leq 12)}$, $aralquilo_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes o son hidrógeno; o

$alquilo_{(C\leq 12)}$, $cicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $arilo_{(C\leq 12)}$, $aralquilo_{(C\leq 12)}$, $heteroarilo_{(C\leq 12)}$, $heteroaralquilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$alquilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$arilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$heteroarilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$heterocicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$cicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$alquilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$arilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$heteroarilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$heterocicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$cicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $-heterocicloalcanodiilo_{(C\leq 12)}$-$arilo_{(C\leq 12)}$, $-heterocicloalcanodiilo_{(C\leq 12)}$-$heteroarilo_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3;

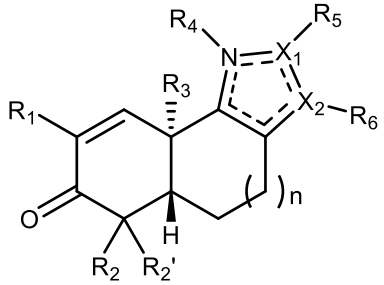
R_6 está ausente, es hidrógeno, o amino; o

alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

X_1 y X_2 son cada uno independientemente C o N, siempre que X_2 sea C cuando R_6 es amino, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, o diarilamino$_{(C\leq12)}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



(II),

en donde:

n es 0, 1, o 2;

R_1 es ciano, fluoro, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, en donde

R_a es hidroxi o amino; o

alcoxi$_{(C\leq6)}$, alquilamino$_{(C\leq6)}$, dialquilamino$_{(C\leq6)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 y R_2' son cada uno independientemente hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

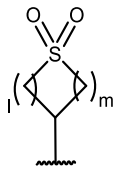
R_2 y R_2' se toman juntos y son alcanodiilo$_{(C\leq 8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es alquilo$_{(C\leq 12)}$, alquenilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, aralquilo$_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes o son hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq 12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 12)}$, aralquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq 12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq 12)}$-alquilo$_{(C\leq 12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq 12)}$-arilo$_{(C\leq 12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq 12)}$-heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq 12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq 12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq 12)}$-alquilo$_{(C\leq 12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq 12)}$-arilo$_{(C\leq 12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq 12)}$-heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq 12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq 12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq 12)}$-arilo$_{(C\leq 12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq 12)}$-heteroarilo$_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3;

R_6 está ausente, es hidrógeno, o amino; o

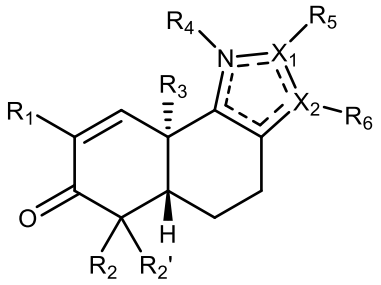
alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq 12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, diarilamino$_{(C\leq 12)}$, alquilo$_{(C\leq 12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq 12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq 18)}$-aralcoxi$_{(C\leq 18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, arilo$_{(C\leq 18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq 12)}$-alquilo$_{(C\leq 12)}$, aralquilo$_{(C\leq 18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq 18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroarilo$_{(C\leq 18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq 12)}$-alquilo$_{(C\leq 12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq 18)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxi$_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

y

X_1 y X_2 son cada uno independientemente C o N siempre que X_2 sea C cuando R_6 es amino, alquilamino$_{(C\leq 12)}$, dialquilamino$_{(C\leq 12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq 12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq 12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq 12)}$, arilamino$_{(C\leq 12)}$, o diarilamino$_{(C\leq 12)}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



(III),

en donde:

R_1 es ciano, fluoro, $-CF_3$, o $-C(O)R_a$, en donde

R_a es hidroxi o amino; o

$alcoxi_{(C\leq 6)}$, $alquilamino_{(C\leq 6)}$, $dialquilamino_{(C\leq 6)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 y R_2' son cada uno independientemente hidrógeno; o

$alquilo_{(C\leq 12)}$, $cicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $alquenilo_{(C\leq 12)}$, $alquinilo_{(C\leq 12)}$, $arilo_{(C\leq 18)}$, $aralquilo_{(C\leq 18)}$, $heteroarilo_{(C\leq 18)}$, $heteroaralquilo_{(C\leq 18)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

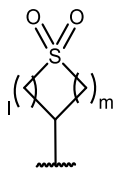
R_2 y R_2' se toman juntos y son $alcanodiilo_{(C\leq 8)}$, $alquenodiilo_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_3 es $alquilo_{(C\leq 12)}$, $alquenilo_{(C\leq 12)}$, $arilo_{(C\leq 12)}$, $aralquilo_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes o son hidrógeno; o

$alquilo_{(C\leq 12)}$, $cicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $heterocicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $arilo_{(C\leq 12)}$, $aralquilo_{(C\leq 12)}$, $heteroarilo_{(C\leq 12)}$, $heteroaralquilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$alquilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$arilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$heteroarilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$heterocicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $-arenodiilo_{(C\leq 12)}$-$cicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$alquilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$arilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$heteroarilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$heterocicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $-heteroarenodiilo_{(C\leq 12)}$-$cicloalquilo_{(C\leq 12)}$, $-heterocicloalcanodiilo_{(C\leq 12)}$-$arilo_{(C\leq 12)}$, $-heterocicloalcanodiilo_{(C\leq 12)}$-$heteroarilo_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3;

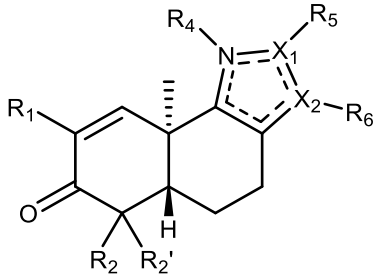
R_6 está ausente, es hidrógeno, o amino; o

alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

X_1 y X_2 son cada uno independientemente C o N, siempre que X_2 sea C cuando R_6 es amino, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, o diarilamino$_{(C\leq12)}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



(IV),

en donde:

R_1 es ciano, fluoro, -CF_3, o -$C(O)R_a$, en donde

R_a es hidroxi o amino; o

alcoxi$_{(C\leq6)}$, alquilamino$_{(C\leq6)}$, dialquilamino$_{(C\leq6)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 y R_2' son cada uno independientemente hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

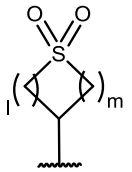
R_2 y R_2' se toman juntos y son alcanodiilo$_{(C\leq8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes o son hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -

arenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



en donde:

l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3;

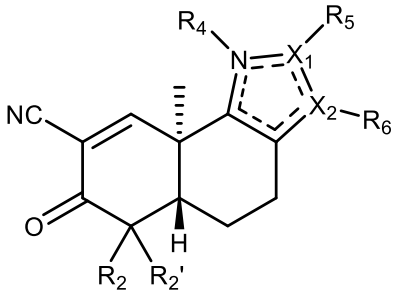
R_6 está ausente, es hidrógeno, o amino; o

alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

X_1 y X_2 son cada uno independientemente C o N, siempre que X_2 sea C cuando R_6 es amino, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, o diarilamino$_{(C\leq12)}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



(V),

en donde:

R_2 y R_2' son cada uno independientemente hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$,

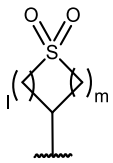
heteroarilo$_{(C\leq18)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_2 y R_2' se toman juntos y son alcanodiilo$_{(C\leq8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes o son hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3;

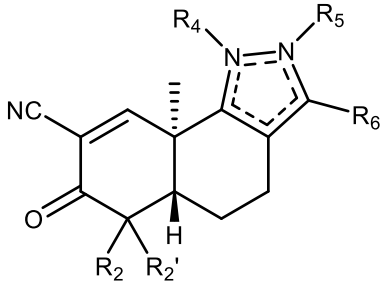
R_6 está ausente, es hidrógeno, o amino; o

alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

X_1 y X_2 son cada uno independientemente C o N, siempre que X_2 sea C cuando R_6 es amino, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, o diarilamino$_{(C\leq12)}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



(VI),

en donde:

R_2 y R_2' son cada uno independientemente hidrógeno; o

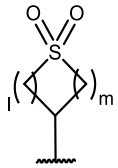
alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_2 y R_2' se toman juntos y son alcanodiilo$_{(C\leq8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes, son hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3;

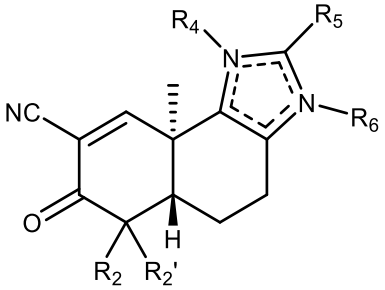
R_6 está ausente, es hidrógeno; o

alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-

alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



(VII),

en donde:

R_2 y R_2' son cada uno independientemente hidrógeno; o

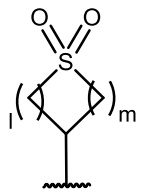
alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, alquenilo$_{(C\leq12)}$, alquinilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_2 y R_2' se toman juntos y son alcanodiilo$_{(C\leq8)}$, alquenodiilo$_{(C\leq8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes, son hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



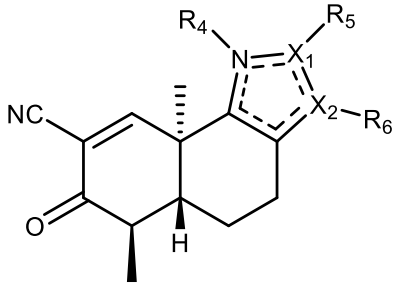
en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3; y

R_6 está ausente, es hidrógeno; o

alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; en donde:

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



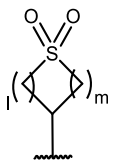
(VIII),

en donde:

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes, son hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3; y

R_6 está ausente, es hidrógeno; o

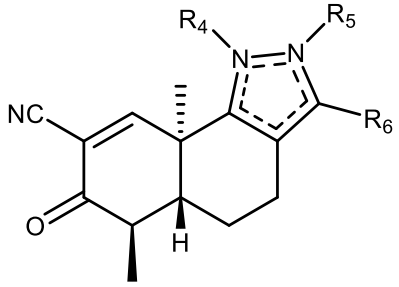
alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$,

alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

X_1 y X_2 son cada uno independientemente C o N, siempre que X_2 sea C cuando R_6 es amino, alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, o diarilamino$_{(C\leq12)}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



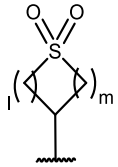
(IX),

en donde:

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes, son hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



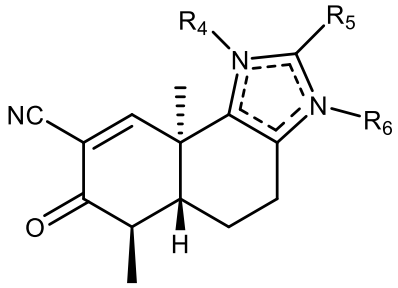
en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3; y

R_6 está ausente, es hidrógeno; o

alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; en donde:

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:



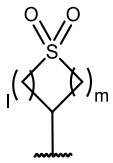
(X),

en donde:

R_4 y R_5 están cada uno independientemente ausentes, son hidrógeno; o

alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-arilo$_{(C\leq12)}$, -heterocicloalcanodiilo$_{(C\leq12)}$-heteroarilo$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

un grupo de la fórmula:



en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3; y

R_6 está ausente, es hidrógeno; o

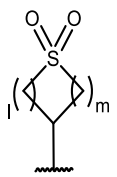
alquilamino$_{(C\leq12)}$, dialquilamino$_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino$_{(C\leq12)}$, alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$, arilamino$_{(C\leq12)}$, diarilamino$_{(C\leq12)}$, alquilo$_{(C\leq12)}$, cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq12)}$-cicloalquilo$_{(C\leq12)}$, -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$, heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, arilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, aralquilo$_{(C\leq18)}$, -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$, heteroarilo$_{(C\leq18)}$, -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-alquilo$_{(C\leq12)}$, heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$, acilo$_{(C\leq12)}$, alcoxi$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, X_1 y X_2 ambos son N. En otras modalidades, X_1 y X_2 ambos no son N. En otras modalidades, ya sea X_1 o X_2 es N. En algunas modalidades, X_1 es N. En algunas modalidades, X_2 es N.

En algunas modalidades, R_3 es alquilo$_{(C\leq12)}$ o alquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_3 es alquilo$_{(C\leq12)}$ tal como metilo. En algunas modalidades, R_1 es ciano. En otras modalidades, R_1 es -C(O)R_a. En algunas modalidades, R_a es alcoxi$_{(C\leq6)}$ tal como metoxi. En otras modalidades, R_a es amino.

En algunas modalidades, R_2' es hidrógeno. En algunas modalidades, R_2 es hidrógeno. En otras modalidades, R_2' y R_2 ambos son hidrógeno. En otras modalidades, R_2 es alquilo$_{(C\leq12)}$ o alquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_2 es alquilo$_{(C\leq12)}$ tal como metilo. En algunas modalidades, R_4 está ausente. En otras modalidades, R_4 es hidrógeno. En otras modalidades, R_4 es alquilo$_{(C\leq12)}$ o alquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_4 es alquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido tal como 2,2,2-trifluoroetilo. En otras modalidades, R_4 es cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_4 es cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como ciclohexilo. En otras modalidades, R_4 es heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_4 es heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo o 1,1-dióxidotetrahidrotiofen-3-ilo. En otras modalidades, R_4 es:



en donde l y m son cada uno 0, 1, 2, o 3. En algunas modalidades, l es 1 o 2. En algunas modalidades, m es 1 o 2.

En otras modalidades, R_4 es arilo$_{(C\leq18)}$ o arilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_4 es arilo$_{(C\leq18)}$ tal como fenilo, *o*-tolilo, *p*-tolilo, [1,1′-bifenil]-4-ilo, 4-isopropilfenilo,

naftalen-1-ilo, 4′-metil-[1,1′-bifenil]-4-ilo, o 2′-metil-[1,1′-bifenil]-4-ilo. En otras modalidades, R_4 es arilo$_{(C\leq18)}$ sustituido tal como 4-(trifluorometil)fenilo, 4-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 4-carboxifenilo, 4′-metoxi-[1,1′-bifenil]-4-ilo, 4′-(dimetilamino)-[1,1′-bifenil]-4-ilo, 2′-fluoro-[1,1′-bifenil]-4-ilo, 3′-fluoro-[1,1′-bifenil]-4-ilo, 2′-(hidroximetil)-[1,1′-bifenil]-4-ilo, 3′-(hidroximetil)-[1,1′-bifenil]-4-ilo, 4′-(hidroximetil)-[1,1′-bifenil]-4-ilo, o 5-(3-(hidroximetil)fenilo. En otras modalidades, R_4 es aralquilo$_{(C\leq18)}$ o aralquilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_4 es aralquilo$_{(C\leq18)}$ tal como bencilo. En otras modalidades, R_4 es -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_4 es -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como 4-morfolinofenilo. En otras modalidades, R_4 es heteroarilo$_{(C\leq18)}$ o heteroarilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_4 es heteroarilo$_{(C\leq18)}$ tal como piridin-4-ilo, quinolin-4-ilo, 5-metilpirindin-2-ilo, 6-metilpirindin-3-ilo, (piridin-3-il)fenilo, (piridin-4-il)fenilo, 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenilo, 4-(pirimidin-4-il)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(piridin-4-il)fenilo, 5-fenilopiridin-2-ilo, [3,3′-bipiridin]-6-ilo, 5-ciclopropilopiridin-2-ilo, 6-fenilopiridin-3-ilo, 4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilo, 1-fenilopiperidin-4-ilo, 4-fenilooxazol-2-ilo, 4-(6-metilpiridazin-4-il)fenilo, 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo, 4-(piridazin-3-il)fenilo, 4-(5-metilpiridazin-3-il)fenilo, 1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilo, o benzo[*d*]tiazol-2-ilo. En otras modalidades, R_4 es heteroarilo$_{(C\leq18)}$ sustituido tal como 2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenilo, 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 5-(3-fluorofenil)piridin-2-ilo, 5-(4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 4-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)fenilo, 4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenilo, 5-(trifluorometil)benzo[*d*]oxazol-2-ilo, 6-clorobenzo[*d*]tiazol-2-ilo, o 4-(5-fluoropiridin-3-il)fenilo.

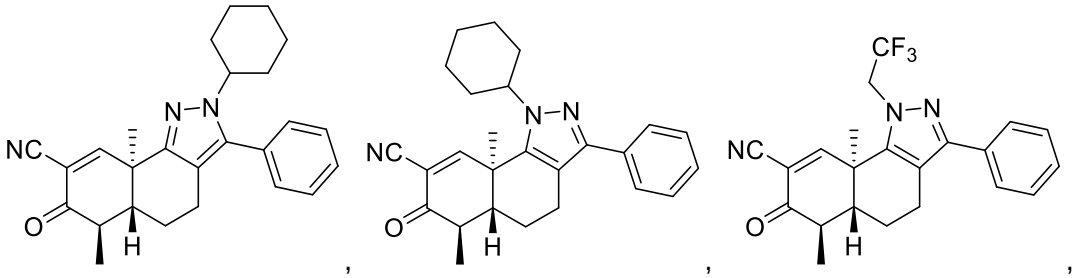
En algunas modalidades, R_5 es hidrógeno. En otras modalidades, R_5 es alquilo$_{(C\leq12)}$ o alquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_5 es alquilo$_{(C\leq12)}$ tal como metilo. En otras modalidades, R_5 es cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_5 es cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como ciclohexilo. En otras modalidades, R_5 es heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_5 es heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo. En otras modalidades, R_5 es arilo$_{(C\leq18)}$ o arilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_5 es arilo$_{(C\leq18)}$ tal como fenilo, *o*-tolilo, *p*-tolilo, [1,1′-bifenil]-4-ilo, 4-isopropilfenilo, naftalen-1-ilo, [1,1′-bifenil]-3-ilo, o 3-isopropilfenilo. En otras modalidades, R_5 es arilo$_{(C\leq18)}$ sustituido tal como 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 4-(dimetilamino)fenilo. En otras modalidades, R_5 es aralquilo$_{(C\leq18)}$ o aralquilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_5 es aralquilo$_{(C\leq18)}$ tal como bencilo. En otras modalidades,

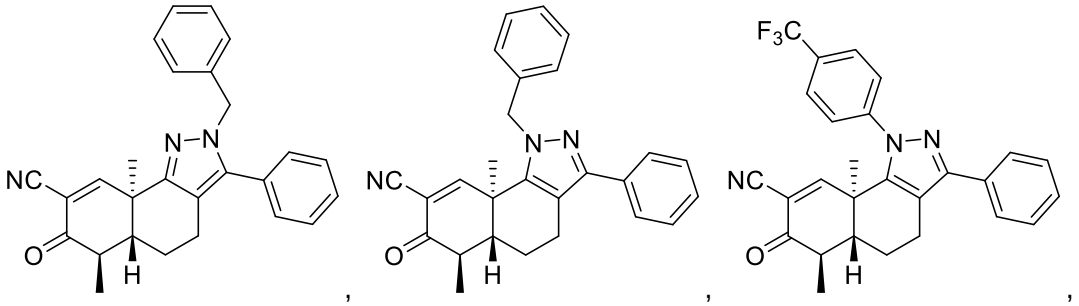
R_5 es -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_5 es -arenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como 3-morfolinofenilo. En otras modalidades, R_5 es heteroarilo$_{(C\leq18)}$ o heteroarilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_5 es heteroarilo$_{(C\leq18)}$ tal como piridin-4-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-5-ilo, 3-(piridin-4-il)fenilo, 3-(pirimidin-5-il)fenilo, 2-isopropilopirimidin-5-ilo, 6-ciclopropilopiridin-3-ilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenilo, 3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenilo, o 2-ciclopropilopiridin-4-ilo. En otras modalidades, R_5 es heteroarilo$_{(C\leq18)}$ sustituido tal como 2-(trifluorometil)piridin-4-ilo o 3-(5-fluoropiridin-3-il)fenilo. En otras modalidades, R_5 es -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_5 es -heteroarenodiilo$_{(C\leq12)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como 2-morfolinopiridin-4-ilo.

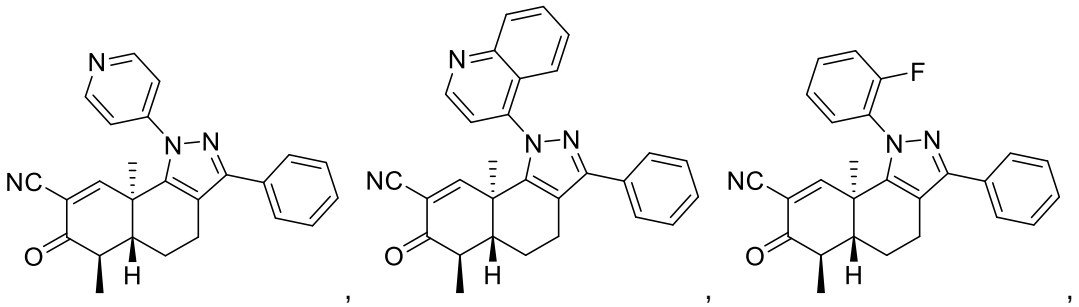
En algunas modalidades, R_6 es hidrógeno. En otras modalidades, R_6 es amino. En otras modalidades, R_6 es alquilamino$_{(C\leq12)}$ o alquilamino$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es alquilamino$_{(C\leq12)}$ tal como metilamino. En otras modalidades, R_6 es cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$ o cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es cicloalquilamino$_{(C\leq12)}$ tal como ciclobutilamino. En otras modalidades, R_6 es alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$ o alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es alquil(cicloalquil)amino$_{(C\leq12)}$ tal como metil(ciclobutil)amino. En otras modalidades, R_6 es arilamino$_{(C\leq12)}$ o arilamino$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es arilamino$_{(C\leq12)}$ tal como fenilamino. En otras modalidades, R_6 es alquilo$_{(C\leq12)}$ o alquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es alquilo$_{(C\leq12)}$ tal como metilo. En otras modalidades, R_6 es alquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido tal como 2-hidroxietilo o 2-metoxietilo. En otras modalidades, R_6 es acilo$_{(C\leq6)}$ o acilo$_{(C\leq6)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es acilo$_{(C\leq6)}$ tal como -C(O)CH_3. En otras modalidades, R_6 es cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es cicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como ciclopropilo o ciclohexilo. En otras modalidades, R_6 es -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-cicloalquilo$_{(C\leq18)}$ o -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-cicloalquilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-cicloalquilo$_{(C\leq18)}$ tal como ciclobutilometilo. En otras modalidades, R_6 es arilo$_{(C\leq18)}$ o arilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es arilo$_{(C\leq18)}$ tal como fenilo, *o*-tolilo, *p*-tolilo, o 3-isopropilfenilo. En otras modalidades, R_6 es arilo$_{(C\leq18)}$ sustituido tal como 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-(hidroximetil)fenilo, 3-fluorofenilo, o 4-(fluorometil)fenilo. En otras modalidades, R_6 es aralquilo$_{(C\leq18)}$ o aralquilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es aralquilo$_{(C\leq18)}$ tal como bencilo. En otras modalidades, R_6 es aralquilo$_{(C\leq18)}$ sustituido tal como 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, o 4-clorobencilo. En otras modalidades, R_6 es -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ o -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es -arenodiilo$_{(C\leq18)}$-heterocicloalquilo$_{(C\leq12)}$ tal como 4-morfolinofenilo. En otras modalidades, R_6 es

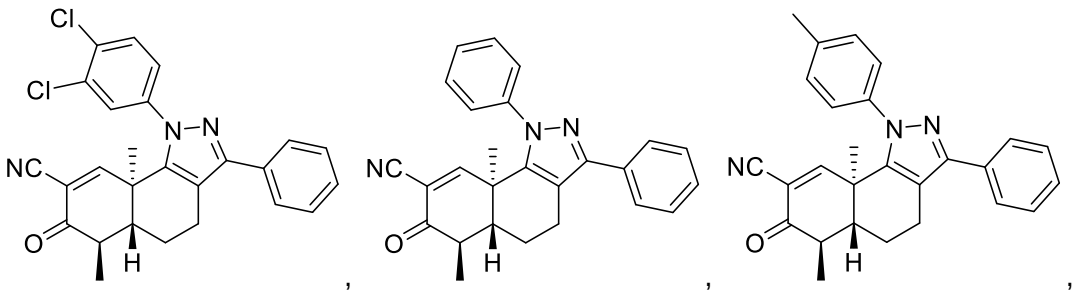
heteroarilo$_{(C\leq18)}$ o heteroarilo$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es heteroarilo$_{(C\leq18)}$ tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, piridin-2-ilmetilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, o 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo. En otras modalidades, R_6 es heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$ o heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$. En algunas modalidades, R_6 es heteroaralquilo$_{(C\leq18)}$ tal como 2-piridinilmetilo o 4-piridinilmetilo. En otras modalidades, R_6 es -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$ o -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$ sustituido. En algunas modalidades, R_6 es -alcanodiilo$_{(C\leq18)}$-aralcoxi$_{(C\leq18)}$ tal como 2-(benciloxi)etilo.

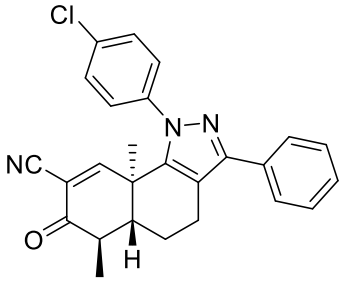
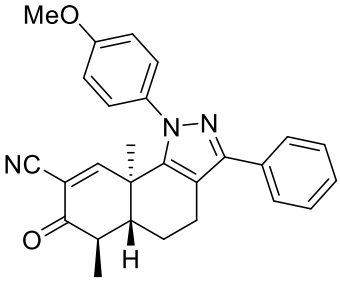
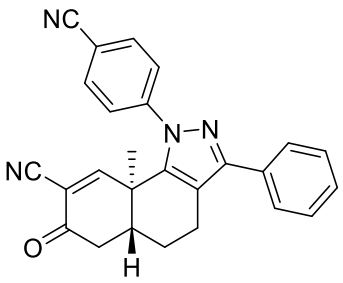
En algunas modalidades, los compuestos se definen adicionalmente como:

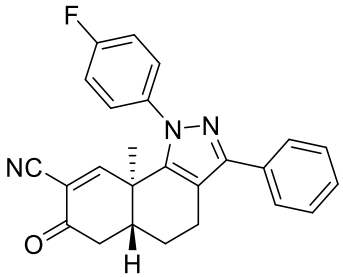
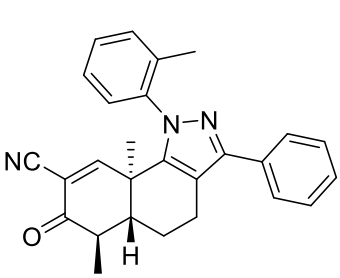
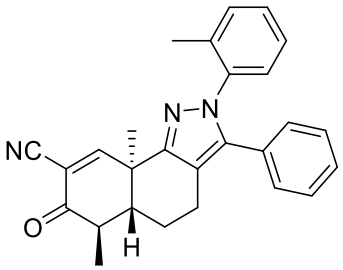


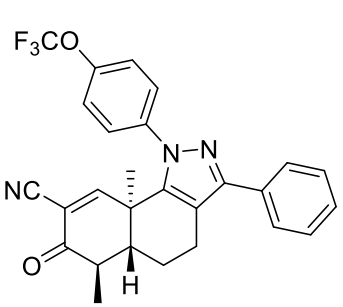
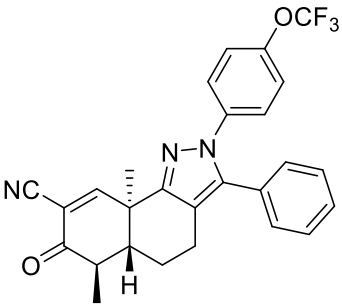
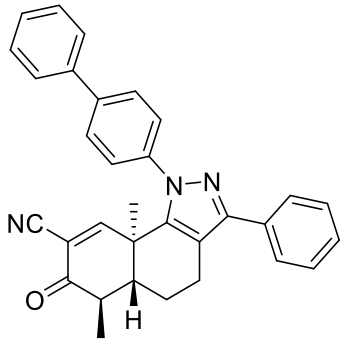


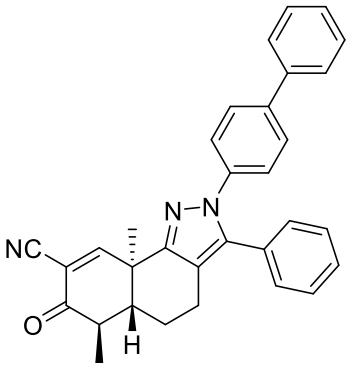
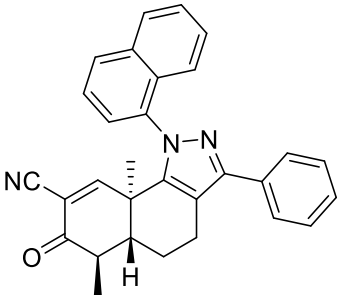
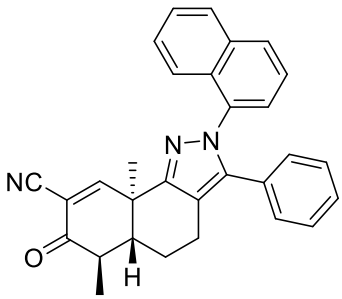


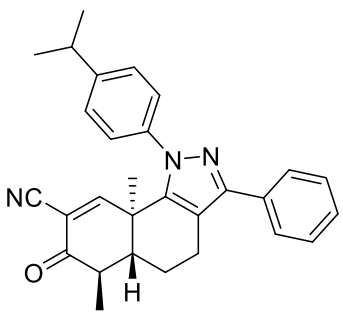
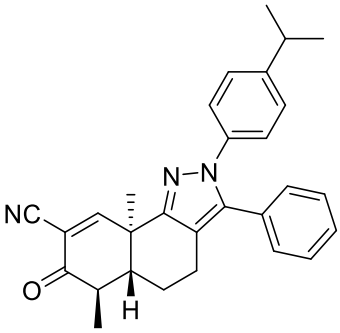
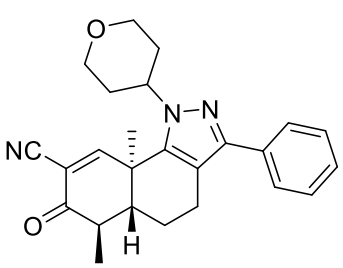


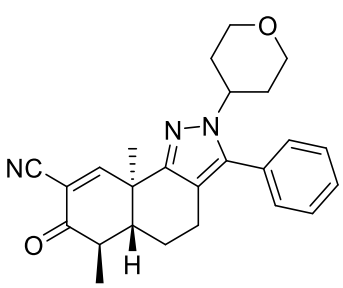
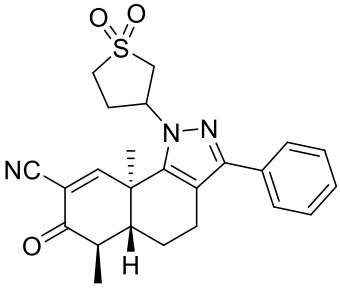
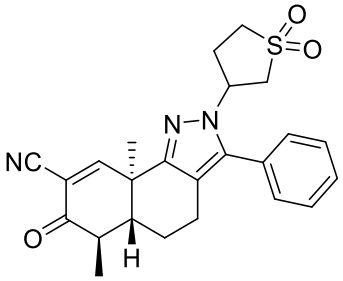

Cl
N–N
NC
O
H
,

MeO
N–N
NC
O
H
,

NC
N–N
NC
O
H
,

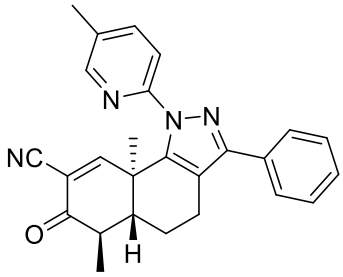
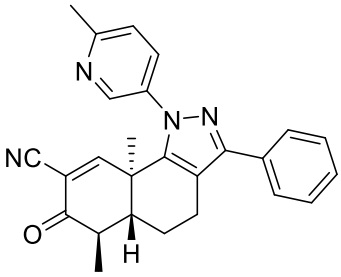
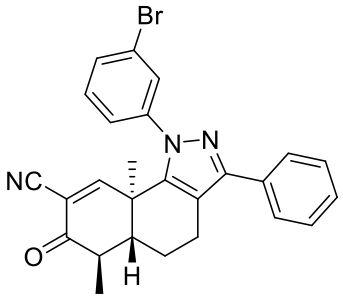

F
N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

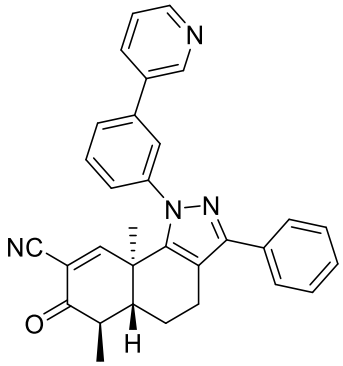
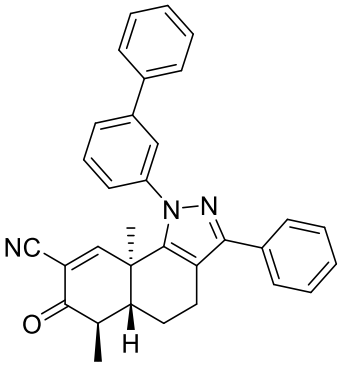
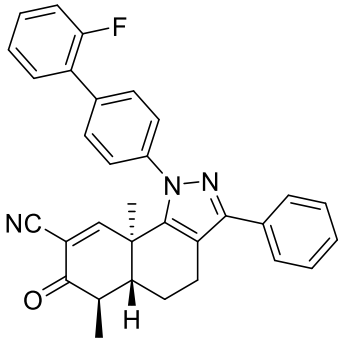

F3CO
N–N
NC
O
H
,

OCF3
N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

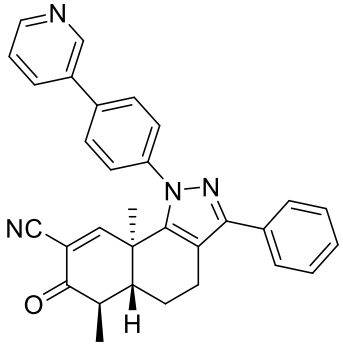
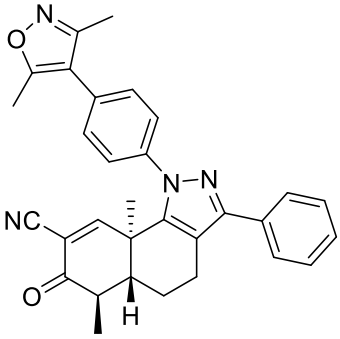
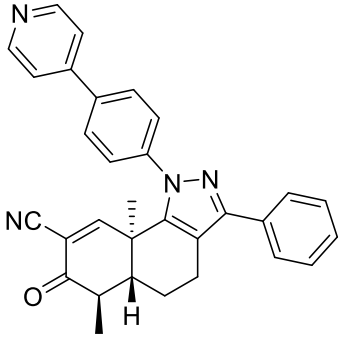

N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

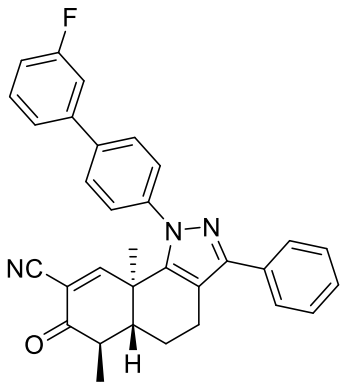
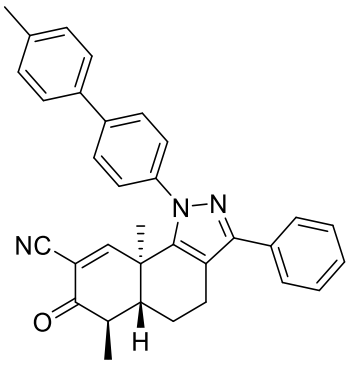
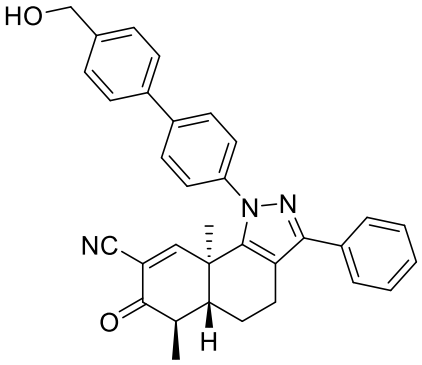
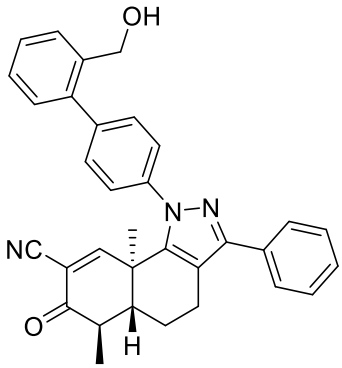
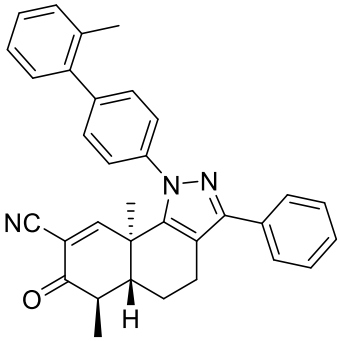
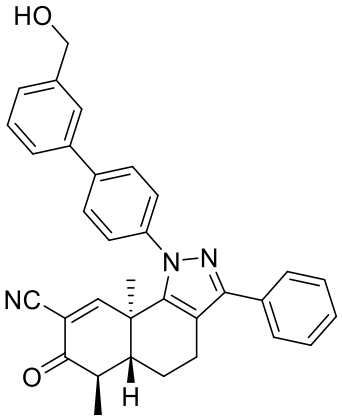
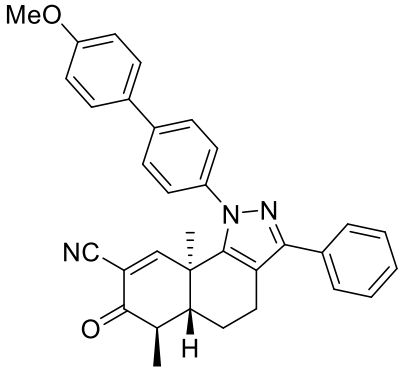
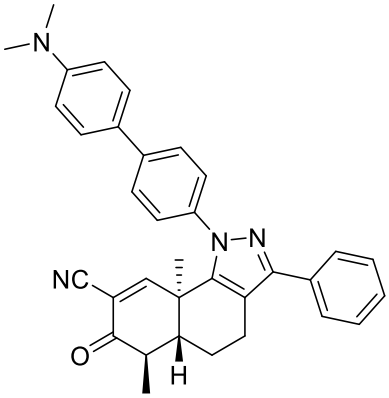
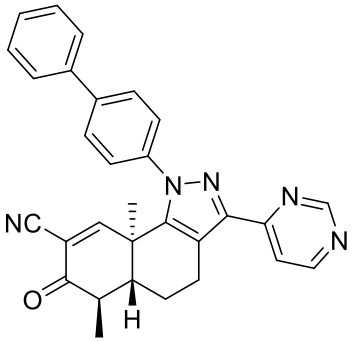
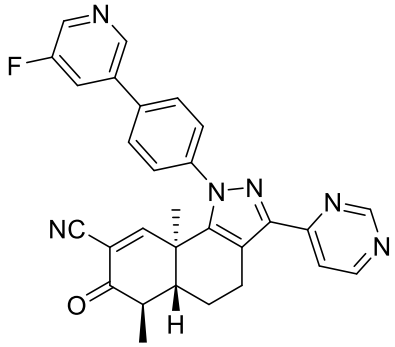
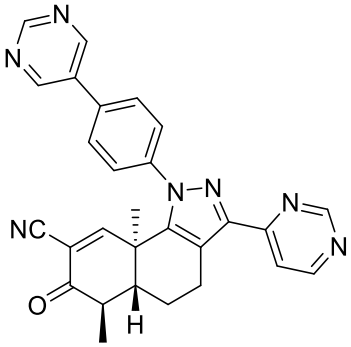
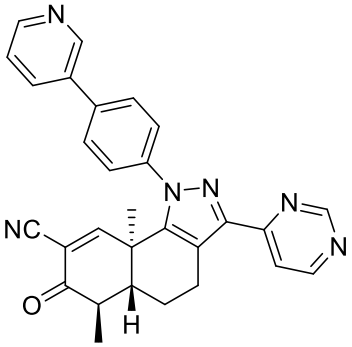

N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

O
N–N
NC
O
H
,

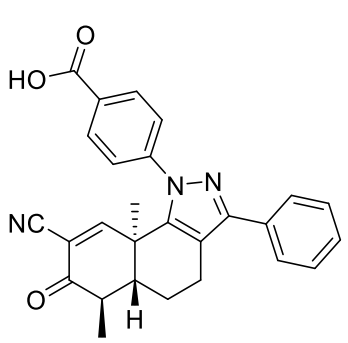
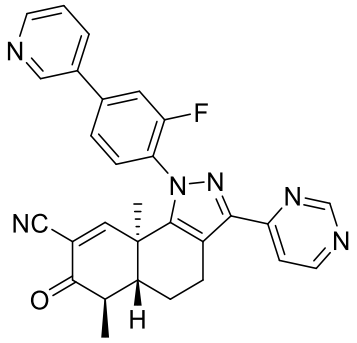
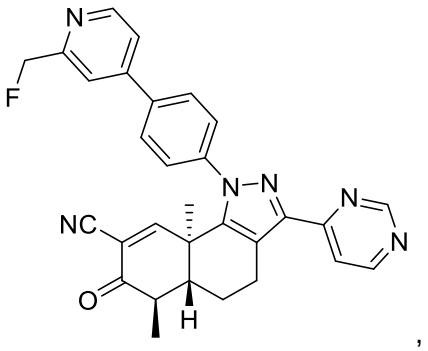
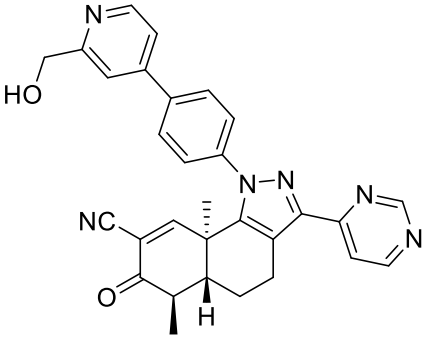
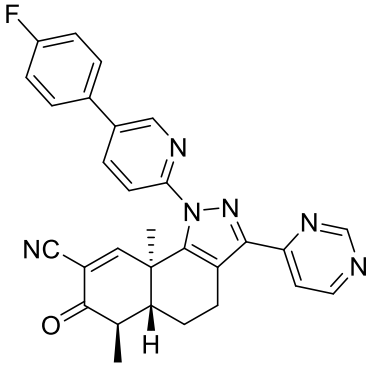
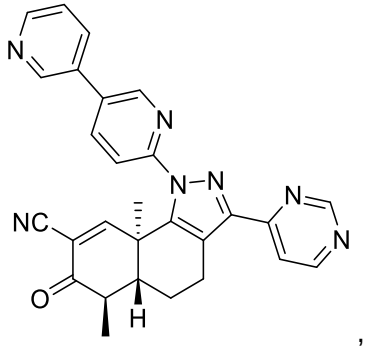
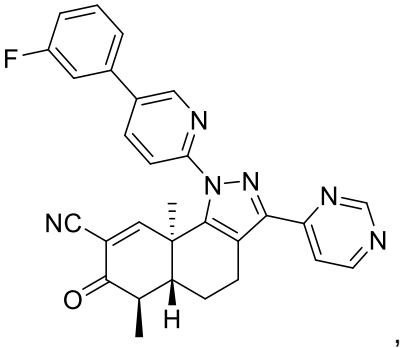
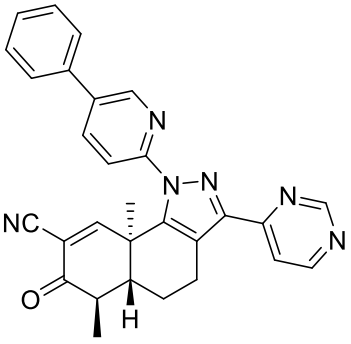
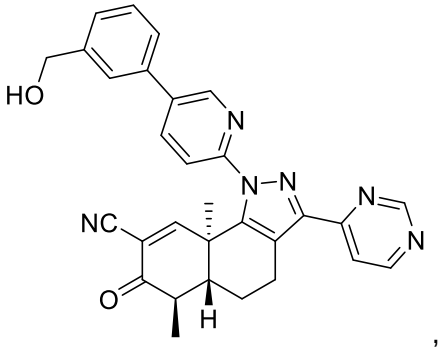
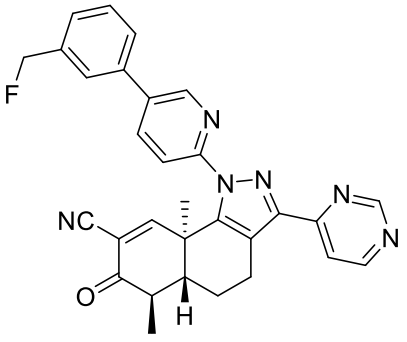
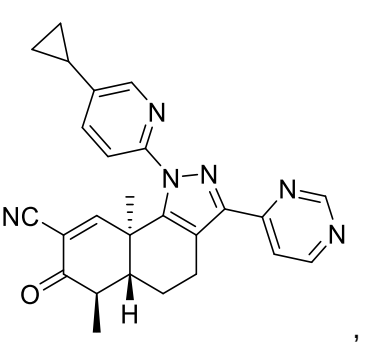
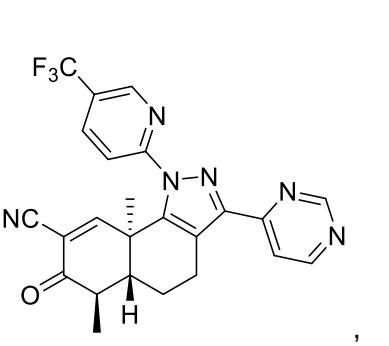

O
N
N
NC
O
H
,

O
O
S
N
N
NC
O
H
,

O
O
S
N
N
NC
O
H
,


N
N
N
NC
O
H
,

N
N
N
NC
O
H
,

Br
N
N
NC
O
H
,


N
N
N
NC
O
H
,

N
N
NC
O
H
,

F
N
N
NC
O
H
,


N
N
N
NC
O
H
,

O
N
N
NC
O
H
,

N
N
N
NC
O
H
,

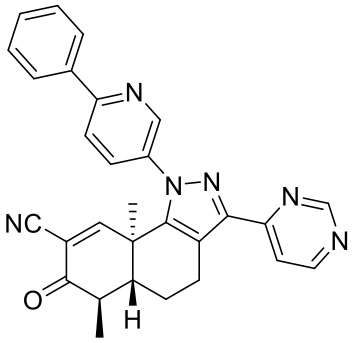
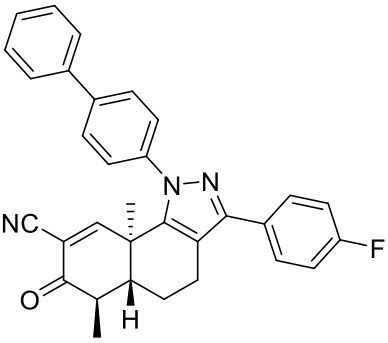
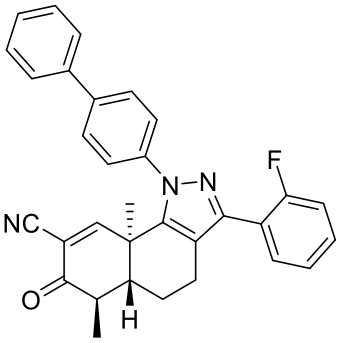
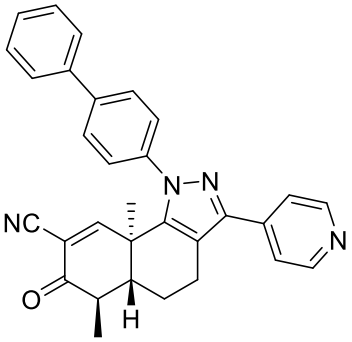
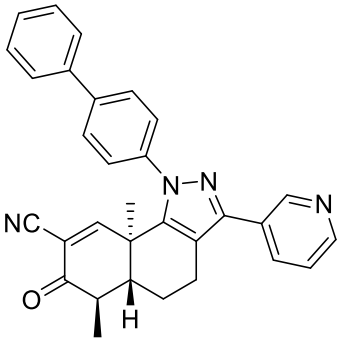
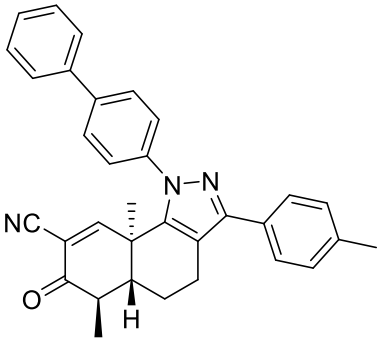
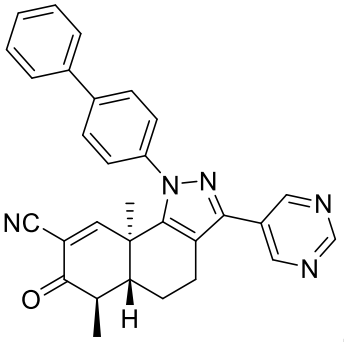
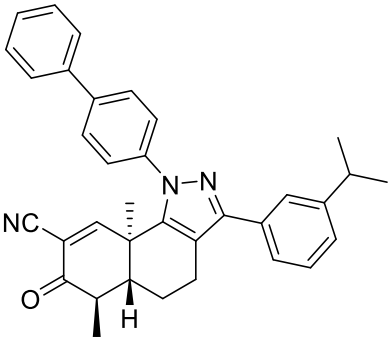
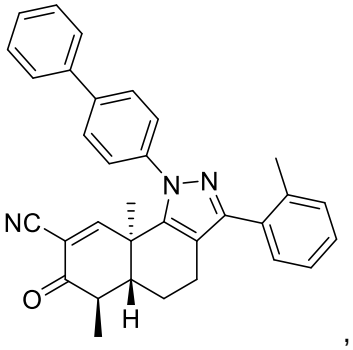
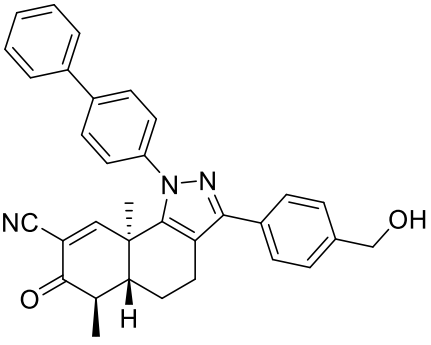
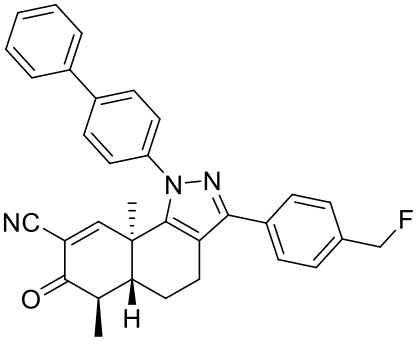
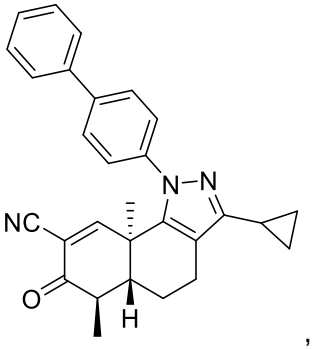

F
N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

HO
N–N
NC
O
H
,

OH
N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

HO
N–N
NC
O
H
,

MeO
N–N
NC
O
H
,

N
N–N
NC
O
H
,

N–N
N
N
NC
O
H
,

F
N
N–N
N
N
NC
O
H
,

N
N
N–N
N
N
NC
O
H
,

N
N–N
N
N
NC
O
H
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

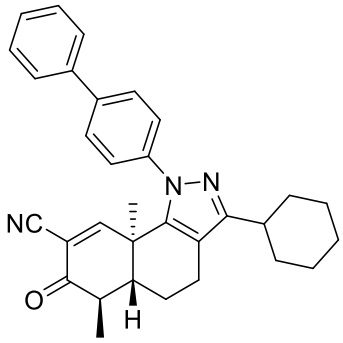
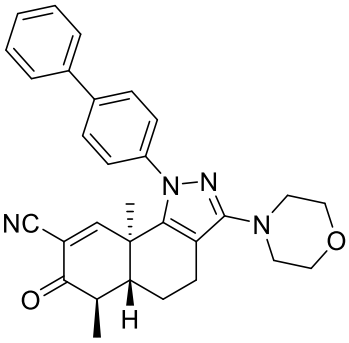
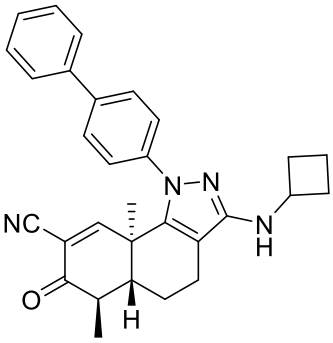
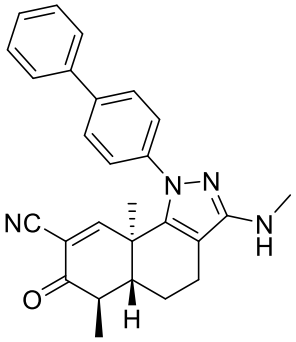
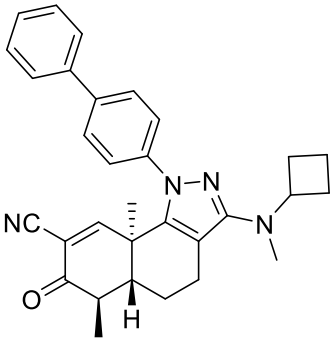
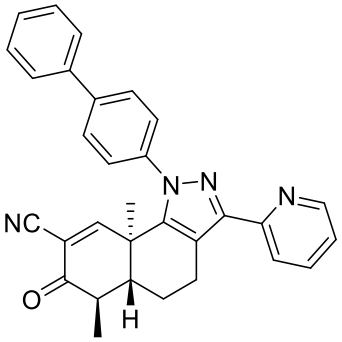
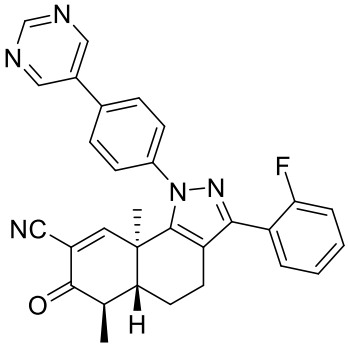
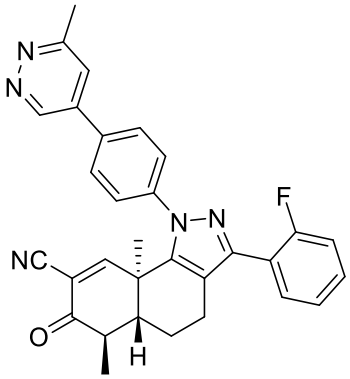
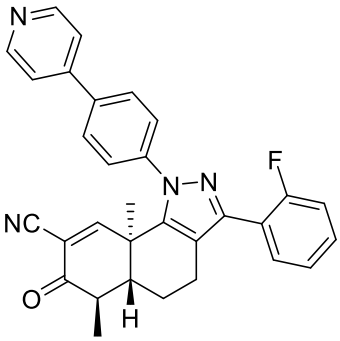
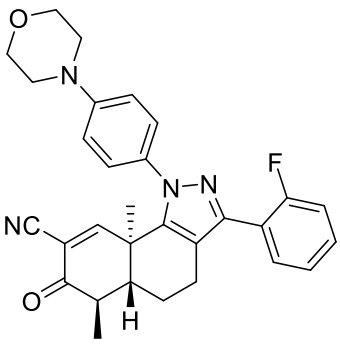
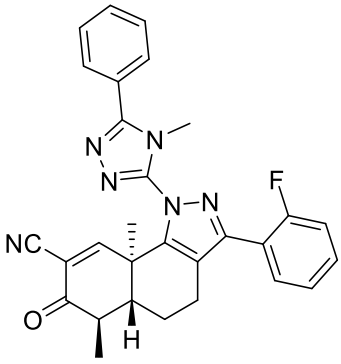
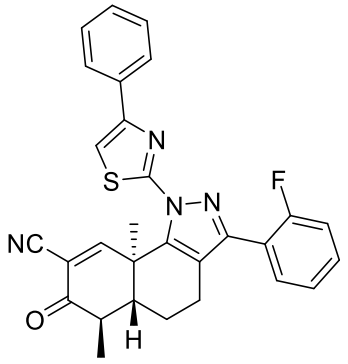
,

,

,

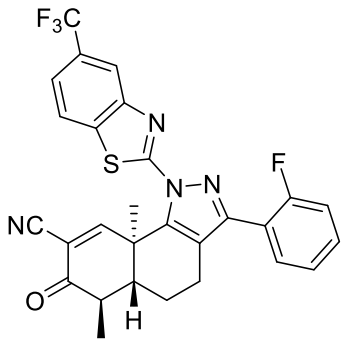
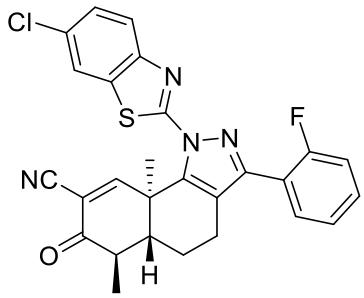
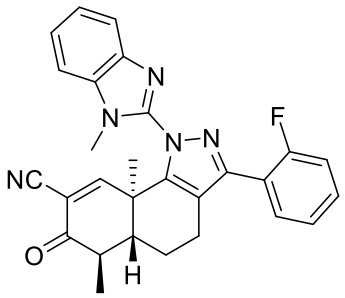
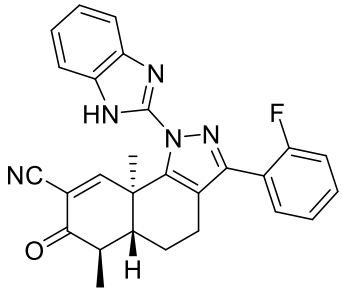
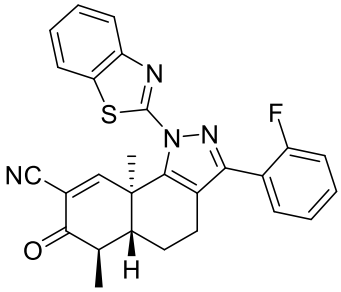
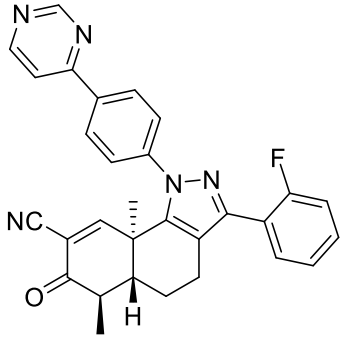
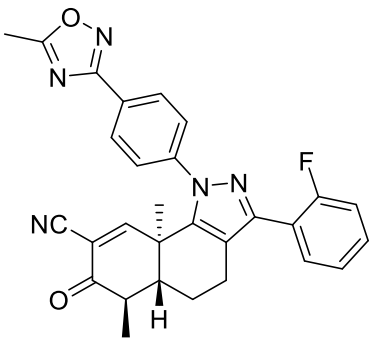
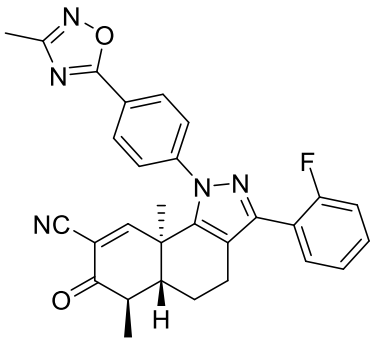
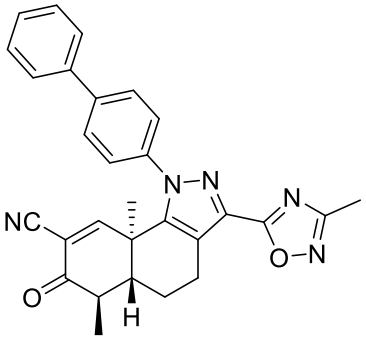
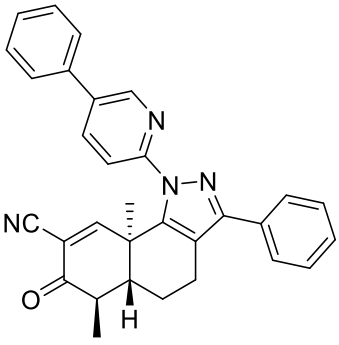
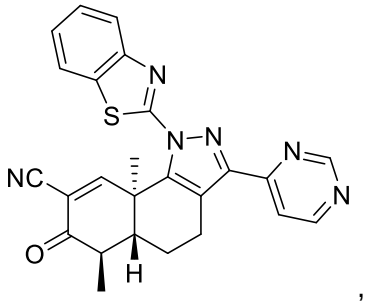
35

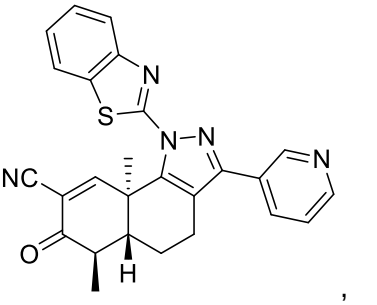

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

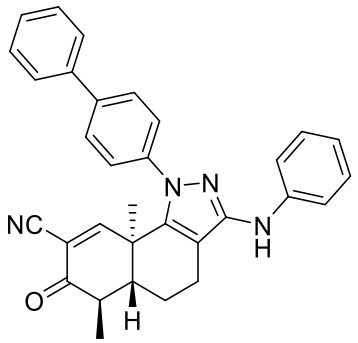
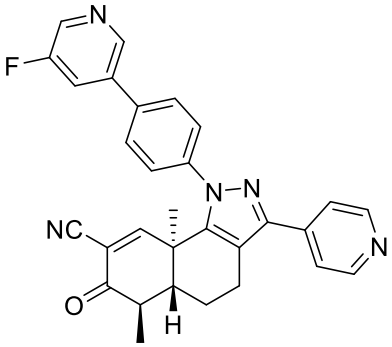
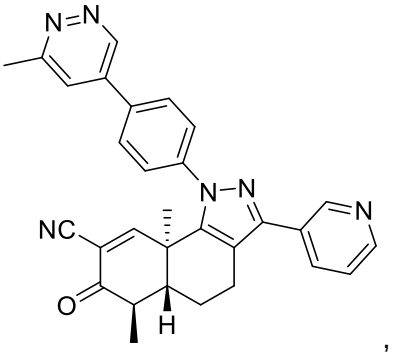
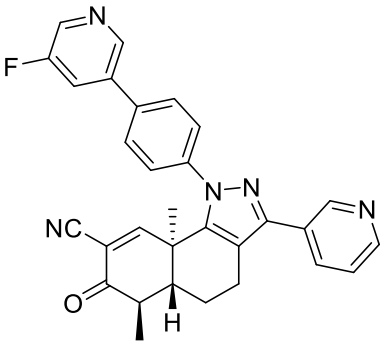
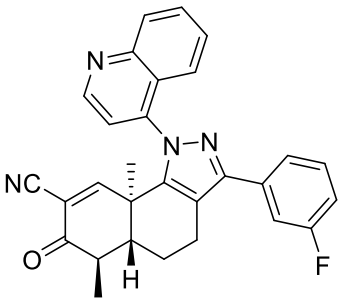
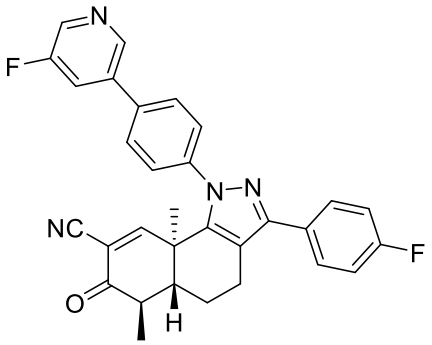
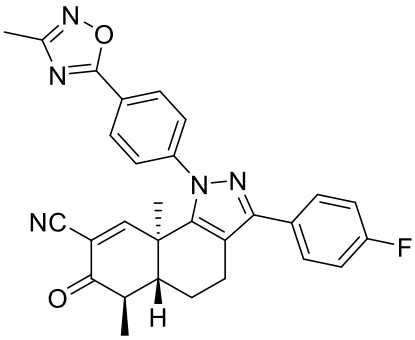
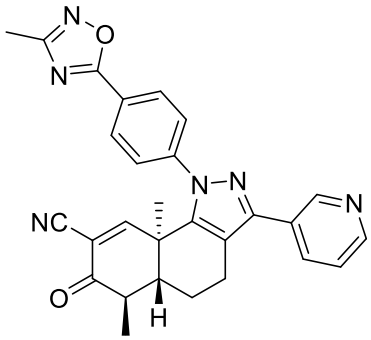
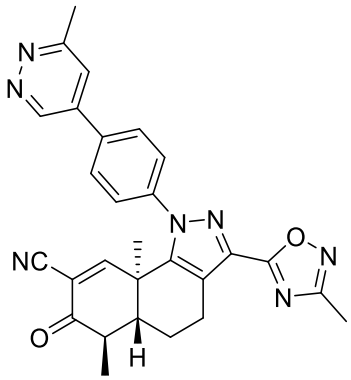
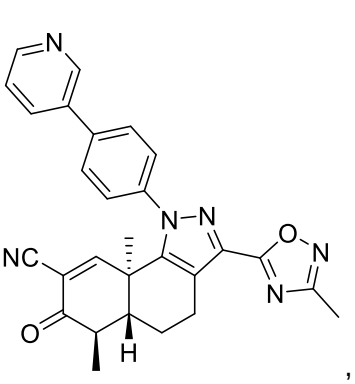
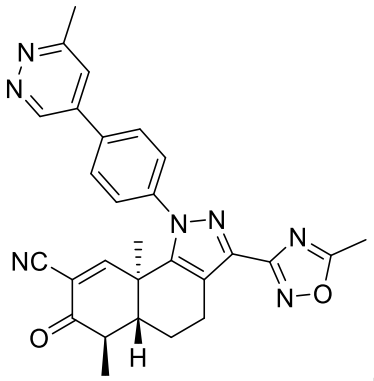
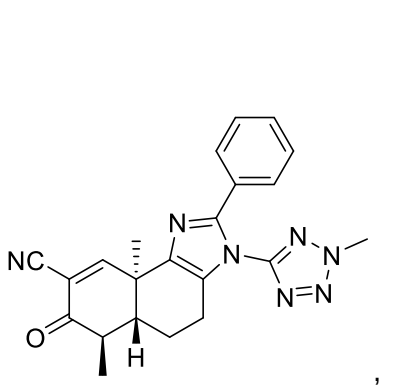
,

,

,

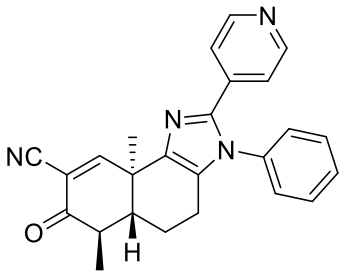
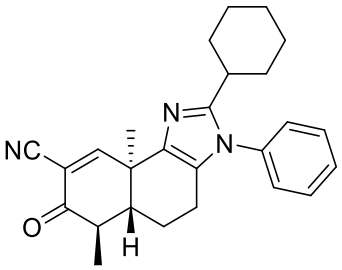
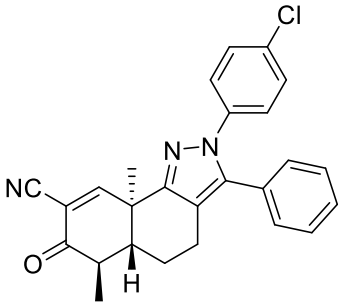
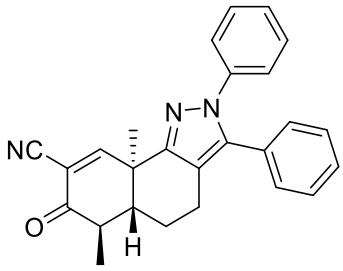
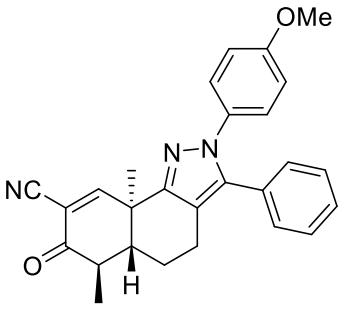
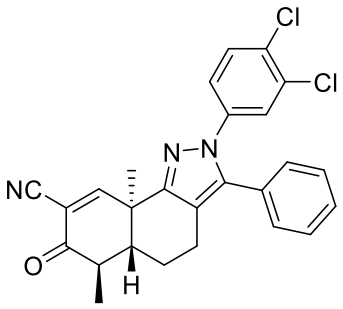
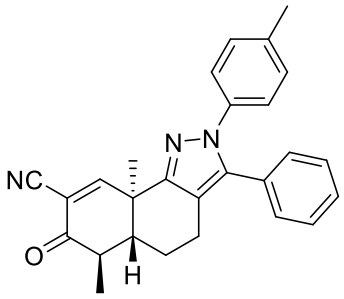
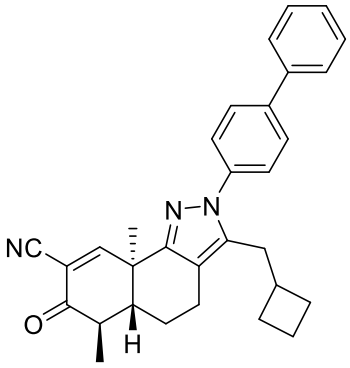
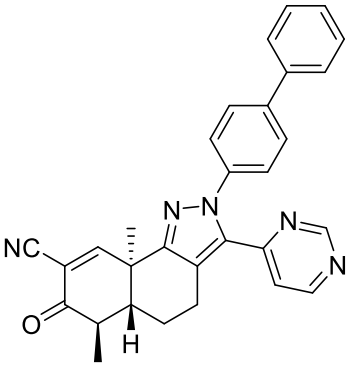
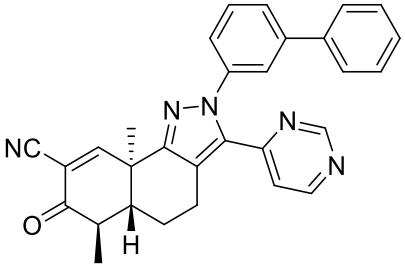
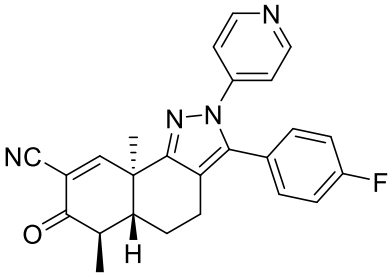
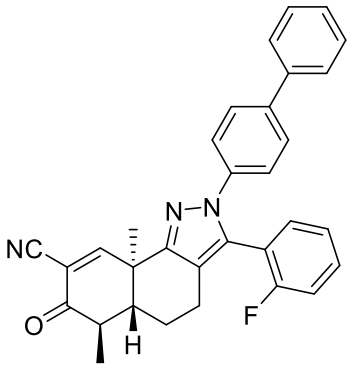


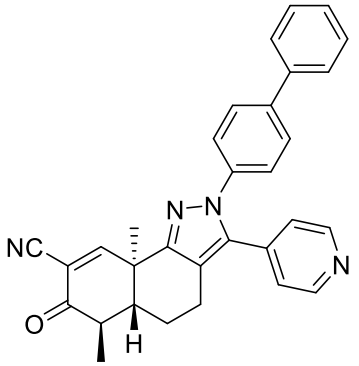
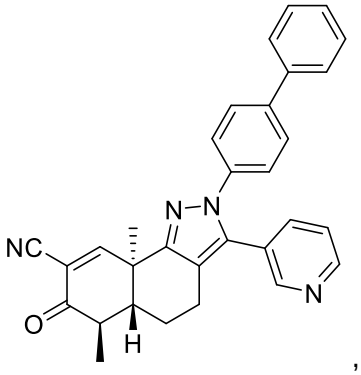
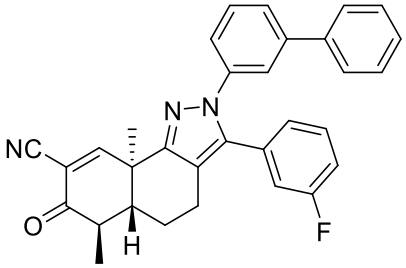
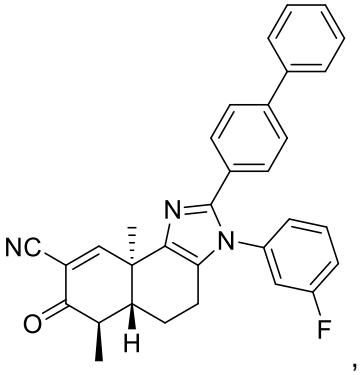
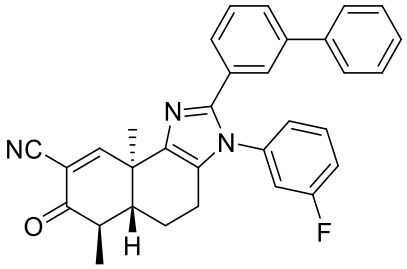
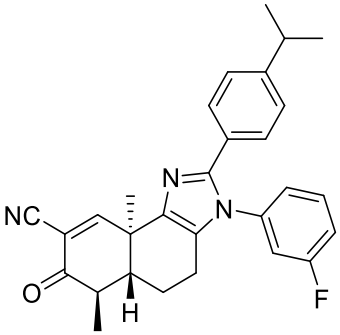
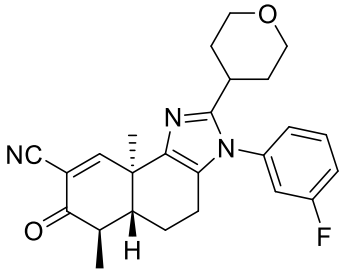
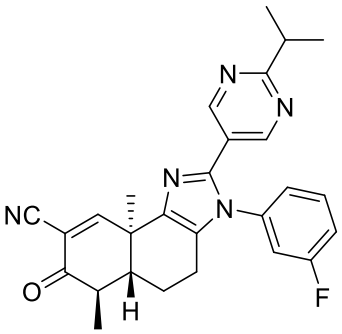
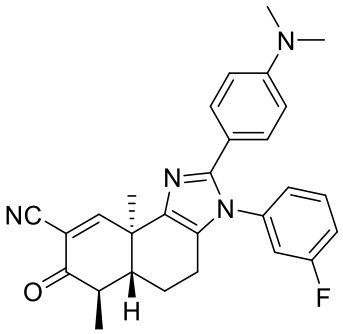
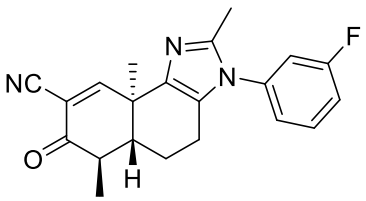
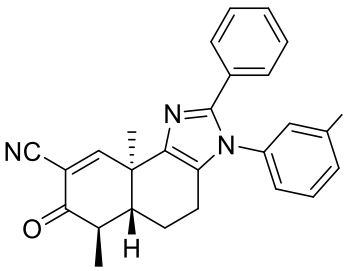
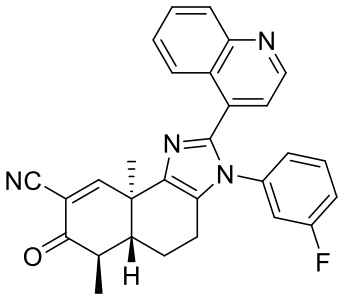

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

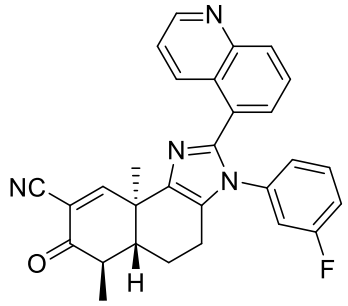
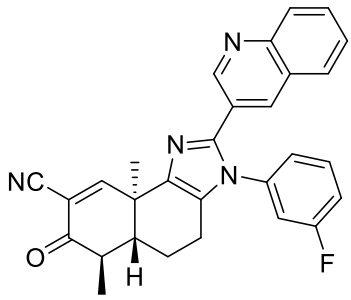
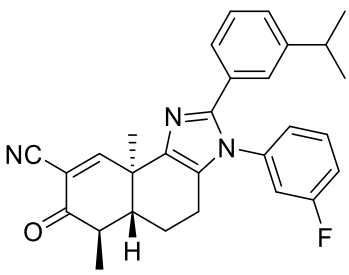
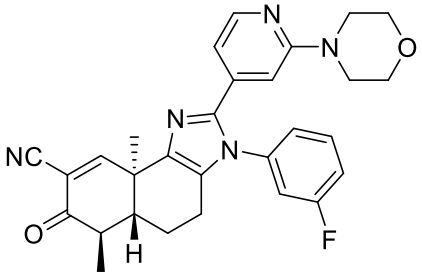
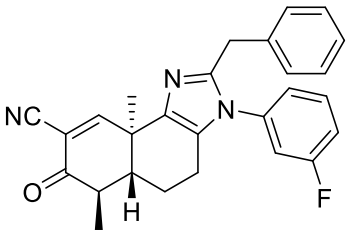
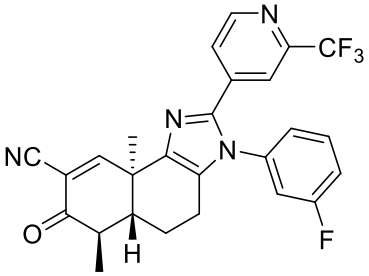
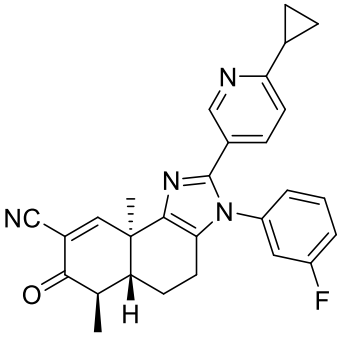
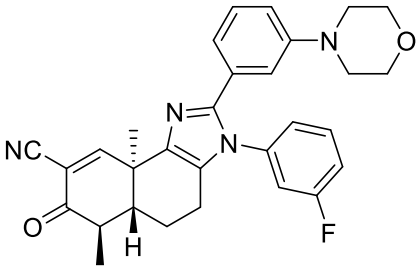
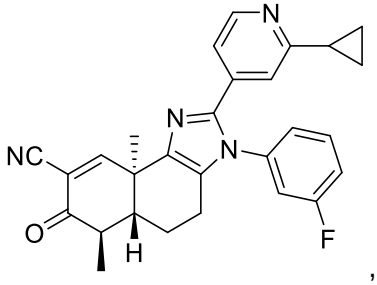
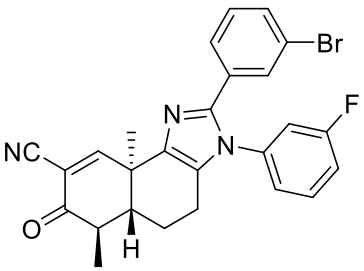
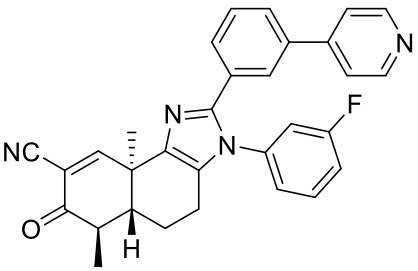
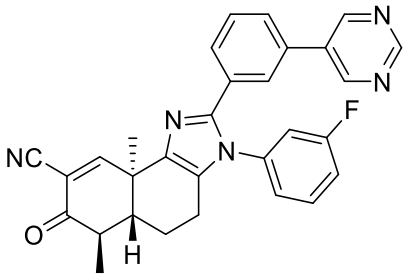
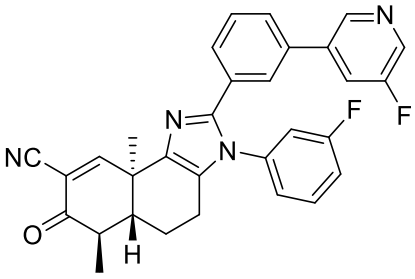
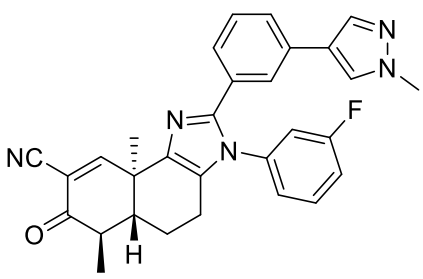
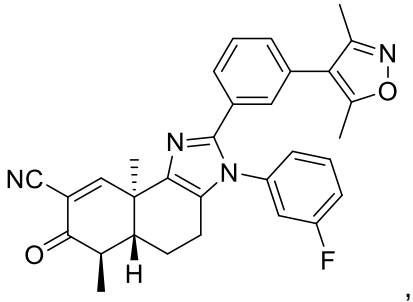
,

,


N
N
N
NC
O
H
,

N
N
N
NC
O
H
,

Cl
N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

OMe
N–N
NC
O
H
,

Cl
Cl
N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

N–N
NC
O
H
,

N–N
N
N
NC
O
H
,

N–N
N
N
NC
O
H
,

N
N–N
F
NC
O
H
,

N–N
F
NC
O
H
,

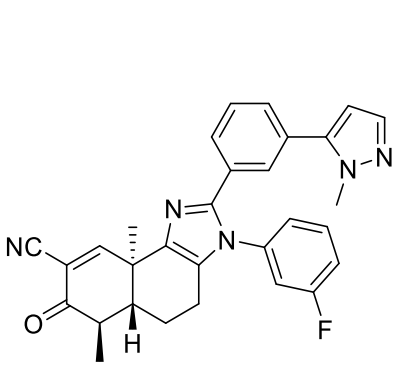
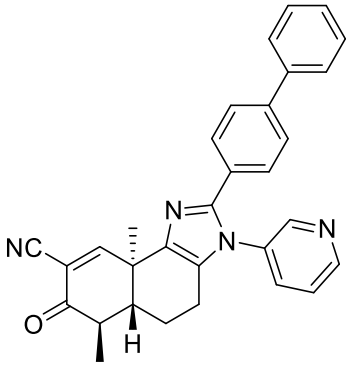
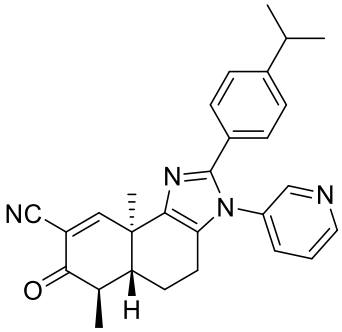
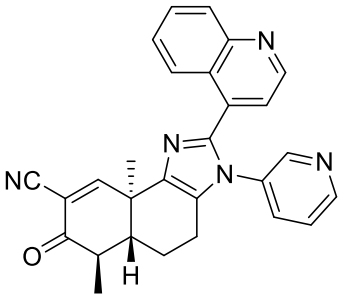
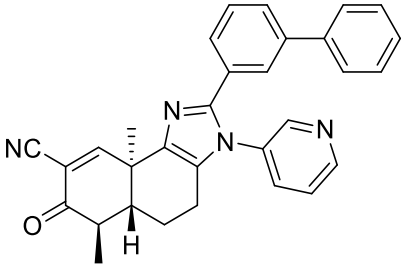
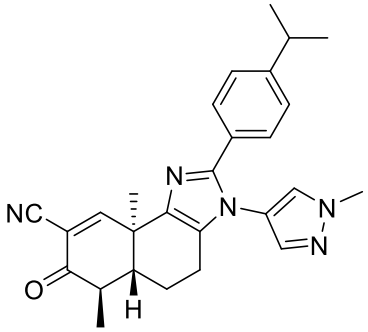
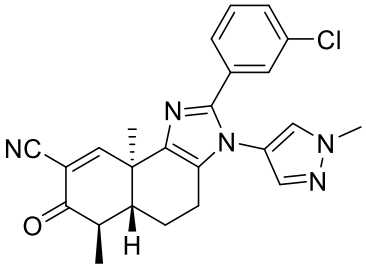
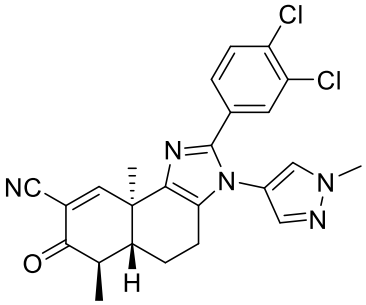
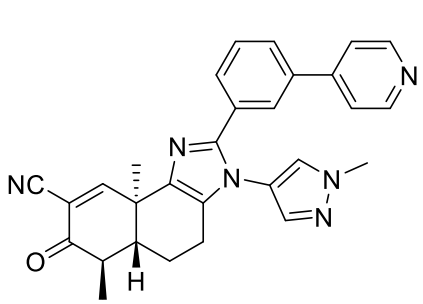
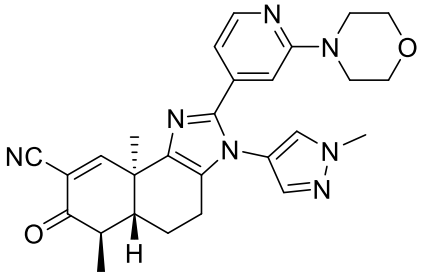
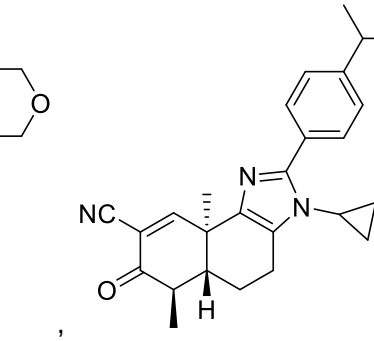
35

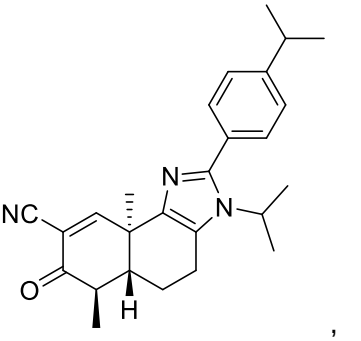

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

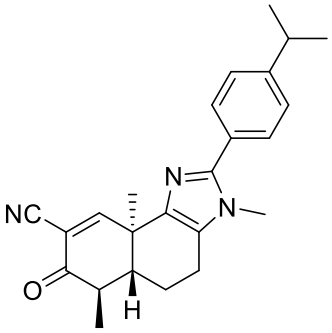
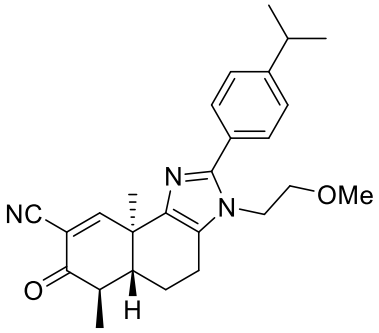
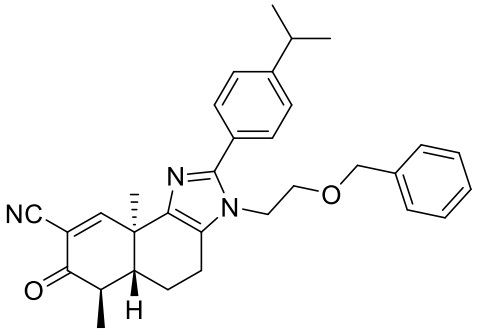
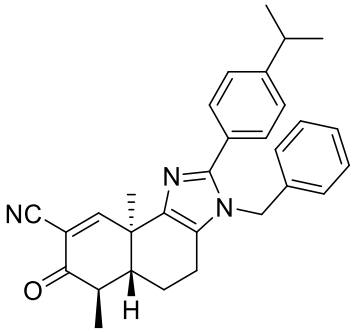
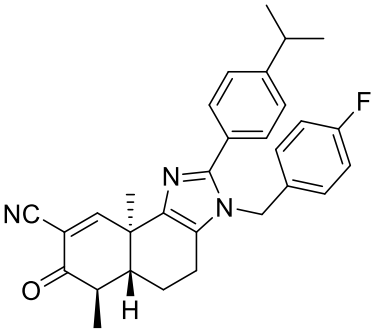
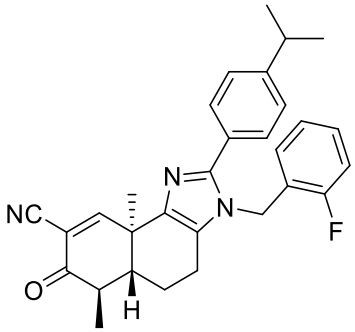
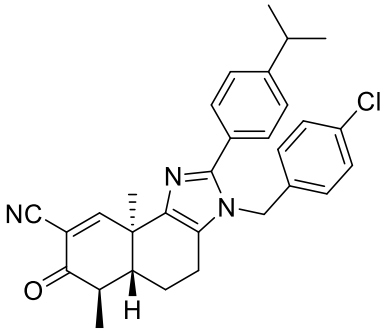
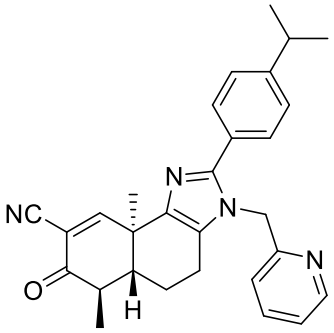
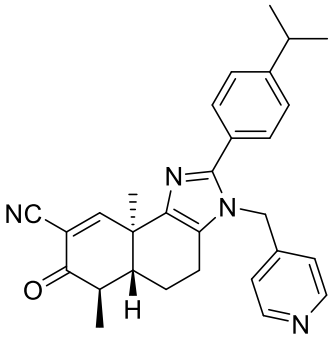
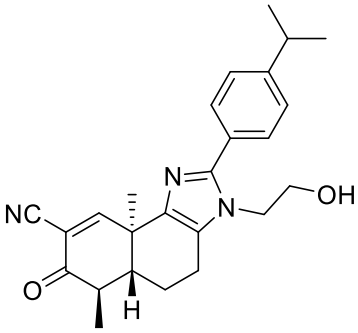
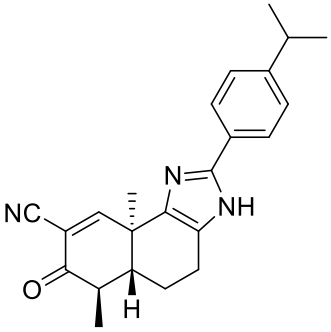
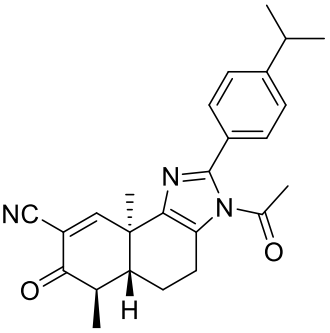
,

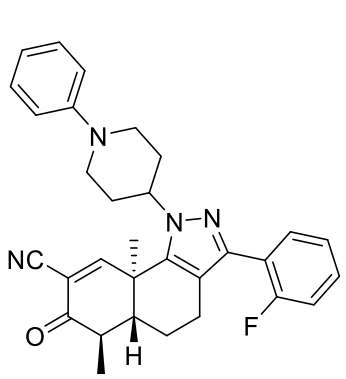
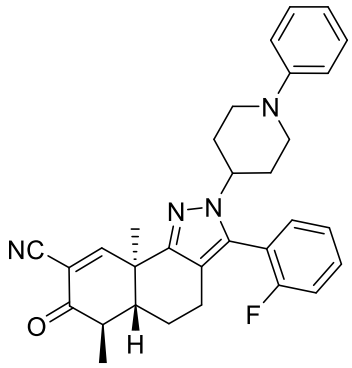
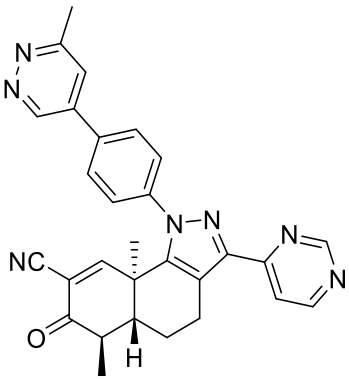
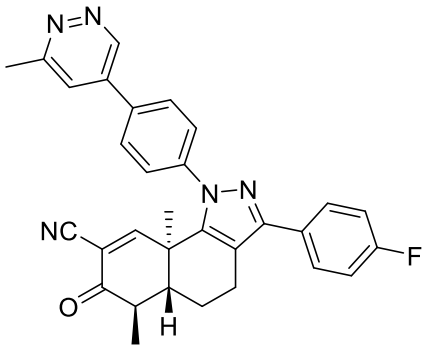
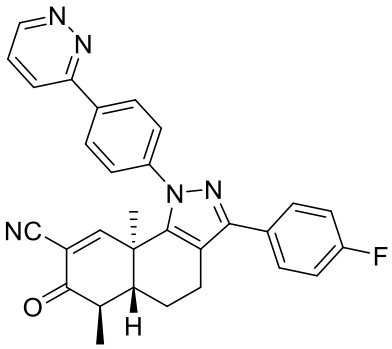
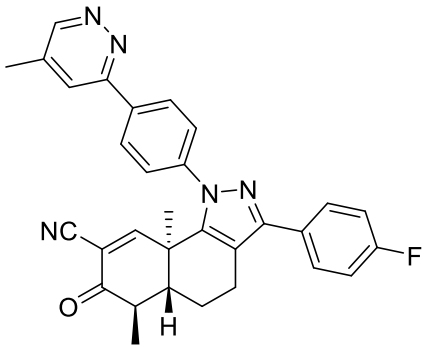
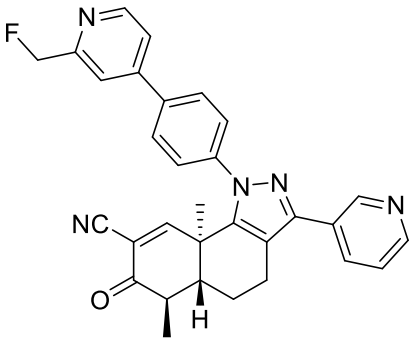
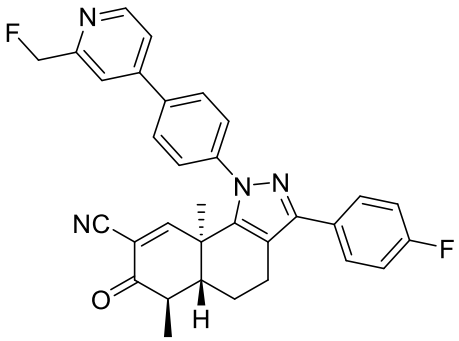
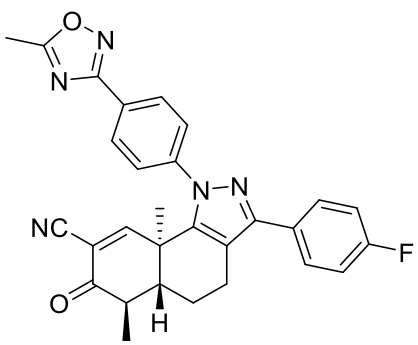
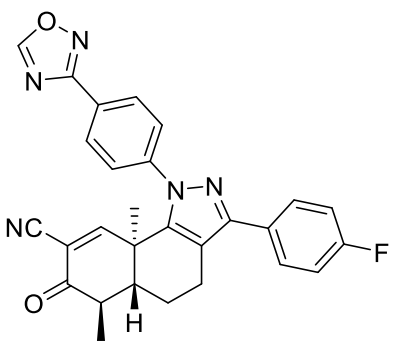
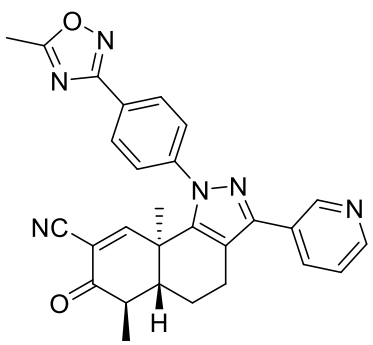
,

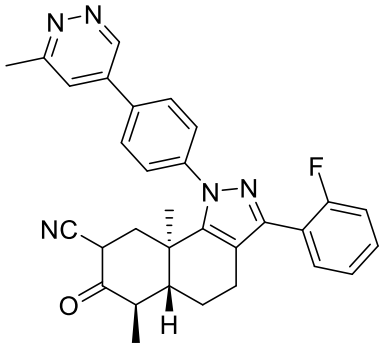
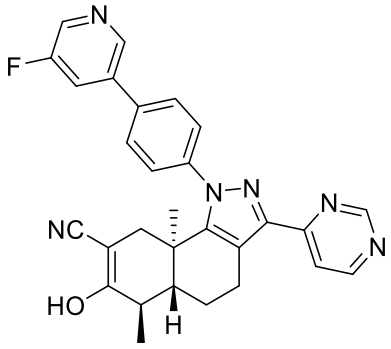
,




NC
O
H
N
N
,

NC
O
H
N
N
OMe
,

NC
O
H
N
N
O
,

NC
O
H
N
N
,

NC
O
H
N
N
F
,

NC
O
H
N
N
F
,

NC
O
H
N
N
Cl
,

NC
O
H
N
N
N
,

NC
O
H
N
N
N
,

NC
O
H
N
N
OH
,

NC
O
H
N
N
NH
,

NC
O
H
N
N
O
,

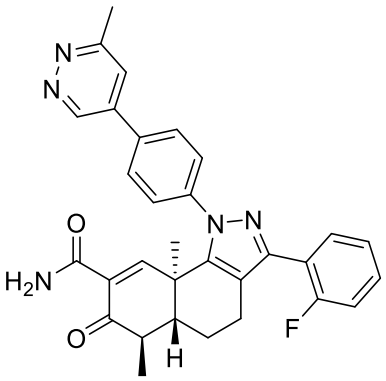
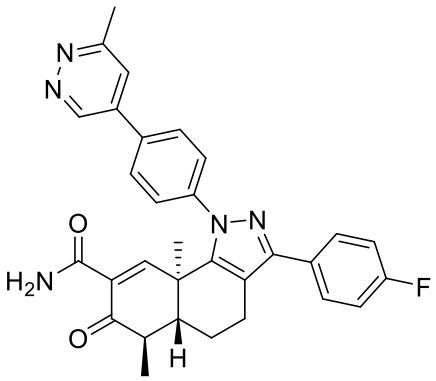
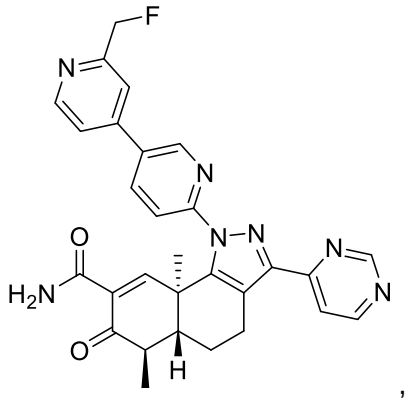












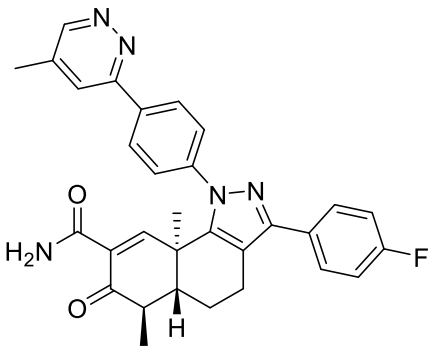
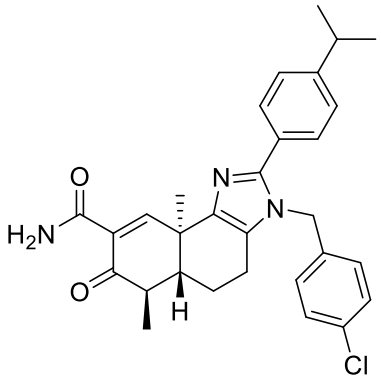



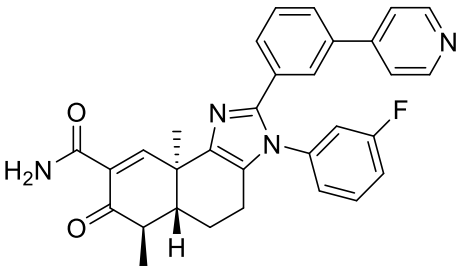
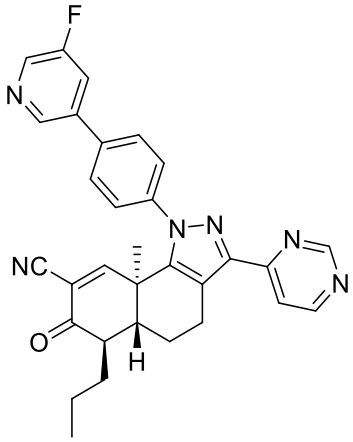
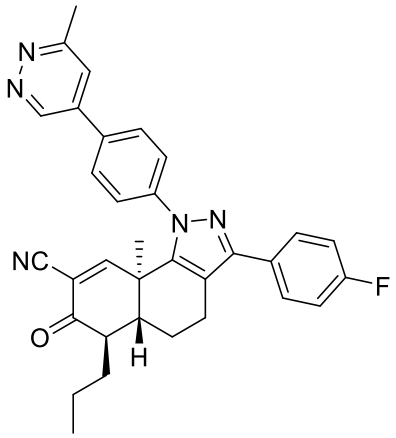
o ;

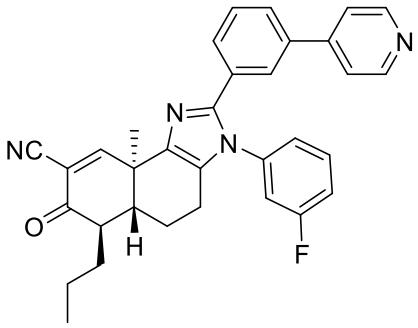
o una sal farmacéuticamente aceptable o cualquiera de las fórmulas anteriores.

En algunas modalidades, los compuestos se pueden definir adicionalmente como:




, , , o



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

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona compuestos de la fórmula:

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-ciclohexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-ciclohexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-bencil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-bencil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1,3-difenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(*p*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-clorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5aR,6R,9aS)-1-(4-metoxifenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-cianofenil)-9a-metil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,9a*S*)-1-(4-fluorofenil)-9a-metil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(*o*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-*1*H-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(*o*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-*2*H-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(naftalen-1-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-2-(naftalen-1-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1,1-dióxidotetrahidrotiofen-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(1,1-dióxidotetrahidrotiofen-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(5-metilpiridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(6-metilpiridin-3-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3-bromofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

ácido 4-((5a*R*,6*R*,9a*S*)-8-ciano-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-1-ilo)benzoico;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(2-fluoro-4-(piridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(hidroximetil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([3,3'-bipiridin]-6-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-fluorofenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(5-fenilopiridin-2-il)-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-(3-(fluorometil)fenil)piridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(5-ciclopropilopiridin-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(6-fenilopiridin-3-il)-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(*p*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-5-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(*o*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-(fluorometil)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-ciclopropil-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-ciclohexil-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-morfolino-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutilamino)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-(metilamino)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutilo(metil)amino)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-morfolinofenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-metil-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-fenilotiazol-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(5-(trifluorometil)benzo[*d*]tiazol-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(6-clorobenzo[*d*]tiazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[g]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(pirimidin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-1-(5-fenilopiridin-2-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(fenilamino)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1-(4-(piridin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-7-oxo-2-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-ciclohexil-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-clorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-2,3-difenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-metoxifenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(*p*-tolil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(ciclobutilometil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(2-isopropilopirimidin-5-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2,6,9a-trimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-fenil-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-5-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(quinolin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(3-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(2-morfolinopiridin-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-bencil-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(6-ciclopropilopiridin-3-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-morfolinofenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(2-ciclopropilopiridin-4-il)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-bromofenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(3-(pirimidin-5-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-2-(3-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(3-fluorofenil)-6,9a-dimetil-2-(3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-2-(quinolin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-([1,1'-bifenil]-3-il)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3-clorofenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-2-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-morfolinopiridin-4-il)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-ciclopropil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-isopropil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-3,6,9a-trimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-3-(2-metoxietil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-(benciloxi)etil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-bencil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorobencil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorobencil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-clorobencil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-2-ilometil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-4-ilometil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-hidroxietil)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-acetil-2-(4-isopropilfenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(1-fenilopiperidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-2-(1-fenilopiperidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-2*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-1-(4-(piridazin-3-il)fenil)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metilpiridazin-3-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(2-(fluorometil)piridin-4-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-6,9a-dimetil-1-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-7-oxo-3-(piridin-3-il)-4,5,5a,6,7,9a-hexahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

(5a*R*,6*R*,9a*S*)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil)-6,9a-dimetil-7-oxo-3-(pirimidin-4-il)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo; o

(5a*R*,6*R*,9a*R*)-3-(2-fluorofenil)-6,9a-dimetil-1-(4-(6-metilpiridazin-4-il)fenil)-7-oxo-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahidro-1*H*-benzo[*g*]indazol-8-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

(A) un compuesto descrito en la presente o mostrado anteriormente; y

(B) un excipiente.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración: oral, intraadiposal, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradermal, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericardial, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosal, parenteral, rectal, subconjunctival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones lipídicas, vía un catéter, vía un lavado, vía infusión continua, vía infusión, vía inhalación, vía inyección, vía suministro local, o vía perfusión localizada. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración oral. En otras modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración vía inyección. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración intraarterial, administración intramuscular, administración intraperitoneal, o

administración intravenosa. En otras modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración tópica. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración tópica a la piel o los ojos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula como una dosis unitaria.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto o composición descrito en la presente. En algunas modalidades, el paciente es un mamífero tal como un humano. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se asocia con la producción aumentada de citocina IL-17. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se asocia con angiogénesis desrregulada.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmune, rechazo de órganos, asma, cáncer, un trastorno neurológico, un trastorno psiquiátrico, un trastorno neuropsiquiátrico, síndrome de dolor crónico, una afección inflamatoria, un trastorno retinal, o una enfermedad cardiovascular. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otras modalidades, la enfermedad autoinmune es psoriasis, esclerosis múltiple, escleroderma, artritis reumatoide, lupus, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, Síndrome de Sjögren, vitíligo, uveítis, síndrome de ojo seco, esclerosis sistémica, diabetes tipo 1, miastenia grave, y enfermedad inflamatoria intestinal. En otras modalidades, la enfermedad cardiovascular es vasculitis, ateroesclerosis, infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, o apoplejía. En otras modalidades, el trastorno neurológico es epilepsia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, Síndrome de Guillain-Barre, u otro trastorno neurológico que involucra la señalización inflamatoria desrregulada o estrés oxidativo. En otras modalidades, el trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, o enfermedad de Huntington. En otras modalidades, la afección inflamatoria es pancreatitis, hepatitis, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, dermatitis, gastritis, esofagitis, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, nefritis, desgaste muscular, u osteoartritis. En otras modalidades, el síndrome de dolor crónico es fibromialgia o dolor neuropático. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una respuesta inflamatoria severa a un patógeno tal como de encefalitis, meningitis, *H. piloori*, *Toxoplasma gondii*, o *Leishmania spp.* En otras modalidades, la enfermedad o trastorno es obesidad o una afección asociada con la obesidad. En algunas modalidades, la afección asociada con la obesidad es resistencia a la insulina o enfermedad de hígado graso. En algunas modalidades, el trastorno retinal es degeneración macular u otro trastorno de la retina.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se asocia con inflamación. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la inflamación es obesidad, diabetes tipo 2, o una complicación de diabetes tipo 1 o tipo 2. En algunas modalidades, la complicación de diabetes tipo 1 o tipo 2 es neuropatía, función renal reducida o enfermedad renal crónica, retinopatía, úlceras diabéticas, o enfermedad cardiovascular. En otras modalidades, la enfermedad o trastorno asociado con la inflamación es enfermedad renal crónica. En algunas modalidades, la enfermedad renal crónica es hereditaria. En otras modalidades, la enfermedad renal crónica es debido a una causa no hereditaria. En algunas modalidades, el método comprende administrar el compuesto una vez. En otras modalidades, el método comprende administrar el compuesto dos o más veces.

Otros objetos, características y ventajas de la presente descripción resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican modalidades específicas de la invención, se dan únicamente a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención resultarán evidentes para aquellos expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada. Tenga en cuenta que el simple hecho de que un compuesto en particular se atribuya a una fórmula genérica en particular no significa que no pueda pertenecer también a otra fórmula genérica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la presente se describen nuevos compuestos y composiciones que se pueden usar para inhibir la actividad del receptor nuclear RORγ y/o IL-17 y, por lo tanto, útiles en el tratamiento de una amplia variedad de indicaciones diferentes, tales como enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas, cáncer e infecciones. En algunas modalidades, estos compuestos se usan para modular la expresión de uno o más compuestos corriente abajo tal como interleucina-17 (IL-17).

I. Compuestos y Métodos de Síntesis

Los compuestos de la presente invención (también referidos como "compuestos de la presente descripción") se muestran, por ejemplo, anteriormente, en la sección de resumen de la invención y en las reivindicaciones siguientes. Se pueden hacer usando los métodos de síntesis descritos en la sección de Ejemplos. Estos métodos se pueden modificar y optimizar adicionalmente utilizando los principios y técnicas de la química orgánica aplicados por un experto en la técnica. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* (2013), que se incorpora en la presente como

referencia. Además, los métodos de síntesis se pueden modificar y optimizar adicionalmente para la producción preparativa, piloto o a gran escala, ya sea por lotes o continua, utilizando los principios y técnicas de la química de procesos aplicados por un experto en la técnica. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists* (2012), que se incorpora en la presente como referencia.

Todos los compuestos de la presente invención se pueden usar en algunas modalidades para la prevención y el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos discutidos en la presente o de otro modo. En algunas modalidades, uno o más de los compuestos caracterizados o ejemplificados en la presente como un intermediario, metabolito y/o profármaco, sin embargo, también pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos. Como tal, a menos que se indique explícitamente lo contrario, todos los compuestos de la presente invención se consideran "compuestos activos" y "compuestos terapéuticos" que se contemplan para su uso como ingredientes farmacéuticos activos (API). La idoneidad real para uso humano o veterinario se determina típicamente mediante una combinación de protocolos de ensayos clínicos y procedimientos regulatorios, tales como los administrados por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA). En los Estados Unidos, la FDA es responsable de proteger la salud pública garantizando la seguridad, efectividad, calidad y seguridad de los fármacos, vacunas y otros productos biológicos y dispositivos médicos para uso humano y veterinario.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicos, tener una acción más prolongada, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fácilmente absorbidos, más metabólicamente estables, más lipofílicos, más hidrofílicos, y/o tienen un mejor perfil farmacocinético (*por ejemplo,* mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento), y/o tienen otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles que los compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para uso en las indicaciones establecidas en la presente o de otro modo.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno sustituidos asimétricamente y se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas, epiméricas y todas las formas isoméricas geométricas de una fórmula química, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Los compuestos se pueden presentar como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas modalidades, se obtiene un solo diastereoisómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente invención pueden tener la

configuración *S* o *R.* En algunas modalidades, los presentes compuestos pueden contener dos o más átomos que tienen una orientación estereoquímica definida.

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

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

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención funcionan como profármacos o se pueden derivatizar para funcionar como profármacos. Dado que se sabe que los profármacos mejoran numerosas propiedades deseables de los productos farmacéuticos (*por ejemplo,* solubilidad, biodisponibilidad, manufactura, *etc.*), los compuestos empleados en algunos métodos de la invención pueden, si se desea, administrarse en forma de profármacos. Por tanto, la invención contempla profármacos de compuestos de la presente invención así como métodos para administrar profármacos. Los profármacos de los compuestos empleados en la invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo,* al compuesto original. En consecuencia, los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos descritos en la presente en los que un grupo hidroxi, amino o carboxi está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco se administra a un paciente, se escinde para formar un hidroxi, amino o ácido carboxílico, respectivamente.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención existen en forma de sal o no sal. Con respecto a las formas de sal, en algunas modalidades el anión o catión particular que forma parte de cualquier forma de sal de un compuesto proporcionado en la presente no es crítico, siempre que la sal, en su conjunto, sea farmacológicamente aceptable. Se presentan ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), que se incorpora en la presente como referencia.

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los que reaccionan o de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Cuando el solvente es agua, el complejo se conoce como "hidrato". También se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden existir en más de una forma sólida, incluyendos las formas cristalina y amorfa. Todas las formas sólidas de los compuestos proporcionados en la presente, incluyendo cualquier solvato de los mismos, están dentro del alcance de la presente invención.

II. Enfermedades Asociadas con la Citocina Inflamatoria IL-17

Varios reportes han implicado a la citocina inflamatoria IL-17 en la patogenia de muchas enfermedades autoinmunes, incluyendo artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriásica, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo, pero no limitado a, enfermedad de Crohn), esclerosis múltiple, nefritis autoinmune, uveítis autoinmune, diabetes tipo 1 y espondilitis anquilosante. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar o prevenir una o más de estas enfermedades o trastornos. Un tipo de linfocito T conocido como una célula Th17 es una fuente primaria de IL-17. Hay varios miembros de la familia IL-17. El primer miembro identificado, IL-17A, es referido comúnmente como IL-17. IL-17 está compuesta por dos monómeros enlazados por enlaces de disulfuro para formar un homodímero (Miossec and Kolls, 2012). Aparte de IL-17A, el otro miembro principal de la familia es IL-17F. Alguna evidencia sugiere que IL-17F e IL-17A, aunque tienen muchos efectos en común, pueden tener efectos diferentes en ciertos entornos, tal como la inflamación pulmonar. Las citocinas IL-17 se unen a los receptores de IL-17 (IL-17R) ubicados en la membrana de tipos celulares seleccionados. Aunque existen múltiples subtipos del receptor de IL-17, el complejo IL-17RA/IL-17RC es necesario para la actividad de IL-17A e IL-17F. IL-17RA tiene la propiedad inusual de señalizar a través de una vía que involucra una proteína adaptadora (ACT1) en lugar de la vía del transductor de Janus cinasa/señal y activador de transcripción (JAK/STAT) empleada por la mayoría de los receptores de interleucina. La unión de IL-17A a IL-17RA activa la vía del factor nuclear proinflamatorio kappa B (NF- κB) y los elementos proinflamatorios de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) tal como cinasa N-terminal JUN (JNK), p38 y cinasa relacionada con señales extracelulares (ERK). La actividad de IL-17 estimula la secreción de IL-6 e IL-8 de las células mesenquimales y conduce a fiebre junto con la acumulación de neutrófilos en sangre y tejidos. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden usar para inhibir la secreción de IL-6 e IL-8 de células mesenquimales. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para prevenir o

inhibir la fiebre en un paciente. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para prevenir la acumulación de neutrófilos en la sangre o tejido del paciente.

Aparte de su contribución a la inflamación aguda, la IL-17 también contribuye a la inflamación crónica (Miossec and Kolls, 2012). En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para prevenir o tratar la inflamación crónica. IL-17 estimula la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP), que entre otros efectos pueden degradar el cartílago en las articulaciones. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para prevenir o tratar la degradación del cartílago del paciente. La IL-17 también aumenta la expresión del receptor activador del ligando NF-κB (RANKL) en los osteoblastos, lo que conduce a la diferenciación y activación de los osteoclastos y la degradación ósea. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para prevenir o tratar la degradación del hueso del paciente. Dependiendo de la célula objetivo que esté expuesta, IL-17 puede estimular la producción de IL-6, IL-8, IL-1, factor de necrosis tumoral (TNF), MMP, óxido nítrico o varias otras proteínas que están implicadas en condiciones inflamatorias (*por ejemplo,* factor tisular, CCL20, G-CSF y GM-CSF). En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para inhibir la producción de IL-6, IL-8, IL-1, factor de necrosis tumoral (TNF), MMP, óxido nítrico o varias otras proteínas que están implicados en condiciones inflamatorias (*por ejemplo,* factor tisular, CCL20, G-CSF y GM-CSF).

Aunque la IL-17 juega un papel en la respuesta inmune a los patógenos invasores, la actividad excesiva de IL-17 se ha implicado en patologías asociadas con una respuesta inmune excesiva a una infección. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para prevenir o tratar una respuesta inmune excesiva a una infección. Por ejemplo, la IL-17 se ha relacionado con la neuroinflamación grave asociada con la infección por *Toxoplasma gondii* y el aumento de la gravedad de las lesiones asociadas con la infección por *Leishmania.* En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar o prevenir la neuroinflamación, por ejemplo, la neuroinflamación asociada con la infección por *Toxoplasma gondii.* En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar o prevenir lesiones asociadas con la infección por *Leishmania.* En estos y otros casos, la IL-17 parece jugar un papel en la perpetuación de la infección, promoviendo una respuesta inflamatoria excesiva e inhibiendo la eliminación del agente infeccioso (Waite and Skokos, 2012). En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente

para prevenir una respuesta inflamatoria excesiva y/o promover la eliminación de un agente infeccioso.

Los fármacos dirigidos a la IL-17 han entrado en ensayos clínicos para una amplia variedad de afecciones inflamatorias, incluyendo psoriasis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, uveítis, enfermedad de Behcet, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, polimialgia reumática, síndrome de ojo seco, esclerosis múltiple, enfermedad de injerto contra huésped y asma. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar o prevenir uno o más de estas enfermedades o trastornos. La evidencia preclínica también implica a la IL-17 en la patología de la diabetes tipo 1, y las células Th17 están elevadas en pacientes con trastorno de Still del adulto, otra enfermedad autoinmune. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar la diabetes tipo 1. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar o prevenir el trastorno de Still del adulto. La actividad de las células Th17 se ha implicado en el desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante alogénico de células madre (*por ejemplo,* médula ósea) (Fujiwara, *et al.,* 2014). En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar o prevenir la enfermedad de injerto contra huésped, por ejemplo, después de un trasplante alogénico de células madre (*por ejemplo,* médula ósea). Dada la gran cantidad de evidencia hasta la fecha, es probable que las terapias que reducen la expresión de IL-17 o de otro modo reducen sus niveles en la circulación o en los tejidos objetivo (*por ejemplo,* anticuerpos monoclonales anti-IL17) puedan tener amplias aplicaciones en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y otras afecciones inflamatorias. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para reducir la expresión de IL-17 o sus niveles en la circulación o tejidos objetivo (*por ejemplo,* anticuerpos monoclonales anti-IL17). En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar enfermedades autoinmunes u otras afecciones inflamatorias.

Se ha reportado la sobreproducción de IL-17 o un número elevado de células Th17 en estudios de pacientes o modelos animales de una gran cantidad de afecciones, incluyendo enfermedades autoinmunes, trastornos neurológicos, enfermedades cardiovasculares, cáncer, trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos, afecciones inflamatorias agudas y crónicas, síndromes de dolor crónico, rechazo de órganos o enfermedad de injerto contra huésped, o asma y otras afecciones alérgicas. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para tratar o prevenir una o más de estas enfermedades o

trastornos.

Tanto la diferenciación de las células Th17 como su producción de IL-17 están reguladas en un grado significativo por el receptor huérfano de retinoides RORγt, un miembro de la familia de receptores de hormonas nucleares. La expresión de RORγt es común a todos los tipos de células Th17. RORγ también regula la producción de IL-17 en otros tipos de células, incluyendo las células T γδ, las células linfoides innatas y las células inductoras de tejido linfoide (Bronner *et al.,* 2017). La inhibición de la actividad de RORγt da como resultado una expresión reducida de IL-17. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para inhibir la actividad de RORγt.

Los compuestos y composiciones proporcionados en la presente se pueden usar para suprimir la producción de IL-17 en cultivos de células T humanas que se exponen a una mezcla de citocinas que se sabe que inducen la diferenciación en células Th17. En algunas modalidades, también se demuestra la capacidad de actuar como agonistas inversos de RORγt. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se cree que, por ejemplo, los mecanismos independientes de RORγt parecen contribuir a la supresión de la producción de IL-17. Por lo tanto, los compuestos y composiciones proporcionados en la presente se pueden usar para inhibir la diferenciación de células T en células Th17, así como para inhibir la producción de IL-17 por células Th17 maduras. En algunas de estas modalidades, el resultado neto es una reducción de los niveles de IL-17. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar a un paciente para suprimir la producción de IL-17 en uno o más de los tejidos u órganos del paciente.

III. Formulaciones Farmacéuticas y Rutas de Administración

En otro aspecto, para la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento, las formulaciones farmacéuticas (también referidas como preparaciones farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, productos farmacéuticos, productos medicinales, medicinas, medicaciones o medicamentos) comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente formulado con uno o más excipientes y/o portadores de fármacos apropiados para la ruta de administración indicada. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan de una manera adecuada para el tratamiento de pacientes humanos y/o veterinarios. En algunas modalidades, la formulación comprende mezclar o combinar uno o más de los compuestos descritos en la presente con uno o más de los siguientes excipientes: lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquil ésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, dióxido de silicio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, laurilsulfato de sodio, gelatina, goma arábiga,

alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico. En algunas modalidades, *por ejemplo,* para la administración oral, la formulación farmacéutica se puede tabletear o encapsular. En algunas modalidades, los compuestos se pueden disolver o suspender en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o varios amortiguadores. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas, tal como esterilización, y/o pueden contener portadores y/o excipientes de fármacos tales como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, agentes encapsulantes tales como lípidos, dendrímeros, polímeros, proteínas tal como albúmina, ácidos nucleicos y amortiguadores.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar por una variedad de métodos, *por ejemplo, por* vía oral o por inyección (*por ejemplo,* subcutánea, intravenosa e intraperitoneal). Dependiendo de la ruta de administración, los compuestos descritos en la presente se pueden revestir con un material para proteger el compuesto de la acción de los ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Para administrar el compuesto activo por una administración distinta a la parenteral, puede ser necesario revestir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para prevenir su inactivación. En algunas modalidades, el compuesto activo se puede administrar a un paciente en un portador apropiado, por ejemplo, liposomas o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones amortiguadoras salinas y acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones CGF de agua en aceite en agua así como liposomas convencionales.

Los compuestos descritos en la presente también se pueden administrar por vía parenteral, intraperitoneal, intraespinal o intracerebral. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservadore para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tal como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los

microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Los compuestos descritos en la presente se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Los compuestos y otros ingredientes también se pueden encerrar en una cápsula de gelatina de cáscara dura o blanda, encapsular en cápsulas de HPMC, comprimir en tabletas o incorporar directamente en la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, los compuestos descritos en la presente se pueden incorporar con excipientes y usar en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. El porcentaje del compuesto terapéutico en las composiciones y preparaciones, por supuesto, se puede variar. La cantidad del compuesto terapéutico en tales formulaciones farmacéuticas es tal que se obtendrá una dosis adecuada.

El compuesto terapéutico también se puede administrar por vía tópica a la piel, ojos, oídos o membranas mucosas. La administración del compuesto terapéutico por vía tópica puede incluir formulaciones de los compuestos como una solución tópica, loción, crema, pomada, gel, espuma, parche transdérmico o tintura. Cuando el compuesto terapéutico se formula para administración tópica, el compuesto se puede combinar con uno o más agentes que aumentan la permeabilidad del compuesto a través del tejido al que se administra. En otras modalidades, se contempla que la administración tópica se administre al ojo. Esta administración se puede aplicar a la superficie de la córnea, conjuntiva o esclerótica. Sin desear estar ligado a ninguna teoría, se cree que la administración a la superficie del ojo permite que el compuesto terapéutico alcance la porción posterior del ojo. La administración tópica oftálmica se puede formular como una solución, suspensión, ungüento, gel o emulsión. Finalmente, la administración tópica también puede incluir la administración a las membranas mucosas, tal como el interior de la boca. Tal administración se puede realizar directamente en un lugar particular dentro de la membrana mucosa, tal como un diente, una llaga o una úlcera. Alternativamente, si se desea el suministro local a los pulmones, el compuesto terapéutico se puede administrar por inhalación en una formulación de polvo seco o aerosol.

En algunas modalidades, puede ser ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación.

La forma de unidad de dosificación, como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los pacientes a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. En algunas modalidades, la especificación de las formas unitarias de dosificación de la invención está dictada y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición de tal compuesto terapéutico para el tratamiento de una afección seleccionada en un paciente. En algunas modalidades, los compuestos activos se administran en una dosificación terapéuticamente efectiva suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un paciente. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto se puede evaluar en un sistema de modelo animal que puede predecir la eficacia en el tratamiento de la enfermedad en un ser humano o en otro animal.

En algunas modalidades, el rango de dosis efectiva para el compuesto terapéutico se puede extrapolar de las dosis efectivas determinadas en estudios con animales para una variedad de animales diferentes. En algunas modalidades, la dosis equivalente humana (HED) en mg/kg se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula (véase, *por ejemplo,* Reagan-Shaw *et al., FASEB J.,* 22(3):659-661, 2008, que se incorpora en la presente como referencia):

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{Dosis animal (mg/kg)} \times (K_m \text{ animal}/K_m \text{ humano})$$

El uso de los factores K_m en la conversión da como resultado valores HED basados en el área de superficie corporal (BSA) en lugar de solo en la masa corporal. Los valores de K_m para humanos y varios animales son bien conocidos. Por ejemplo, la K_m para un humano promedio de 60 kg (con un BSA de 1.6 m^2) es 37, mientras que un niño de 20 kg (BSA 0.8 m^2) tendría una K_m de 25. Las K_m para algunos modelos animales relevantes también son bien conocidas, incluyendo: K_m de ratones de 3 (dado un peso de 0.02 kg y BSA de 0.007); K_m de hámster de 5 (dado un peso de 0.08 kg y BSA de 0.02); K_m de rata de 6 (dado un peso de 0.15 kg y BSA de 0.025) y K_m de mono de 12 (dado un peso de 3 kg y BSA de 0.24).

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

La cantidad de dosificación real de un compuesto de la presente descripción o composición que comprende un compuesto de la presente descripción administrado a un paciente se puede determinar mediante factores físicos y fisiológicos tales como el tipo de animal tratado,

edad, sexo, peso corporal, gravedad de la afección, el tipo de enfermedad a tratar, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del paciente y vía de administración. Estos factores pueden ser determinados por un experto en la técnica. El médico responsable de la administración determinará típicamente la concentración de ingredientes activos en una composición y la dosis apropiada para el paciente individual. La dosificación puede ser ajustada por el médico individual en caso de cualquier complicación.

En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva variará típicamente desde aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, desde aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, desde aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, desde aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días (dependiendo, por supuesto, del modo de administración y los factores discutidos anteriormente). Otros rangos de dosis adecuados incluyen 1 mg a 10,000 mg por día, 100 mg a 10,000 mg por día, 500 mg a 10,000 mg por día y 500 mg a 1,000 mg por día. En algunas modalidades, la cantidad es menor de 10,000 mg por día con un rango de 750 mg a 9,000 mg por día.

En algunas modalidades, la cantidad de compuesto activo en la formulación farmacéutica es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 por ciento en peso. En algunas modalidades, la cantidad de compuesto activo en la formulación farmacéutica es desde aproximadamente 10 a aproximadamente 90, desde aproximadamente 25 a aproximadamente 75 o aproximadamente 50 por ciento en peso.

Se contemplan dosis únicas o múltiples de los agentes. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de múltiples dosis se pueden determinar por un experto en la técnica empleando únicamente experimentación de rutina. Como ejemplo, los pacientes pueden recibir dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas modalidades, el agente se administra una vez al día.

Los agentes se pueden administrar en un programa de rutina. Como se usa en la presente, un programa de rutina se refiere a un periodo de tiempo designado predeterminado. El programa de rutina puede abarcar periodos de tiempo que son idénticos o que difieren en duración, siempre que el programa esté predeterminado. Por ejemplo, el programa de rutina puede implicar la administración dos veces al día, todos los días, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, una vez por semana, una vez al mes o cualquier número de días o semanas en el medio. Alternativamente, el programa de rutina predeterminado puede implicar la administración sobre una base diaria dos veces para la primera semana, seguido por una base diaria

durante varios meses, etc. En otras modalidades, la invención proporciona que los agentes se pueden tomar por vía oral y que la sincronización depende o no de la ingesta de alimentos. Así, por ejemplo, el agente se puede tomar todas las mañanas y/o todas las noches, independientemente de cuándo haya comido o vaya a comer el paciente.

IV. Terapia de Combinación

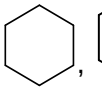
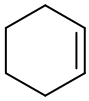
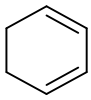
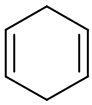
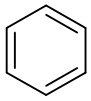
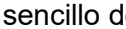
Además de usarse como monoterapia, los compuestos de la presente invención también pueden encontrar uso en terapias de combinación. Se puede lograr una terapia de combinación efectiva con una sola composición o formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, administradas al mismo tiempo, en donde una composición incluye un compuesto de esta invención y la otra incluye los segundos agentes. Alternativamente, la terapia puede preceder o seguir al tratamiento con otro agente en intervalos que van desde minutos a meses.

Los ejemplos no limitantes de tal terapia de combinación incluyen la combinación de uno o más compuestos de la invención con otro agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, radioterapia, un antidepresivo, un agente antipsicótico, un anticonvulsivo, un estabilizador del estado de ánimo, un agente antiinfeccioso, un agente antihipertensivo, un agente reductor del colesterol u otro modulador de los lípidos en sangre, un agente para promover la pérdida de peso, un agente antitrombótico, un agente para tratar o prevenir eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, un agente antidiabético, un agente para reducir el rechazo de trasplantes o la enfermedad de injerto contra huésped, un agente antiartrítico, un agente analgésico, un agente antiasmático u otro tratamiento para enfermedades respiratorias, o un agente para el tratamiento o prevención de trastornos cutáneos. Los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes diseñados para mejorar la respuesta inmune de un paciente al cáncer, incluyendo (pero no limitado a) vacunas contra el cáncer. Véase Lu *et al.* (2011), que se incorpora en la presente como referencia.

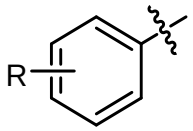
V. Definiciones

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

significa =S; "sulfonilo" significa $-S(O)_2-$; y "sulfinilo" significa -S(O)-.

En el contexto de las fórmulas químicas, el símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un enlace doble y "≡" significa un enlace triple. El símbolo "----" representa un enlace opcional, que si está presente es sencillo o doble. El símbolo " ---- " representa un enlace sencillo o un enlace doble. Por lo tanto, la fórmula  cubre, por ejemplo  ,  ,  ,  y  . Y se entiende que ninguno de tales átomos del anillo forma parte de más de un enlace doble. Además, se hace notar que el símbolo de enlace covalente “-”, cuando se conecta una o dos átomos estereogénicos, no indica cualquier estereoquímica preferida. En su lugar, cubre todos los estereoisómeros, así como mezclas de los mismos. El símbolo " ", cuando se dibuja perpendicularmente a través de un enlace (*por ejemplo,* para metilo) indica un punto de unión del grupo. Cabe señalar que el punto de unión normalmente solo se identifica de esta manera para grupos más grandes con el fin de ayudar al lector a identificar de manera inequívoca un punto de unión. El símbolo "  " significa un enlace sencillo en el que el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "fuera de la página". El símbolo “  ” significa un enlace sencillo donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está “en la página”. El símbolo “  ” significa un enlace sencillo donde la geometría alrededor de un enlace doble (*por ejemplo, E* o *Z)* no está definida. Por lo tanto, se pretenden ambas opciones, así como combinaciones de las mismas. Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura mostrada en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido a ese átomo. Un punto en negrita en un átomo de carbono indica que el hidrógeno unido a ese carbono está orientado fuera del plano del papel.

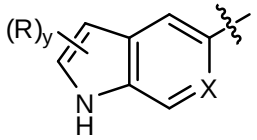
Cuando una variable se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillo, por ejemplo, el grupo "R" en la fórmula:



,

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

60



,

entonces la variable puede reemplazar cualquier hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos fusionados a menos que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen hidrógenos los representados (*por ejemplo,* el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), hidrógenos implicados (*por ejemplo,* un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero se entiende que está presente), hidrógenos expresamente definidos, e hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo de anillo (*por ejemplo,* un hidrógeno unido al grupo X, cuando X es igual a -CH-), siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, R puede residir en el anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema de anillos fusionados. En la fórmula anterior, la letra de subíndice "y" inmediatamente después de la R entre paréntesis, representa una variable numérica. A menos que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2 o cualquier número entero mayor que 2, solo limitada por el número máximo de átomos de hidrógeno reemplazables del anillo o sistema de anillo.

Para los grupos químicos y las clases de compuestos, el número de átomos de carbono en el grupo o clase es como se indica a continuación: "Cn" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. “C ≤ n” define el número máximo (n) de átomos de carbono que pueden estar en el grupo/clase, con el número mínimo lo más pequeño posible para el grupo/clase en cuestión. Por ejemplo, se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en los grupos “alquilo$_{(C\leq 8)}$”, “cicloalcanodiilo$_{(C\leq 8)}$”, “heteroarilo$_{(C\leq 8)}$”, y “acilo$_{(C\leq 8)}$” es uno, el número mínimo de átomos de carbono en los grupos “alquenilo$_{(C\leq 8)}$”, “alquinilo$_{(C\leq 8)}$”, y “heterocicloalquilo$_{(C\leq 8)}$” es dos, el número mínimo de átomos de carbono en el grupo “cicloalquilo$_{(C\leq 8)}$” es tres, y el número mínimo de átomos de carbono en los grupos “arilo$_{(C\leq 8)}$” y “arenediilo$_{(C\leq 8)}$” es seis. “Cn-n'” define tanto el número mínimo (n) como el máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. Por lo tanto, "alquilo$_{(C2-10)}$" designa aquellos grupos alquilo que tienen desde 2 a 10 átomos de carbono. Estos indicadores de número de carbonos pueden preceder o seguir a los grupos o clase química que modifican y pueden o no pueden estar encerrados entre paréntesis, sin significar ningún cambio en el significado. Por lo tanto, los términos "olefina de C5", "olefina-C5", "olefina$_{(C5)}$" y "olefina$_{C5}$" son todos sinónimos. Cuando cualquiera de los grupos químicos o clases de compuestos definidos en la presente se modifica con el término "sustituido", no se cuenta ningún átomo de carbono en la porción que reemplaza al átomo de hidrógeno. Por lo tanto, el metoxihexilo, que tiene un total de siete átomos de carbono, es un ejemplo de alquilo$_{(C1-6)}$ sustituido. A menos que se especifique lo contrario,

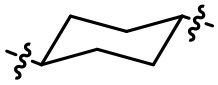
cualquier grupo químico o clase de compuesto listado en un conjunto de reivindicaciones sin un límite de átomos de carbono tiene un límite de átomos de carbono menor o igual a doce.

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

El término "alifático" significa que el compuesto o grupo químico así modificado es un compuesto o grupo acíclico o cíclico, pero no aromático. En compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono se pueden unir en cadenas lineales, cadenas ramificadas o anillos no aromáticos (alicíclicos). Los compuestos/grupos alifáticos pueden estar saturados, es decir, unidos por enlaces sencillos carbono-carbono (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono (alquenos/alquenilo) o con uno o más enlaces triples carbono-carbono (alquinos/alquinilo).

El término "aromático" significa que el compuesto o grupo químico así modificado tiene un anillo insaturado plano de átomos con $4n$ +2 electrones en un sistema π cíclico completamente conjugado.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Pr o propilo), $-CH(CH_3)_2$ (*i*-Pr, ^{i}Pr o isopropilo), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*sec*-butilo), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (isobutilo), $-C(CH_3)_3$ (*terc*-butilo, *t*-butilo, *t*-Bu o ^{t}Bu), y $-CH_2C(CH_3)_3$ (*neo*-pentilo) son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. El término "alcanodiilo" se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como puntos de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, sin enlaces dobles o triples carbono-carbono y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos $-CH_2-$ (metileno), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2-$ son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo. El término "alquilideno" se refiere al grupo divalente =CRR' en el que R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$ y $=C(CH_3)_2$. Un "alcano" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es alquilo como se definió anteriormente este término.

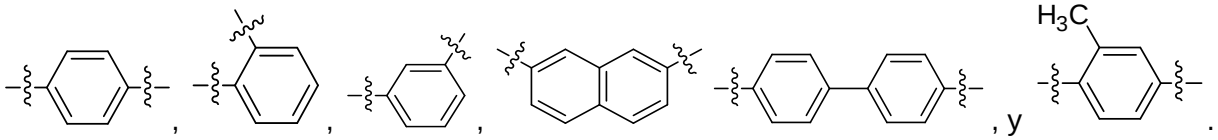
El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, dicho átomo de carbono formando parte de una o más estructuras de anillo no aromática, sin enlaces dobles o triples carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes incluyen: $-CH(CH_2)_2$ (ciclopropilo), ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo (Cy). Como se usa en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos a un átomo de carbono de la estructura de anillo no aromática. El término “cicloalcanodiilo” se refiere a un grupo alifático saturado divalente con dos átomos de carbono como puntos de unión, sin enlaces dobles o triples carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. El grupo  es un ejemplo no limitante de grupo cicloalcanodiilo. Un "cicloalcano" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es cicloalquilo como se definió anteriormente este término.

El término “alquenilo” se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como el punto de unión, una estructura acíclica, lineal o ramificada, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono, y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos no limitantes incluyen: $-CH=CH_2$ (vinilo), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (alilo), $-CH_2CH=CHCH_3$ y $-CH=CHCH=CH_2$. El término "alquenodiilo" se refiere a un grupo alifático insaturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, $-CH=CHCH_2-$ y $-CH_2CH=CHCH_2-$ son ejemplos no limitantes de grupos alquenodiilo. Se observa que aunque el grupo alquenodiilo es alifático, una vez conectado en ambos extremos, este grupo no está excluido de formar parte de una estructura aromática. Los términos "alqueno" y "olefina" son sinónimos y se refieren a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es alquenilo, como se definió anteriormente este término. De manera similar, los términos "alqueno terminal" y "α-olefina" son sinónimos y se refieren a un alqueno que tiene solo un enlace doble carbono-carbono, en donde ese enlace es parte de un grupo vinilo en un extremo de la molécula.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace triple carbono-carbono y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. Como se usa 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. Un "alquino" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es alquinilo. Cuando cualquiera de estos términos se usa con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, o $-S(O)_2NH_2$.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático insaturado monovalente con un átomo de carbono aromático como el punto de unión, dicho átomo de carbono formando parte de una o más estructuras de anillo aromáticas, cada una con seis átomos de anillo que son todos carbono, y en donde el grupo no consiste en átomos distintos de carbono e hidrógeno. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados están conectados con un enlace covalente. Como se usa en la presente, el término arilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (etilfenilo), naftilo y un grupo monovalente derivado de bifenilo (*por ejemplo,* 4-fenilfenilo). El término "arenodiilo" se refiere a un grupo aromático divalente con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, dichos átomos de carbono forman parte de una o más estructuras de anillo aromáticas de seis miembros, cada uno con seis átomos de anillo que son todos carbono, y en donde el grupo divalente no consiste en átomos distintos de carbono e hidrógeno. Como se usa en la presente, el término arenodiilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados están conectados con un enlace covalente. Los ejemplos no limitantes de grupos arenodiilo incluyen:



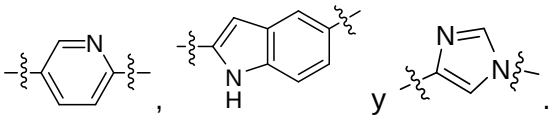
Un "areno" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es arilo como se definió anteriormente ese término. El benceno y tolueno son ejemplos no limitantes de arenos.

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

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno como el punto de unión, dicho átomo de carbono o

átomo de nitrógeno forma parte de una o más estructuras de anillo aromáticas, cada una con tres a ocho átomos de anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo de las estructuras de anillo aromáticas es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heteroarilo no consiste en átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si hay más de un anillo, los anillos están fusionados. El término heteroarilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o grupos arilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos a uno o más átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen benzoxazolilo, bencimidazolilo, furanilo, imidazolilo (Im), indolilo, indazolilo (Im), isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo (piridilo), pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.

El término "heteroarenodiilo" se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromático, dos átomos de nitrógeno aromático, o un átomo de carbono aromático y un átomo de nitrógeno aromático como los dos puntos de unión, dichos átomos forman parte de una o más estructuras de anillo aromáticas, cada una con tres a ocho átomos en el anillo, donde al menos uno de los átomos del anillo de las estructuras de anillo aromáticas es nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde el grupo divalente no consiste en átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si hay más de un anillo, los anillos están fusionados; sin embargo, el término heteroarenodiilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o grupos arilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos a uno o más átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarenodiilo incluyen:



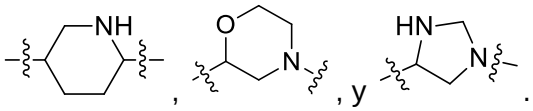
El término "*N*-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como el punto de unión. Un "heteroareno" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en donde R es heteroarilo. La piridina y quinolina son ejemplos no limitantes de heteroarenos.

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

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno como el punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno forman parte de una o más estructuras de anillo no aromáticas, cada una con tres a ocho átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo de las estructuras de anillo no aromáticas es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heterocicloalquilo no consiste en

átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si hay más de un anillo, los anillos están fusionados. Como se usa en la presente, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos a uno o más átomos del anillo. También, el término no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles en el anillo o sistema de anillos, con la condición de que el grupo resultante permanezca no aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, oxiranilo y oxetanilo.

El término "heterocicloalcanodiilo" se refiere a un grupo cíclico divalente, con dos átomos de carbono, dos átomos de nitrógeno o un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno como dos puntos de unión, dichos átomos forman parte de una o más estructuras de anillo en donde al menos uno de los átomos del anillo de las estructuras de anillo no aromáticas es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente no consiste en átomos distintos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si hay más de un anillo, los anillos están fusionados. Como se usa en la presente, el término heterocicloalcanodiilo no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si lo permite la limitación del número de carbonos) unidos a uno o más átomos del anillo. También, el término no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles en el anillo o sistema de anillos, con la condición de que el grupo resultante permanezca no aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcanodiilo incluyen:



, , y .

El término "*N*-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno como el punto de unión. *N*-pirrolidinilo es un ejemplo de tal grupo.

El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo, como se definieron anteriormente esos términos. Los grupos, −CHO, $-C(O)CH_3$ (acetilo, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$ y $-C(O)C_6H_4CH_3$ son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Un "tioacilo" se define de manera análoga, excepto que el átomo de oxígeno del grupo -C(O)R se ha reemplazado con un átomo de azufre, -C(S)R. El término "aldehído" corresponde a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido a un grupo -CHO.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo, como ese término se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen: $-OCH_3$ (metoxi), $-OCH_2CH_3$ (etoxi), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (isopropoxi), o $-OC(CH_3)_3$ (*terc*- butoxi). Los términos "cicloalcoxi", "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi",

"heterocicloalcoxi" y "aciloxi", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -OR, en el que R es cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y acilo, respectivamente. El término "alquiltio" y "aciltio" se refiere al grupo -SR, en el que R es un alquilo y acilo, respectivamente. El término "alcohol" corresponde a un alcano, como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo hidroxi. El término "éter" corresponde a un alcano, como se definió anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi.

El término "alquilamino" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo, como ese término se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen: $-NHCH_3$ y $-NHCH_2CH_3$. El término "dialquilamino" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes. Los ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: $-N(CH_3)_2$ y $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$. Los términos "cicloalquilamino", "alquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", " heterocicloalquilamino" y "alcoxiamino" cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -NHR, en el que R es cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alcoxi, respectivamente. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es $-NHC_6H_5$. Los términos "dicicloalquilamino", "dialquenilamino", "dialquinilamino", "diarilamino", "diaralquilamino", "diheteroarilamino", "diheterocicloalquilamino" y "dialcoxiamino", se refieren a grupos, definidos como -NRR', en el que R y R' son ambos cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alcoxi, respectivamente. De manera similar, el término alquil(cicloalquil)amino se refiere a un grupo definido como -NRR', en el que R es alquilo y R' es cicloalquilo. El término "amido" (acilamino), cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en el que R es acilo, como ese término se definió anteriormente. Un ejemplo no limitante de un grupo amido es $-NHC(O)CH_3$.

Cuando se usa un grupo químico con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado, independientemente en cada caso, por −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, o $-S(O)_2NH_2$. Por ejemplo, los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos: 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 subconjunto de alquilo sustituido, en el que el reemplazo del átomo de hidrógeno está limitado a halo (*es decir,* -F, -Cl, -Br o -I) de manera que

no están presentes otros átomos aparte de carbono, hidrógeno y halógeno. El grupo $-CH_2Cl$ es un ejemplo no limitante de un haloalquilo. El término "fluoroalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que el reemplazo del átomo de hidrógeno está limitado a fluoro, de manera que no están presentes otros átomos aparte de carbono, hidrógeno y flúor. Los grupos $-CH_2F$, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$ son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo. Los ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo. 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 sustituidos. Los grupos $-NHC(O)OCH_3$ y $-NHC(O)NHCH_3$ son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituidos.

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

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

Un "ingrediente activo" (AI) o ingrediente farmacéutico activo (API) (también referido como compuesto activo, sustancia activa, agente activo, agente farmacéutico, agente, molécula biológicamente activa o un compuesto terapéutico) es el ingrediente en un fármaco farmacéutico que es biológicamente activo.

Los términos "comprenden", "tienen" e "incluyen" son verbos de enlace abiertos. Cualquier forma o tiempo de uno o más de estos verbos, tales como "comprende", "comprendiendo", "tiene", "teniendo", "incluye" e "incluyendo", también son ilimitados. Por ejemplo, cualquier método que "comprende", "tiene" o "incluye" una o más etapas no se limita a poseer solo esas una o más etapas y también cubre otras etapas no listadas.

El término "efectivo", como se usa ese término en la especificación y/o reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o pretendido. "Cantidad efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" cuando se usa en el contexto del tratamiento de un paciente o sujeto con un compuesto significa la cantidad del compuesto que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar o prevenir una enfermedad, es una cantidad suficiente para efectuar tal tratamiento o prevención de la enfermedad.

Un "excipiente" es una sustancia farmacéuticamente aceptable formulada junto con los ingredientes activos de un medicamento, composición farmacéutica, formulación o sistema de suministro de fármacos. Se pueden usar excipientes, por ejemplo, para estabilizar la

composición, para aumentar el volumen de la composición (por lo tanto, a menudo referidos como "agentes de volumen", "rellenadores" o "diluyentes" cuando se usan para este propósito) o para conferir una mejora terapéutica en el ingrediente activo en la forma de dosificación final, tal como facilitar la absorción del fármaco, reducir la viscosidad o mejorar la solubilidad. Los excipientes incluyen versiones farmacéuticamente aceptables de antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, colorantes, desintegrantes, saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservadores, sorbentes, edulcorantes y vehículos. El excipiente principal que sirve como medio para transportar el ingrediente activo generalmente se llama vehículo. Los excipientes también se pueden usar en el proceso de manufactura, por ejemplo, para ayudar en el manejo de la sustancia activa, tal como facilitando la fluidez del polvo o las propiedades antiadherentes, además de ayudar a la estabilidad *in vitro* tal como la prevención de la desnaturalización o agregación sobre la vida en anaquel esperada. La idoneidad de un excipiente variará típicamente dependiendo de la ruta de administración, la forma de dosificación, el ingrediente activo, así como otros factores.

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

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

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

Como se usa en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un organismo mamífero vivo, tal como un humano, mono, vaca, oveja, cabra, perro, gato, ratón, rata, cobayo o especies transgénicas del mismo. En ciertas modalidades, el paciente o sujeto es un primate. Los ejemplos no limitantes de pacientes 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, dentro del alcance del juicio médico sólido, son adecuados para uso en contacto con los tejidos, órganos

y/o fluidos corporales de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Un ejemplo de compuestos que son farmacéuticamente aceptables incluye aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que se han designado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA de los Estados Unidos) con un estado de generalmente considerado como seguro (GRAS).

"Sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de compuestos descritos en la presente que son farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Tales sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido 4,4'-metilenbis(3-hidroxi-2-en-1- carboxílico), ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido etansulfónico, 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 metansulfónico, ácido mucónico, ácido *o*-(4- hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobencensulfónico, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terciariobutilacético, ácido trimetilacético, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares. Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre que la sal, en su conjunto, sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Un "portador farmacéuticamente aceptable", "portador de fármaco" o simplemente

"portador" es una sustancia farmacéuticamente aceptable formulada junto con el medicamento del ingrediente activo que está involucrado en la portación, suministro y/o transporte de un agente químico. Los portadores de fármacos se pueden usar para mejorar el suministro y la efectividad de los fármacos, incluyendo por ejemplo, tecnología de liberación controlada para modular la biodisponibilidad del fármaco, disminuir el metabolismo del fármaco y/o reducir la toxicidad del fármaco. Algunos portadores de fármacos pueden aumentar la efectividad del suministro de fármacos a los sitios objetivo específicos. Los ejemplos de portadores incluyen: liposomas, microesferas (*por ejemplo,* hechas de ácido poli(láctico-co-glicólico)), microesferas de albúmina, polímeros sintéticos, nanofibras, complejos de proteína-ADN, conjugados de proteína, eritrocitos, virosomas y dendrímeros.

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

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

"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir *in vivo* metabólicamente en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El profármaco en sí mismo puede tener o no actividad con respecto a una proteína objetivo dada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxi se puede administrar como un éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* al compuesto hidroxi. Los ejemplos no limitantes de 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, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, *p*-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, y ésteres de aminoácidos. De manera similar, un compuesto que comprende un grupo amina se puede administrar como una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el

compuesto amina.

Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos están unidos a los mismos otros átomos, pero donde la configuración de esos átomos en tres dimensiones difiere. Los "enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes especulares entre sí, como las manos izquierda y derecha. Los "diastereómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros. Las moléculas quirales contienen un centro quiral, también referido como un estereocentro o centro estereogénico, que es cualquier punto, aunque no necesariamente un átomo, en una molécula que porta grupos de modo que un intercambio de cualesquiera dos grupos conduce a un estereoisómero. En compuestos orgánicos, el centro quiral es típicamente un átomo de carbono, fósforo o azufre, aunque también es posible que otros átomos sean estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, lo que le confiere muchos estereoisómeros. En compuestos cuya estereoisomería se debe a centros estereogénicos tetraédricos (*por ejemplo,* carbono tetraédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticamente posibles no excederá de 2^n, donde n es el número de estereocentros tetraédricos. Las moléculas con simetría con frecuencia tienen menos del máximo número posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros es referida como una mezcla racémica. Alternativamente, una mezcla de enantiómeros se puede enriquecer enantioméricamente de modo que un enantiómero esté presente en una cantidad mayor que 50%. Normalmente, los enantiómeros y/o diastereómeros se pueden resolver o separar usando técnicas conocidas en la técnica. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el que 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,* incluyendo las mezclas racémicas y no racémicas. Como se usa en la presente, la frase "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" significa que la composición contiene ≤ 15%, más preferiblemente ≤ 10%, incluso más preferiblemente ≤ 5%, o lo más preferiblemente ≤ 1% de otros estereoisómeros.

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

El término "dosis unitaria" se refiere a una formulación del compuesto o composición tal que la formulación se prepara de una manera suficiente para proporcionar una única dosis terapéuticamente efectiva del ingrediente activo a un paciente en una sola administración. Tales formulaciones de dosis unitaria que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, una tableta, cápsula u otras formulaciones orales únicas, o un vial único con un líquido inyectable u otras formulaciones inyectables.

Las definiciones anteriores reemplazan cualquier definición contradictoria en cualquier referencia que se incorpore en la presente como referencia. Sin embargo, el hecho de que se definan ciertos términos no debe considerarse como un indicativo de que cualquier término que no esté definido sea indefinido. Por el contrario, se cree que todos los términos utilizados describen la invención en términos tales que un experto en la técnica pueda apreciar el alcance y poner en práctica la presente invención.

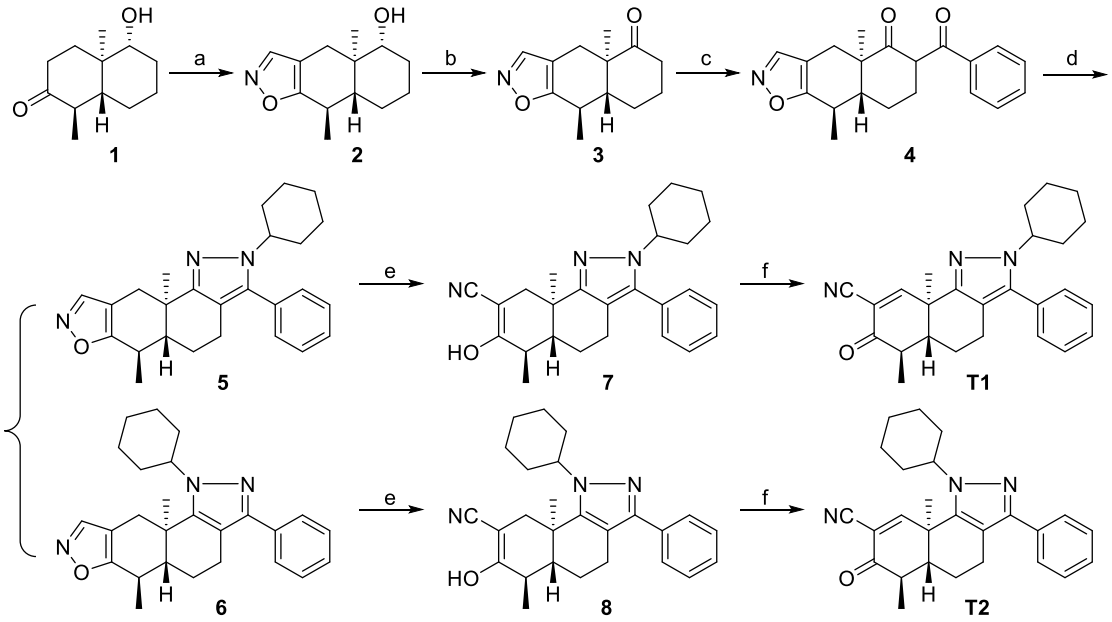
VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar modalidades preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas que el inventor ha descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en las modalidades específicas que se describen y aún obtener un resultado similar o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

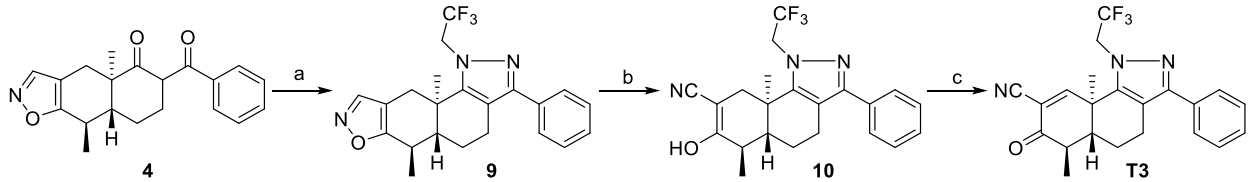
Ejemplo 1: Síntesis y Caracterización

i. Rutas de Síntesis a los Compuestos

Esquema de Reacción 1

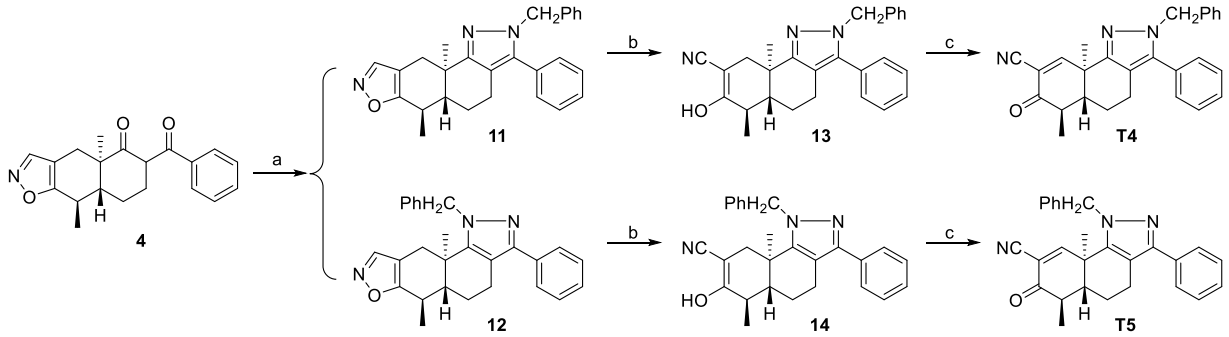


Reactivos y condiciones: a) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; b) Reactivo de Jones, acetona, 0 °C; c) $MgBr_2{\cdot}Et_2O$, DIPEA, PhCOCl, CH_2Cl_2, ta; d) clorhidrato de ciclohexilhidrazina, EtOH, microondas, 110 °C; e) NaOMe, MeOH, 55 °C; f) DDQ, tolueno, 85 °C (para **T1**); o DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC (para **T2**).**Esquema de Reacción 2**

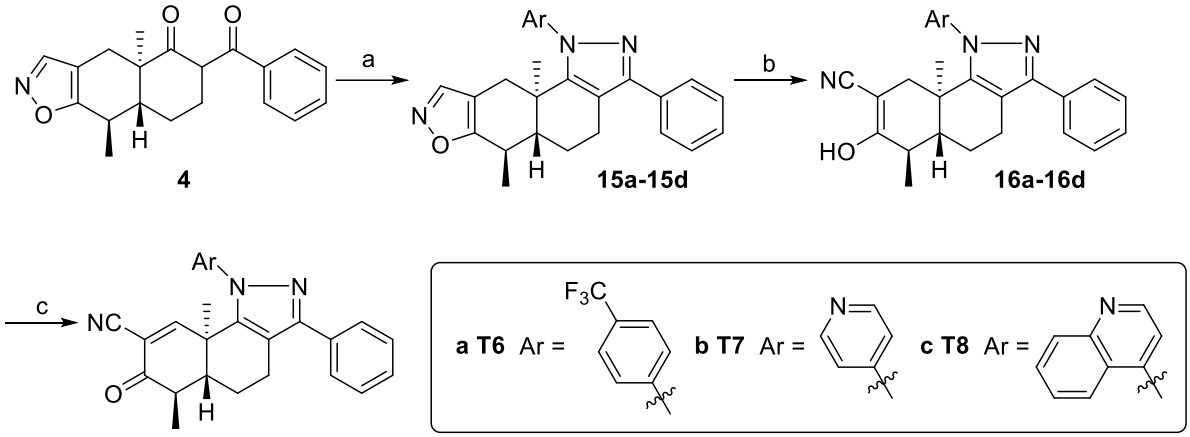


Reactivos y condiciones: a) (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina, HCl ac. 12 N, EtOH, microondas, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) DDQ, tolueno, 85 °C.

Esquema de Reacción 3

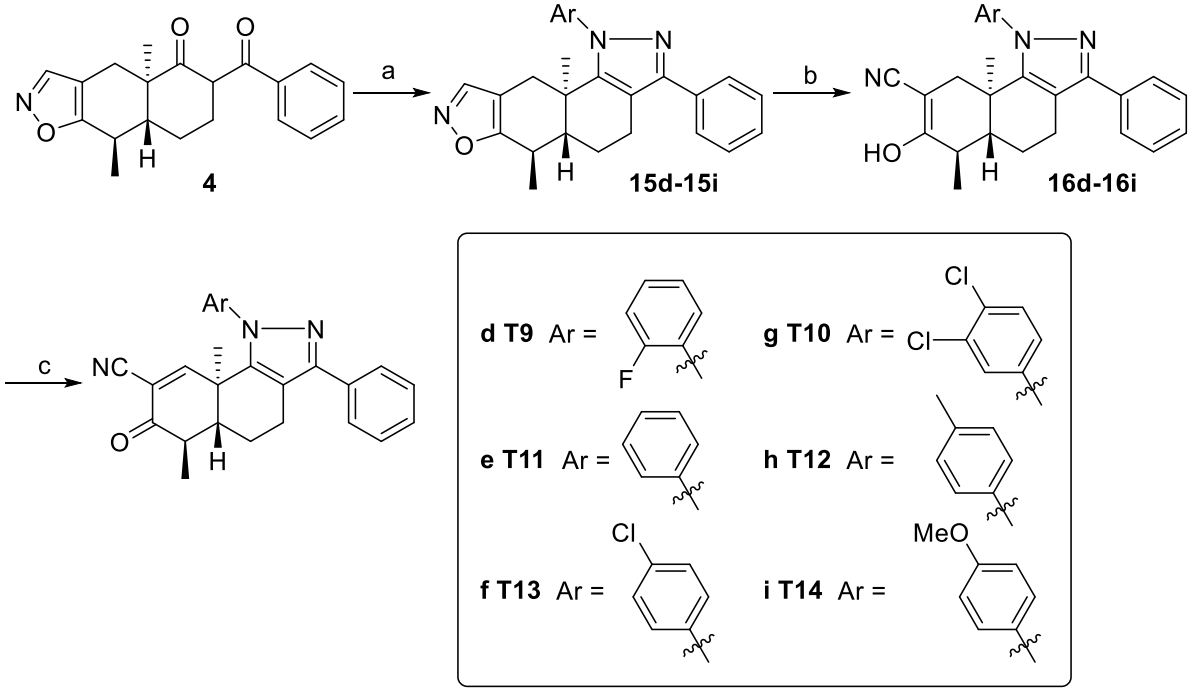


Reactivos y condiciones: a) diclorhidrato de bencilhidrazina, EtOH, microondas, 110 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.**Esquema de Reacción 4**



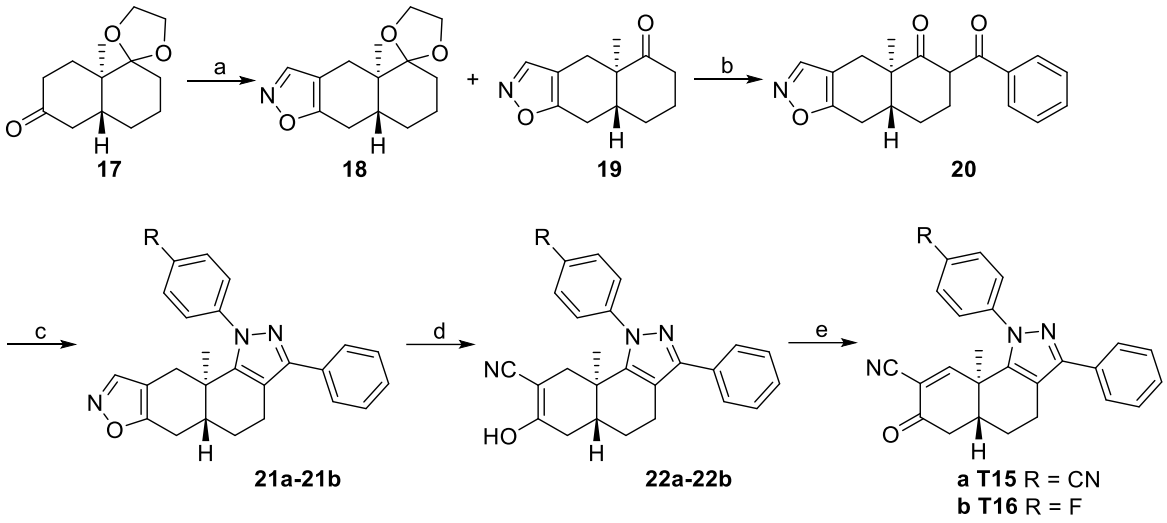
Reactivos y condiciones: a) $ArNHNH_2$ y HCl ac. (para **15a y 15c**) o $ArNHNH_2 \cdot HCl$ (para **15B**), EtOH, microondas; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) condición A (para **T6 y T7**): DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC; o condición B (para **T8**): DDQ, benceno, reflujo.

Esquema de Reacción 5



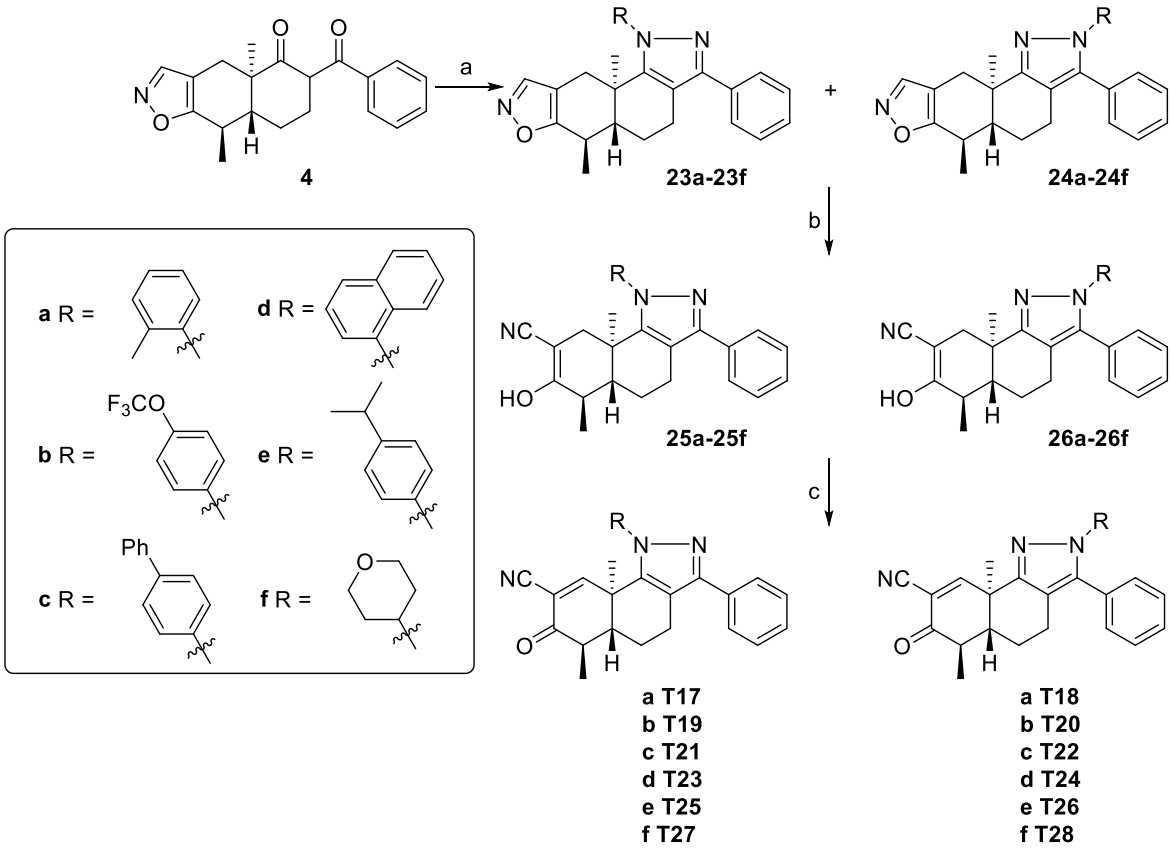
Reactivos y condiciones: a) $ArNHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, microondas; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 6



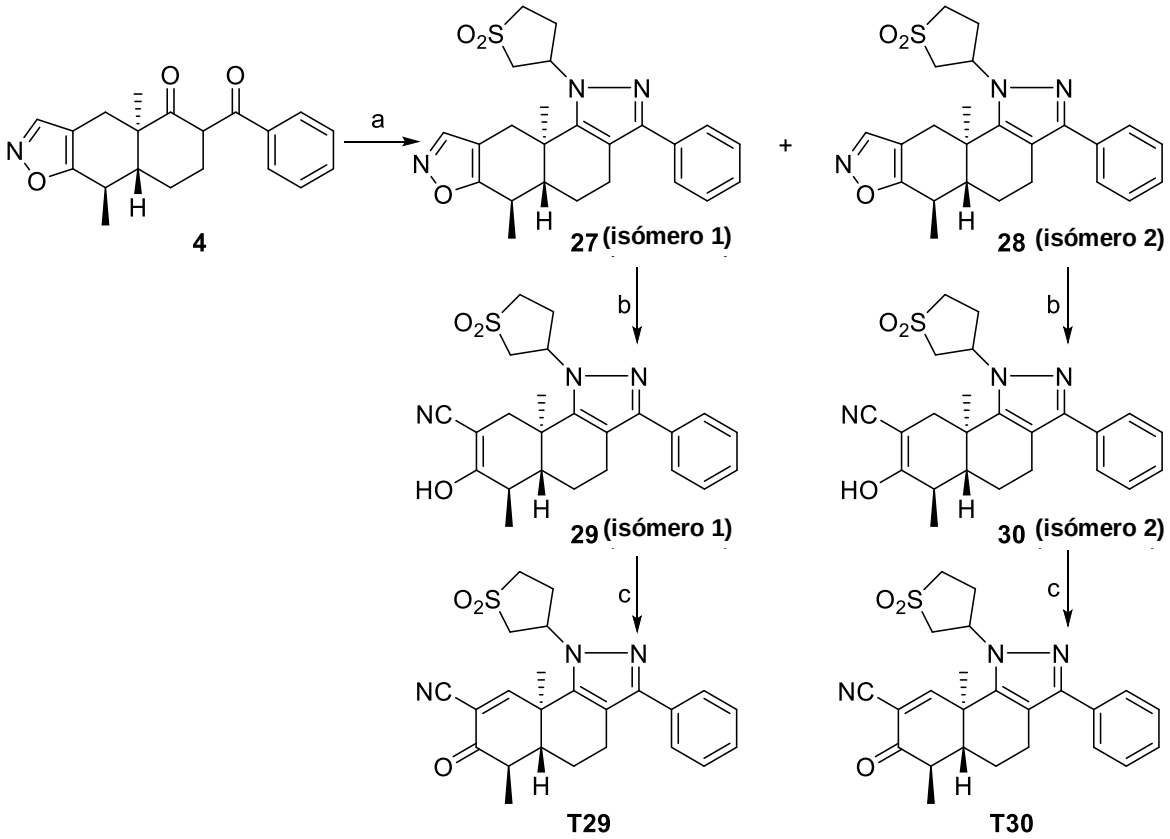
Reactivos y condiciones: a) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, H_2O, 55 °C; b) $MgBr_2{\cdot}Et_2O$, DIPEA, PhCOCl, CH_2Cl_2, ta; c) $ArNHNH_2{\cdot}HCl$, HCl ac. 12 N, EtOH, microondas; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 55 °C.

Esquema de Reacción 7



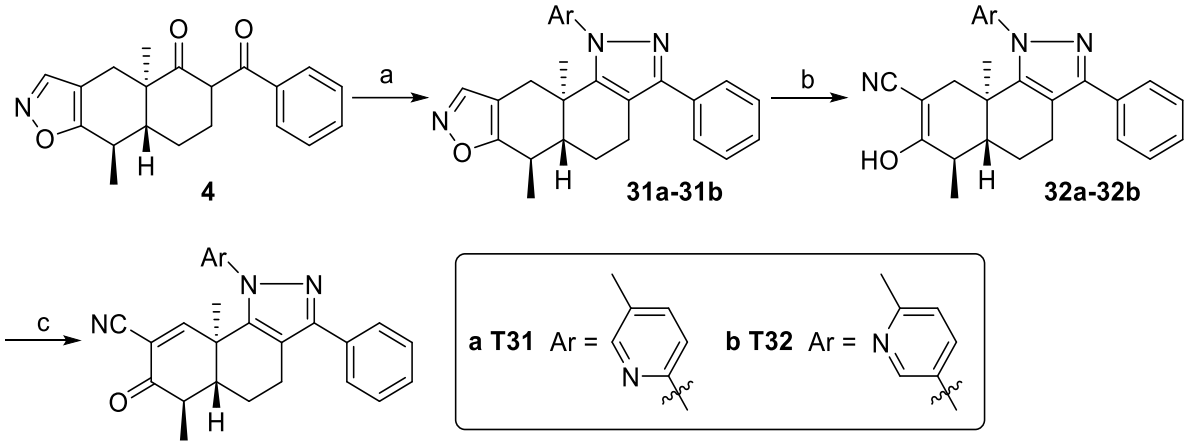
Reactivos y condiciones: a) $ArNHNH_2$•xHCl, EtOH, microondas; b) condición A: K_2CO_3, MeOH, ta; o condición B: NaOMe, MeOH, 55 °C; c) condición A: DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC; o condición B: DDQ, tolueno, 85 °C.

Esquema de Reacción 8



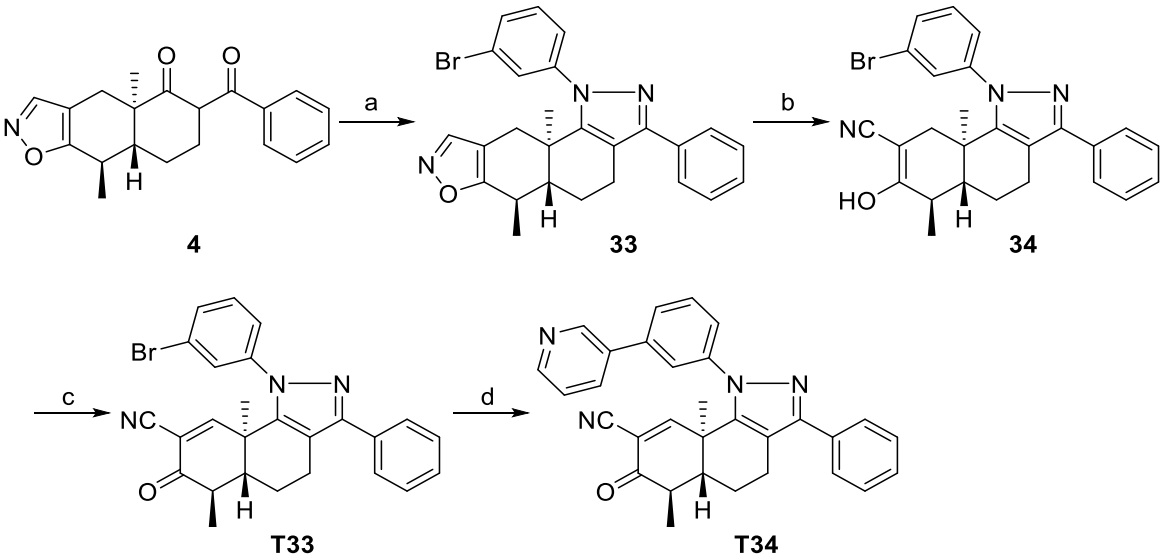
Reactivos y condiciones: a) diclorhidrato de 1,1-dióxido de 3-hidraziniltetrahidrotiofeno, EtOH, microondas, 120 °C; b) K_2CO_3, MeOH, THF, ta; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 9



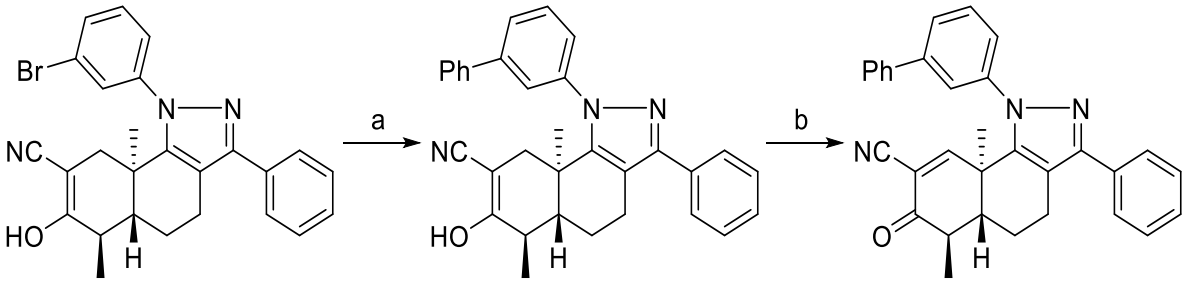
Reactivos y condiciones: a) $ArNHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, microondas; b) condición A (para **32a**): NaOMe, MeOH, 55 °C; o condición B (para **32b**): K_2CO_3, MeOH, ta; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 10



Reactivos y condiciones: a) $3\text{-}BrPhNHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, microondas, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC; d) ácido 3-piridinilborónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C.

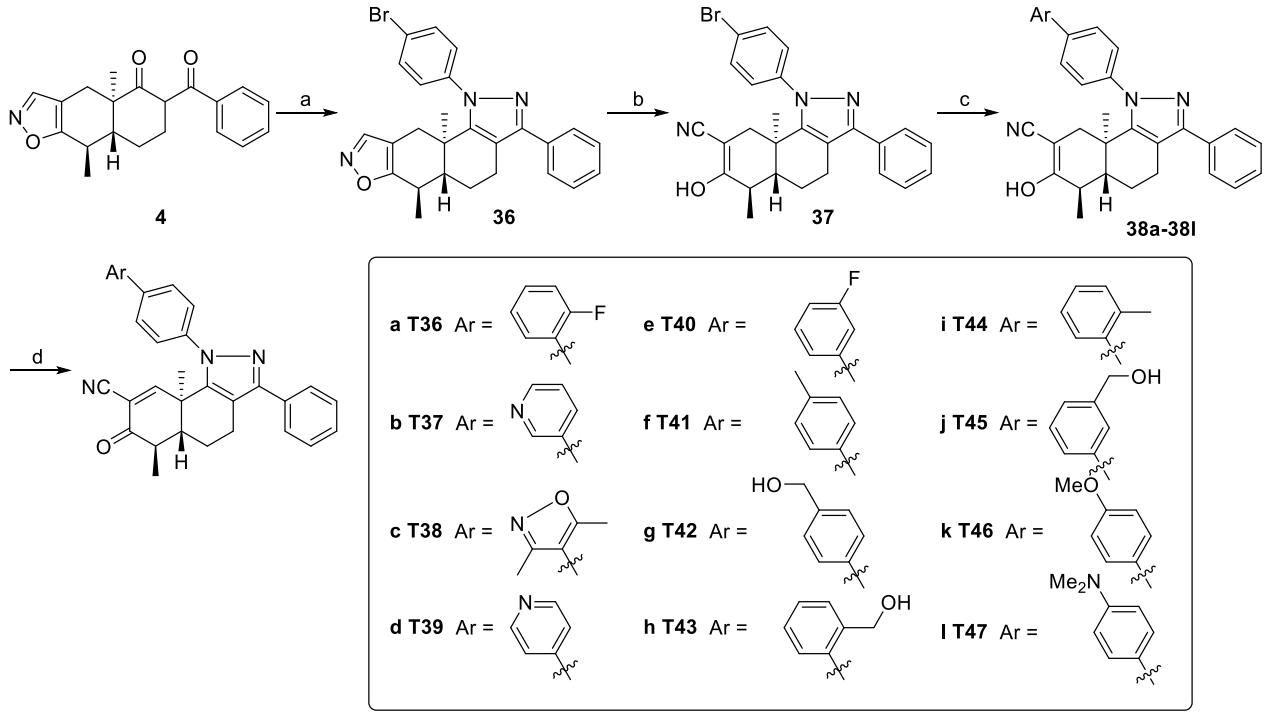
Esquema de Reacción 11



34 35 T35

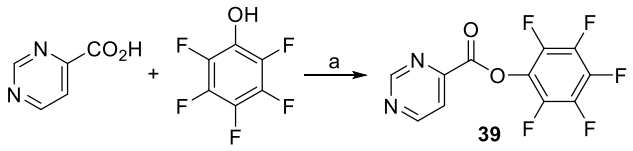
Reactivos y condiciones: a) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C; b) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 12



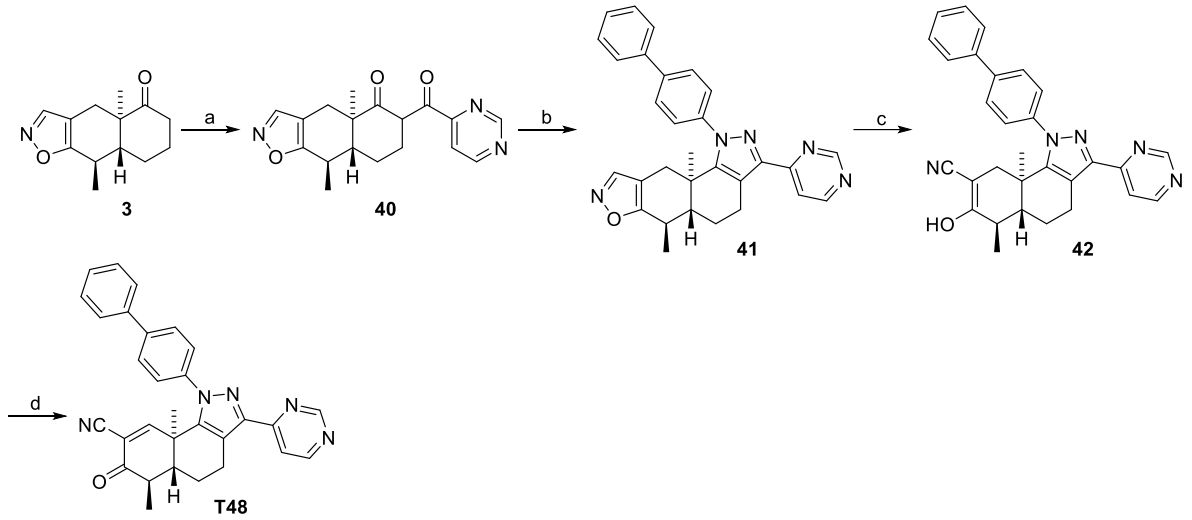
Reactivos y condiciones: a) 4-BrPhNHNH$_2$·HCl, EtOH, microondas, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) ArB(OH)$_2$, K_3PO_4, Pd(PPh$_3$)$_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 13



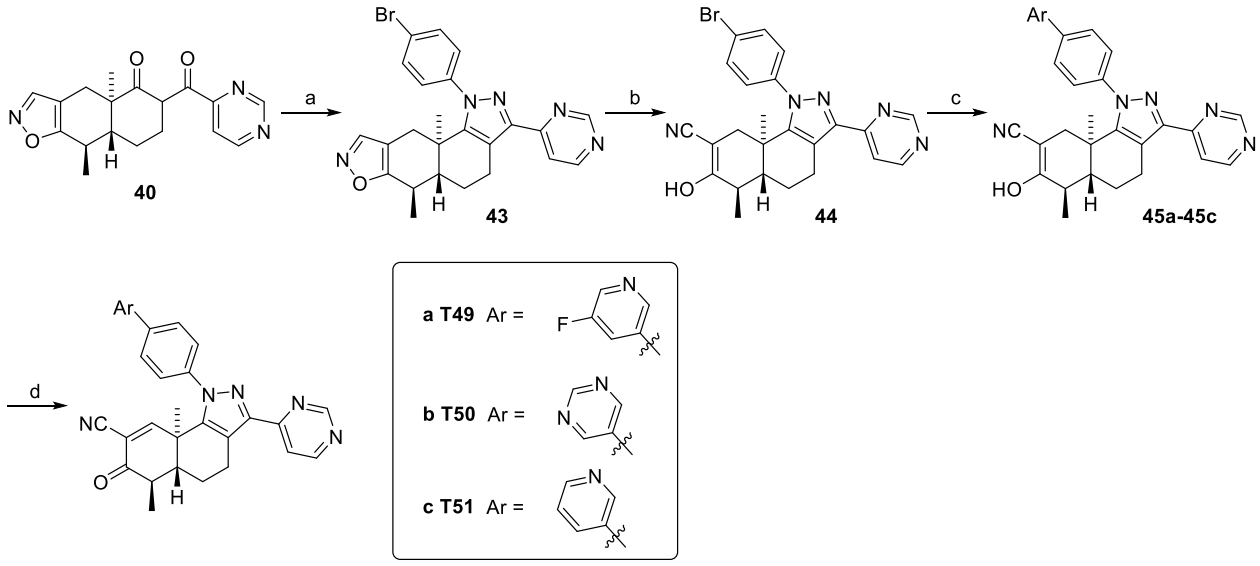
Reactivos y condiciones: a) DCC, 1,4-dioxano, ta.

Esquema de Reacción 14



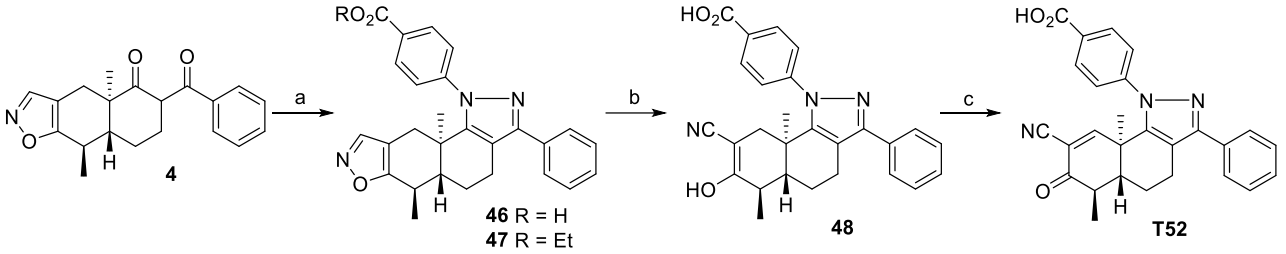
Reactivos y condiciones: a) **39**, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, CH_2Cl_2, ta; b) clorhidrato de bifenil-4-il hidrazina, EtOH, microondas, 120 °C; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 15

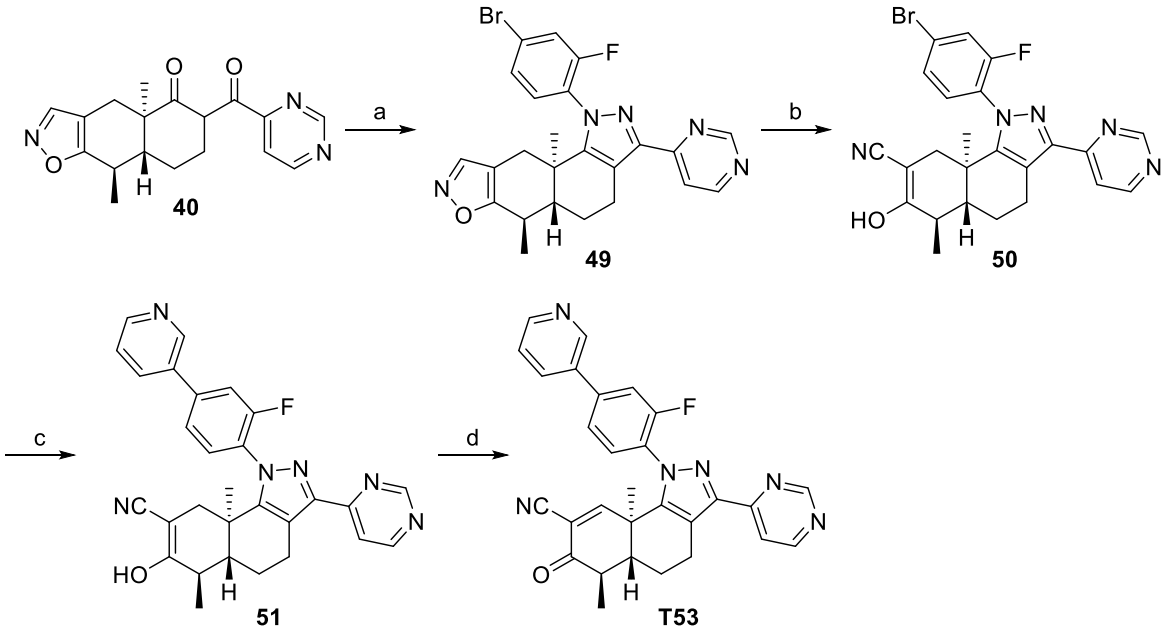


Reactivos y condiciones: a) clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina, EtOH, microondas, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) $ArB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C; d) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 16

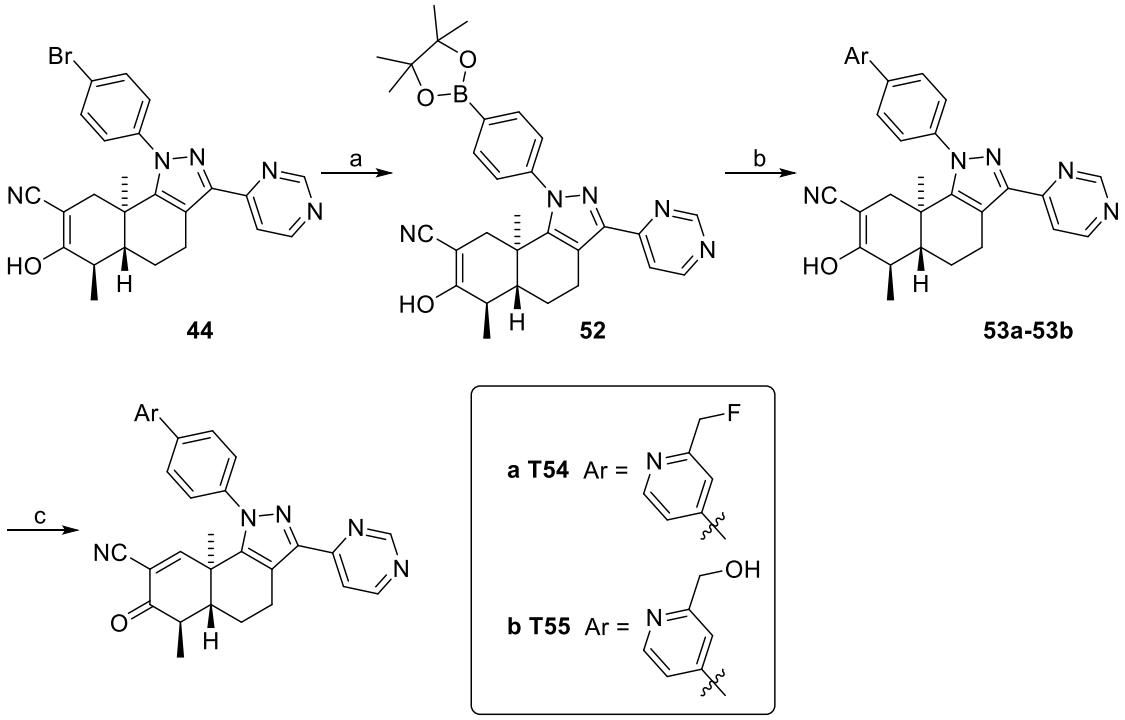


Reactivos y condiciones: a) clorhidrato de ácido 4-hidrazinilbenzoico, EtOH, microondas, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 55 °C.**Esquema de Reacción 17**



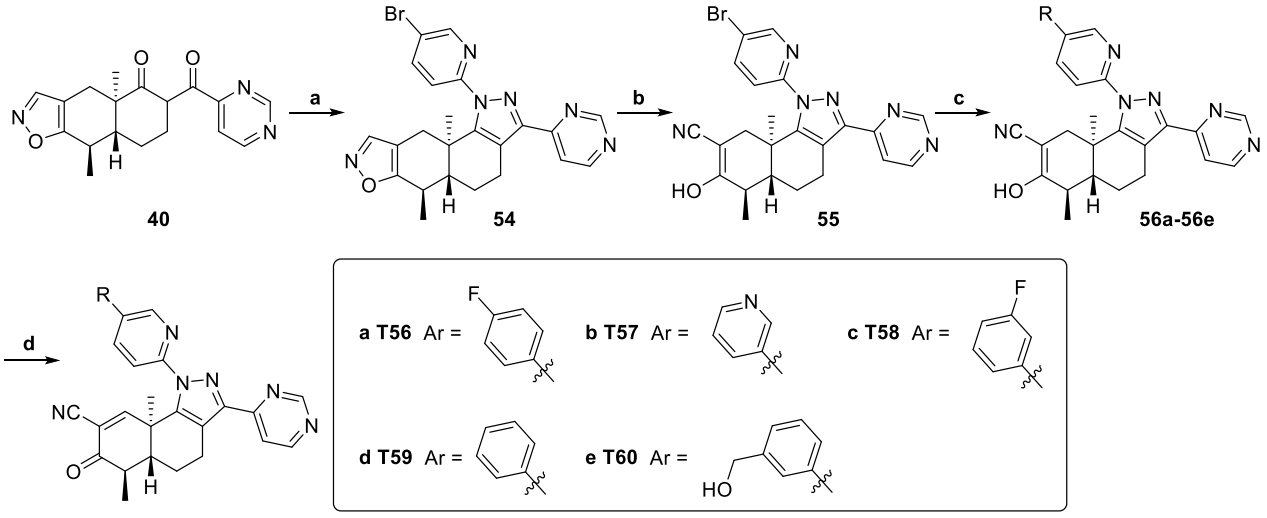
Reactivos y condiciones: a) 4-Br-2-F-PhNHNH$_2$·HCl, EtOH, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) ácido piridin-3-borónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, microondas, 90 °C; d) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 55 °C.

Esquema de Reacción 18

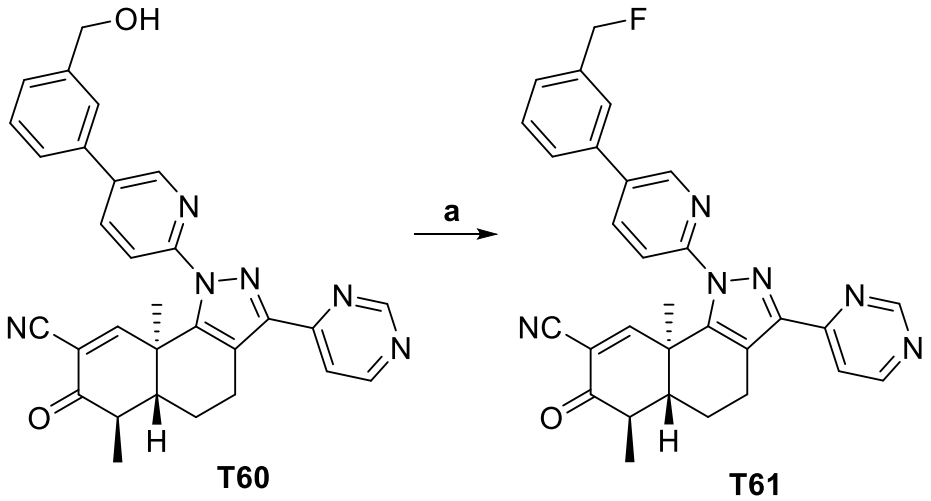


Reactivos y condiciones: a) bis(pinacolato)diboro, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, 100 °C; b) ArBr, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 100 °C; c) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 19

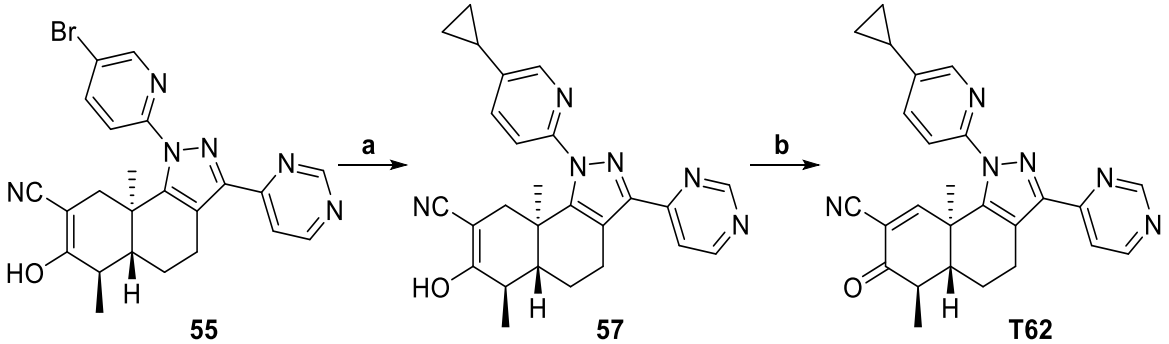


Reactivos y condiciones: a) i) clorhidrato de 5-bromo-2-hidrazinilpiridina, EtOH, microondas, 100 ºC; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) ácido arilborónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 ºC; d) Br_2 en CH_2Cl_2 (para **T56-T59**) o DBDMH (para **T60**), DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.**Esquema de Reacción 20**



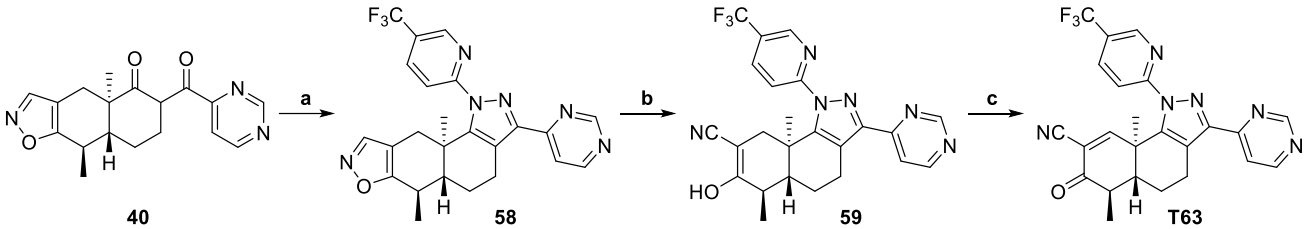
Reactivos y condiciones: a) DAST, CH_2Cl_2, -78 °C.

Esquema de Reacción 21



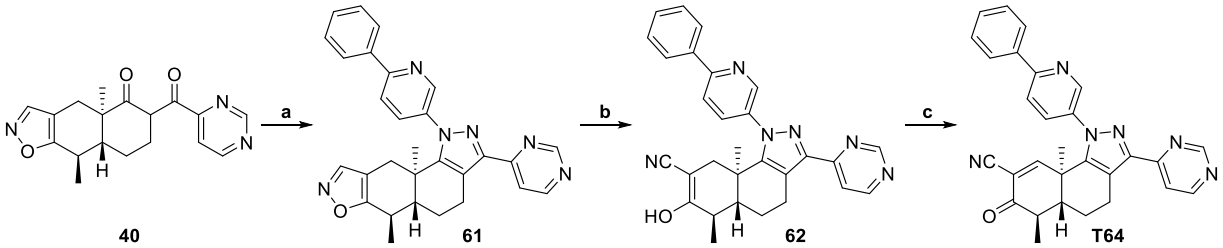
Reactivos y condiciones: a) ciclopropiltrifluoroborato de potasio, K_3PO_4, RuPhos, tolueno, agua, $Pd(OAc)_2$, 95 °C; b) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 22



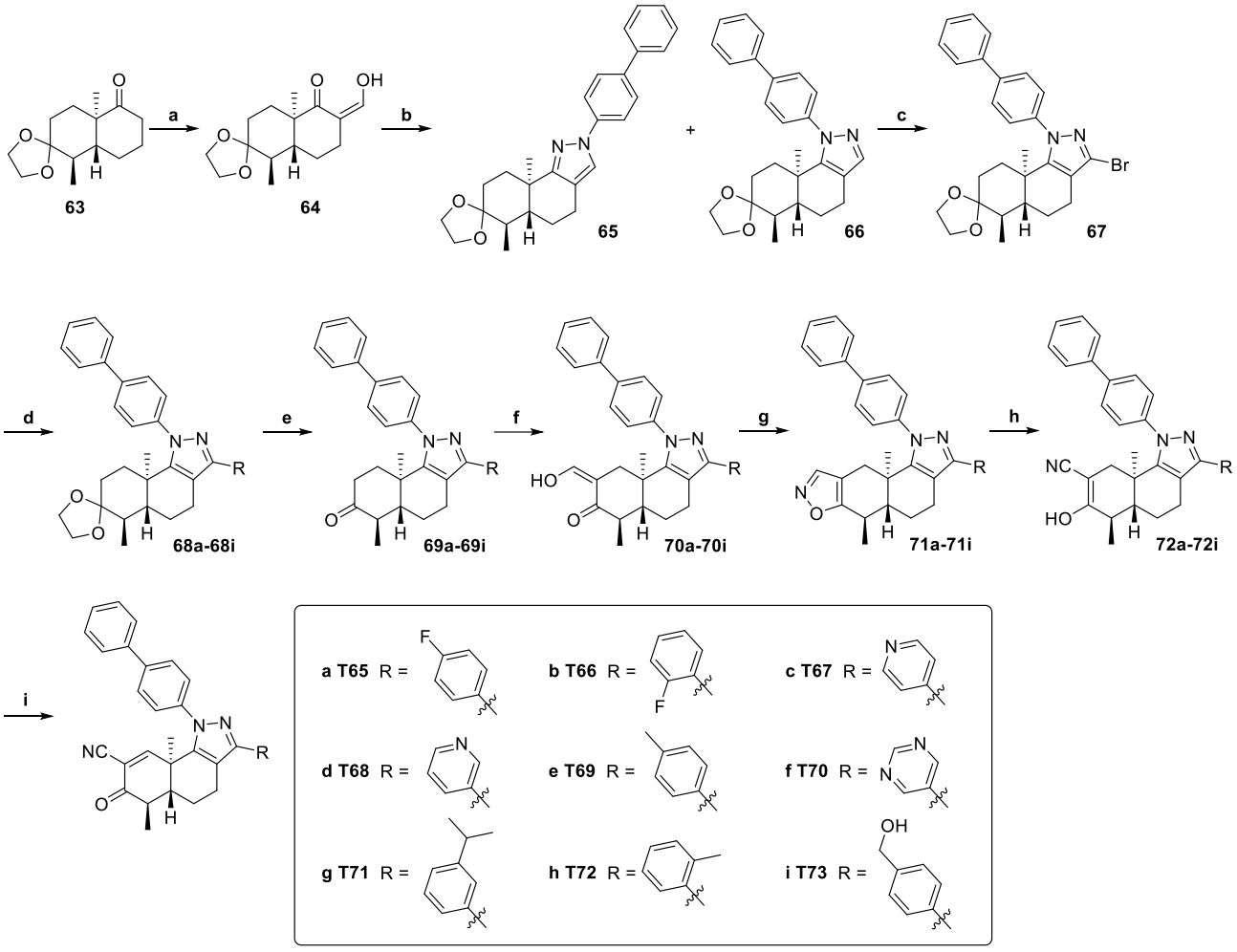
Reactivos y condiciones: a) 2-hidrazinil-5-(trifluorometil)piridina, HCl 4 N en 1,4-dioxano, EtOH, microondas, 100 ºC; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 23



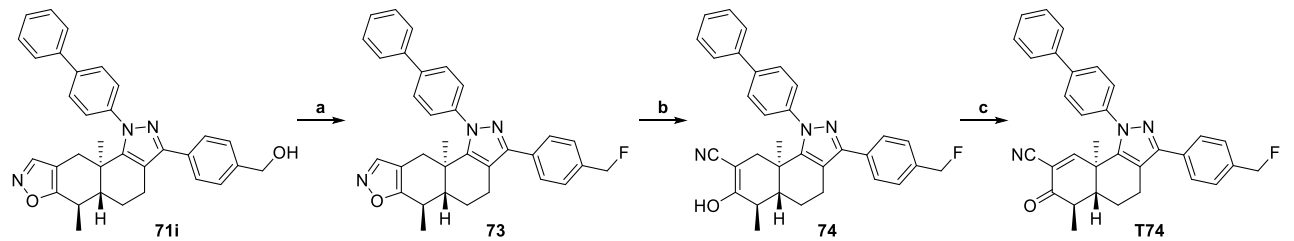
Reactivos y condiciones: a) clorhidrato de 5-hidrazin-2-fenilpiridina, EtOH, microondas, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 24



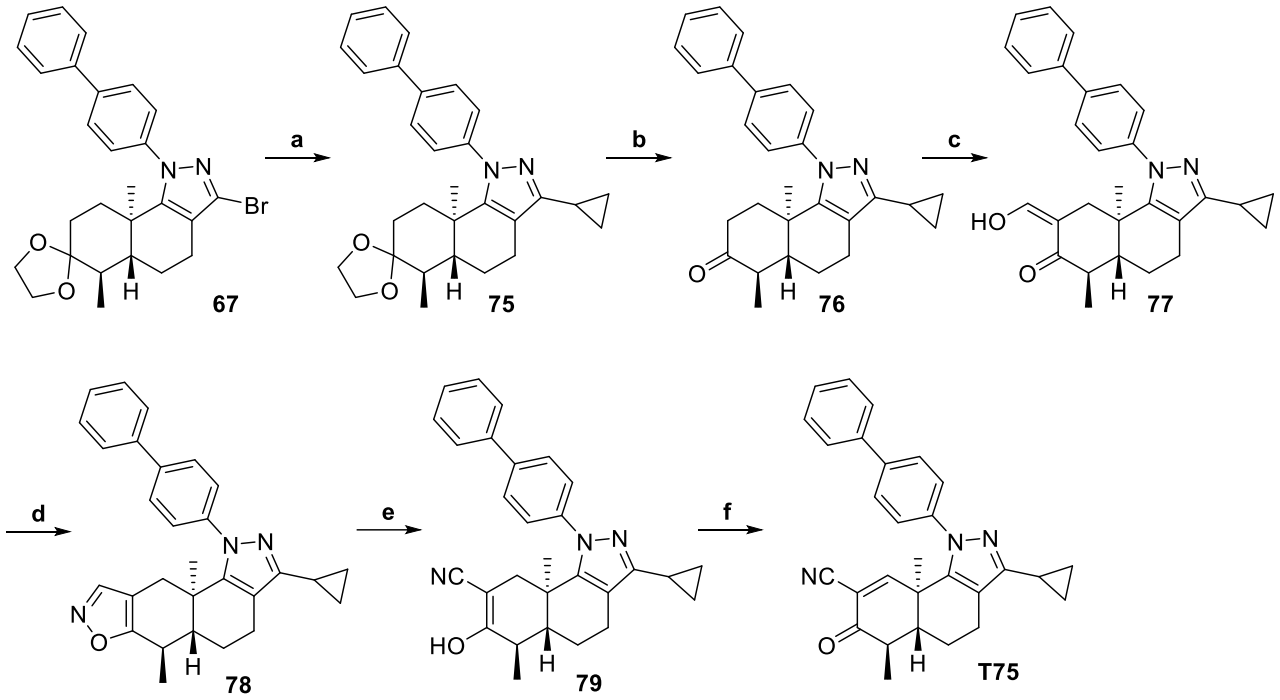
Reactivos y condiciones: a) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, benceno, ta; b) bifenil-4-ilhidrazina, AcOH, EtOH, ta; c) Br_2, Na_2CO_3, CH_2Cl_2, -10 °C; d) ácido arilborónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF; e) HCl ac. 3 N, MeOH, ta; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; g) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; h) K_2CO_3, MeOH, ta; i) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 25



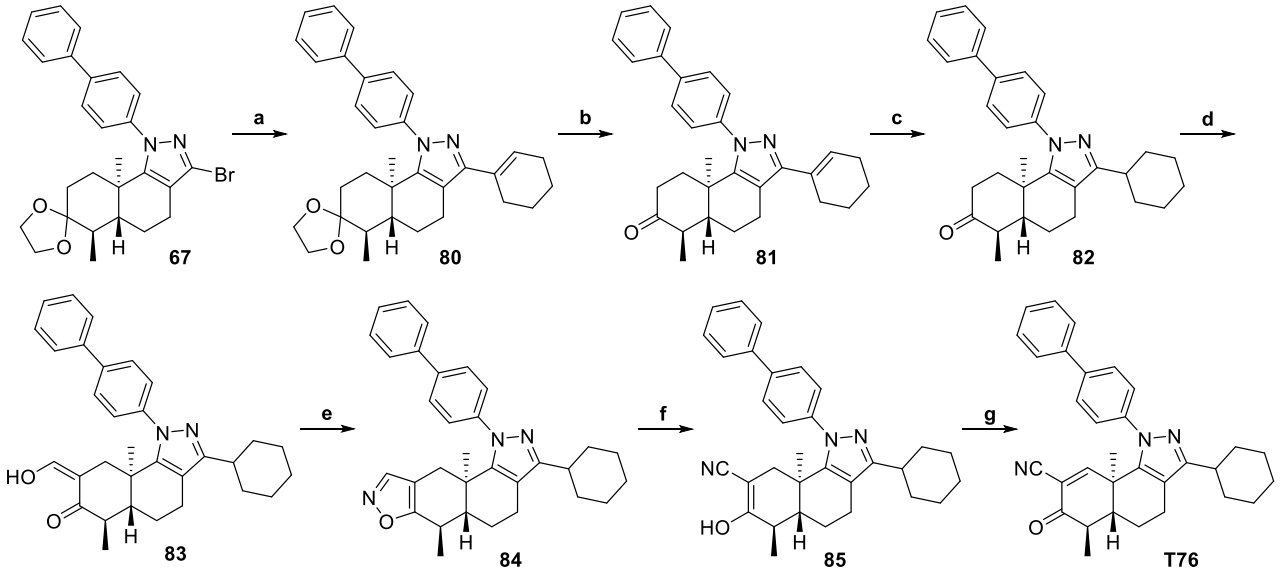
Reactivos y condiciones: a) DAST, CH_2Cl_2, 0 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 26



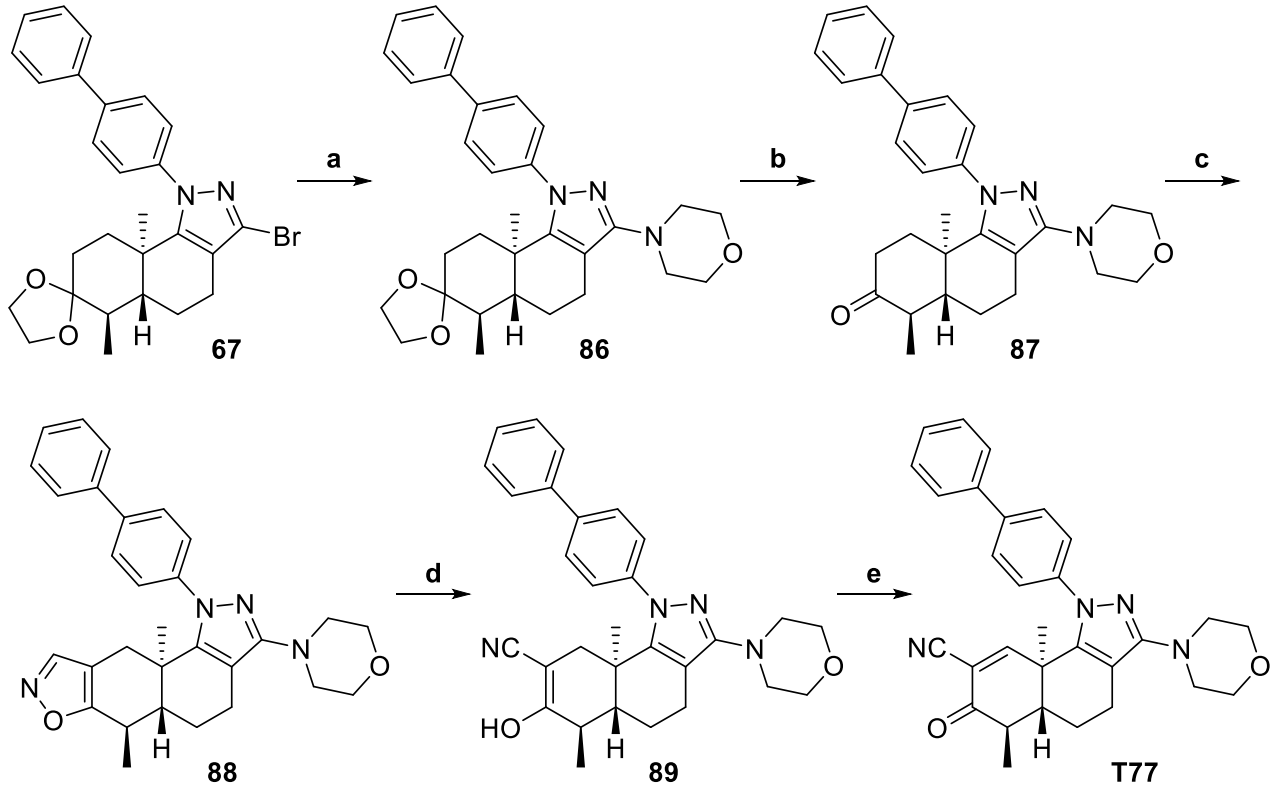
Reactivos y condiciones: a) ciclopropiltrifluoroborato de potasio, K_3PO_4, RuPhos, tolueno, agua, $Pd(OAc)_2$, 125 °C; b) HCl ac. 3 N, MeOH, ta; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; e) K_2CO_3, MeOH, ta; f) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 27



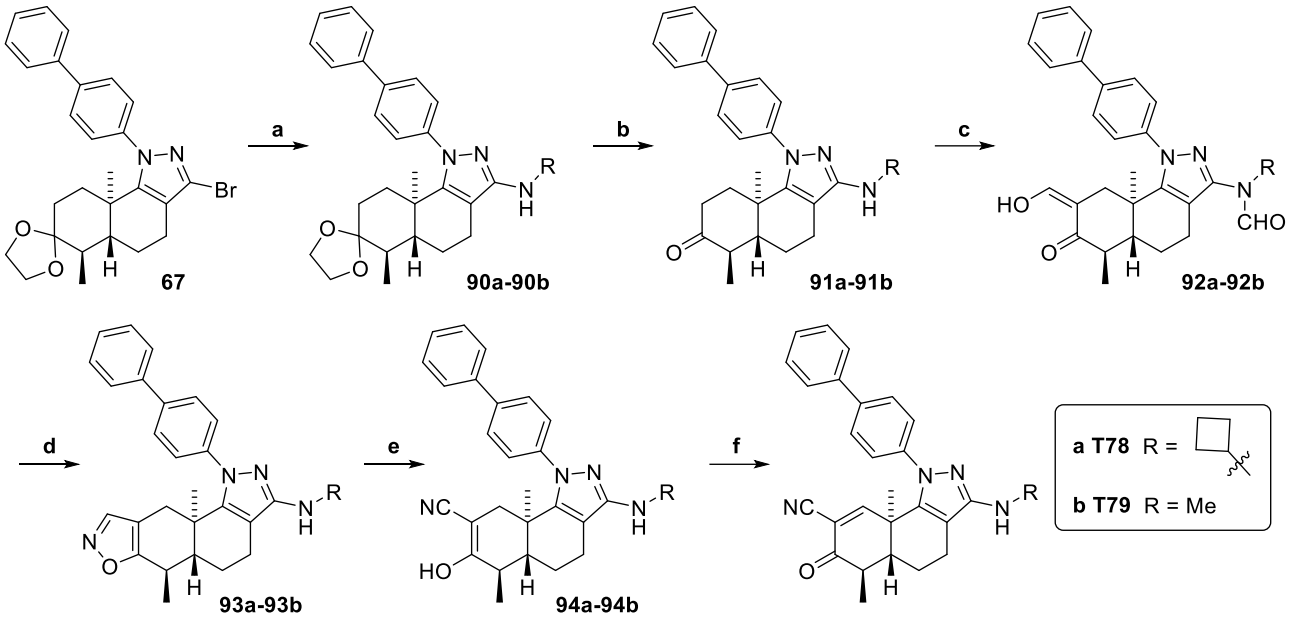
Reactivos y condiciones: a) pinacol éster del ácido 1-ciclohexen-1-il-borónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, 100 °C; b) HCl ac. 3 N, MeOH, ta; c) H_2, Pd/C al 10%, EtOAc, ta; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C; f) K_2CO_3, MeOH, ta; g) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 28



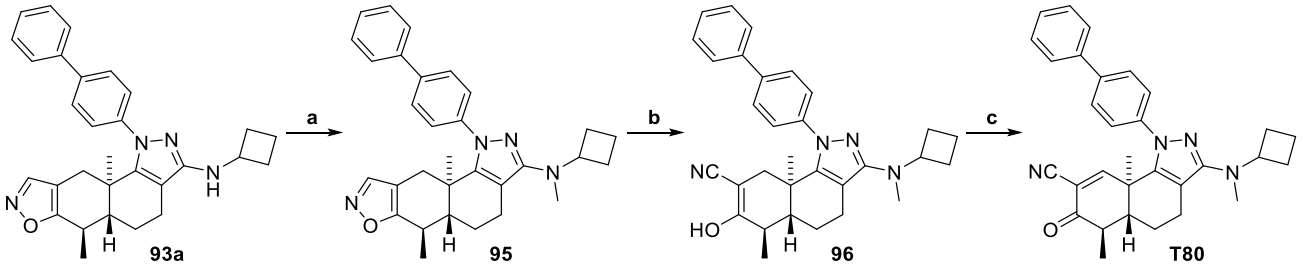
Reactivos y condiciones: a) morfolina, t-BuXPhosPd-G3, XPhos, $NaOBu^t$, 1,4-dioxano, 120 °C; b) HCl ac. 3 N, THF, ta a 50 °C; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; HCl ac. 6 N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, ta; e) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 29



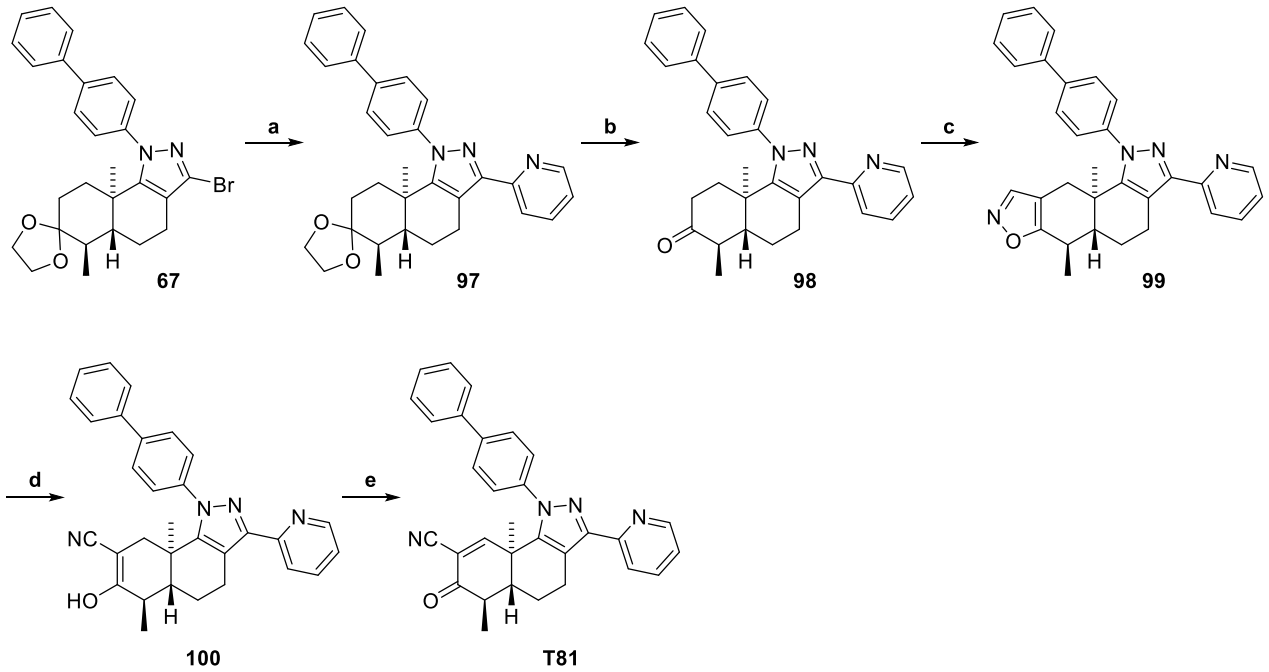
Reactivos y condiciones: a) ciclobutilamina (para **90a**) o $MeNH_2$·HCl (para **90b**), t-BuXPhosPd-G3, XPhos, $NaOBu^t$, 1,4-dioxano, 120 °C; b) HCl ac. 3 N, THF, ta; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; d) NH_2OH·HCl, HCl ac. 6 N, EtOH, 55 °C; e) K_2CO_3, MeOH, ta; f) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 30



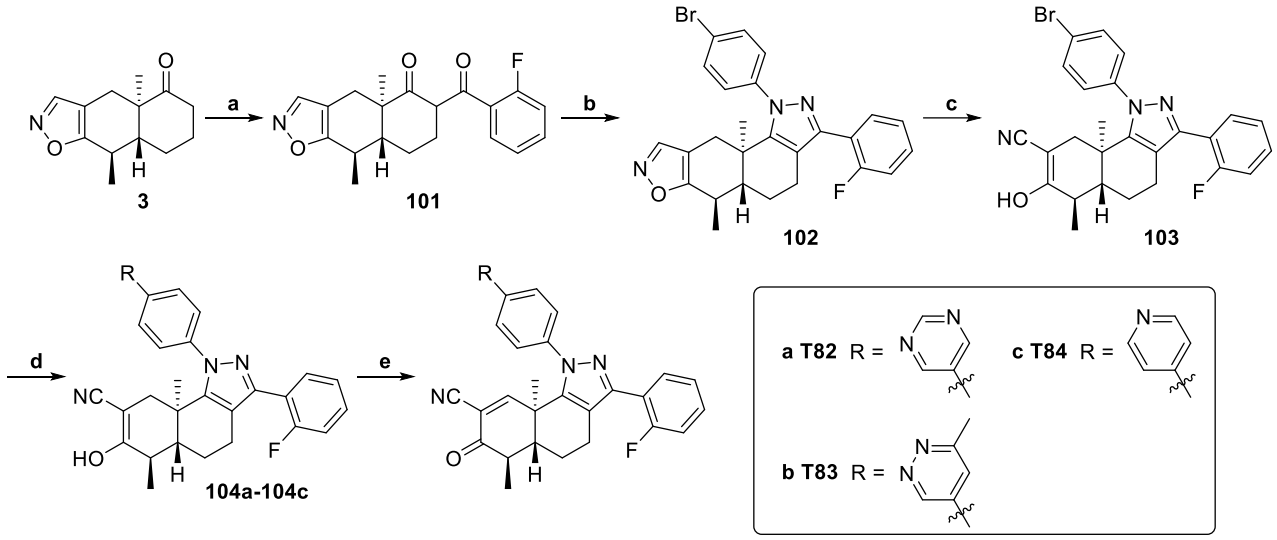
Reactivos y condiciones: a) HCO_2H, HCHO ac. al 37%, 1,4-dioxano, 85 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 31

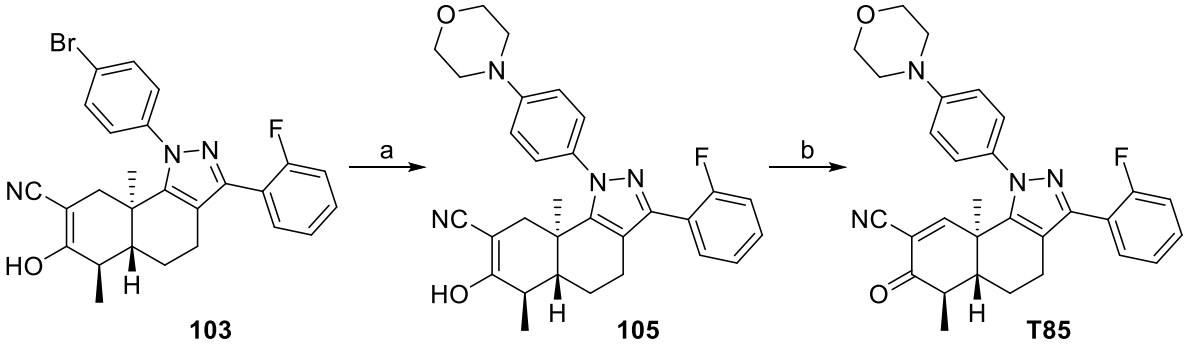


Reactivos y condiciones: a) 2-tri-n-butilestanilpiridina, T-BuXPhosPd-G3, XPhos, $NaOBu^t$, 1,4-dioxano, 150 °C; b) HCl ac. 3 N, THF, ta; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; HCl ac. 6 N, $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, ta; e) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 32

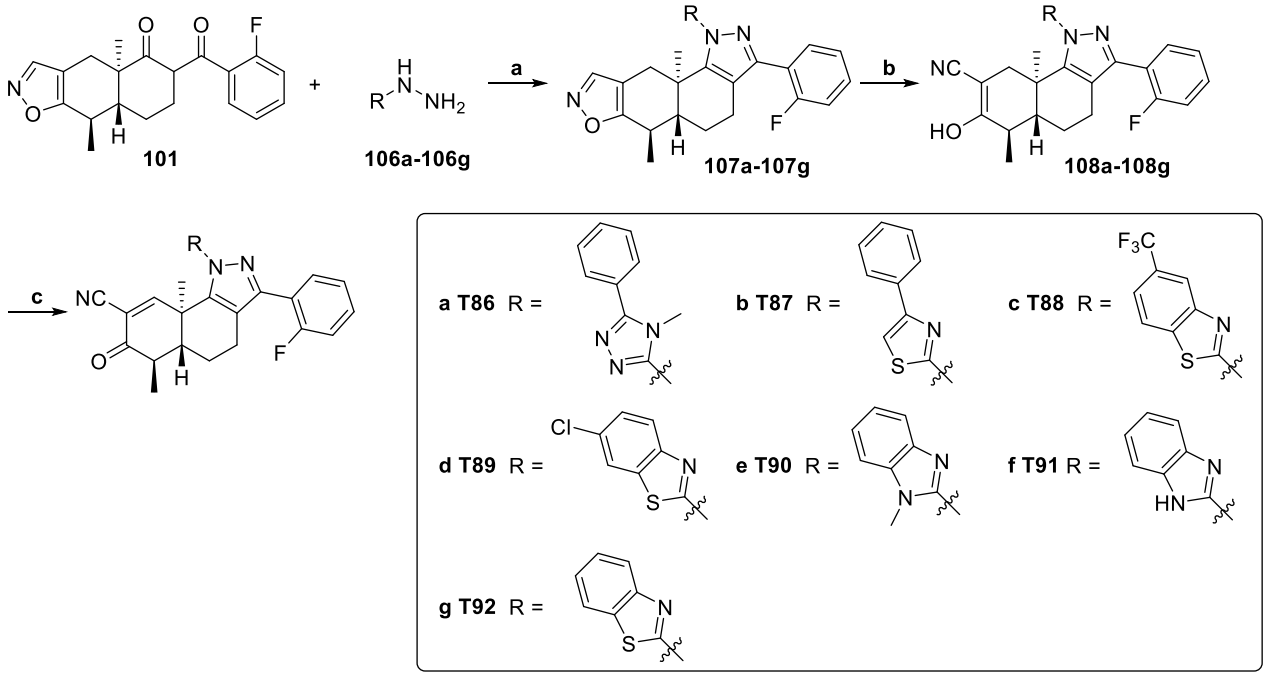


Reactivos y condiciones: a) cloruro de 2-fluorobenzoilo, $MgBr_2 \cdot Et_2O$, DIPEA, CH_2Cl_2, ta; b) clorhidrato de 4-bromo-fenilhidrazina, EtOH, microondas, 120 ºC; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) ácido arilborónico (o pinacol éster del ácido arilborónico), K_3PO_4 (o K_2CO_3), catalizador de paladio, 1,4-dioxano/DMF, 90 ºC; e) Br_2, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.**Esquema de Reacción 33**



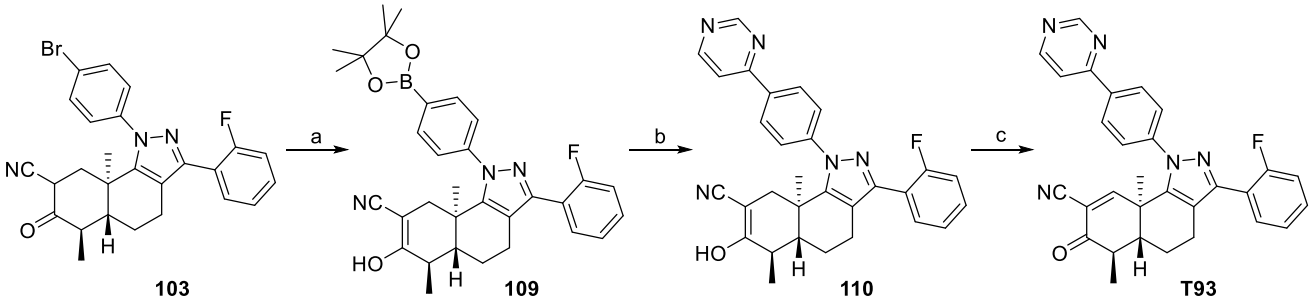
Reactivos y condiciones: a) morfolina, *t*-BuXPhosPd-G3, XPhos, $NaOBu^t$, 1,4-dioxano, 120 °C; b) DDQ, tolueno, ta.

Esquema de Reacción 34



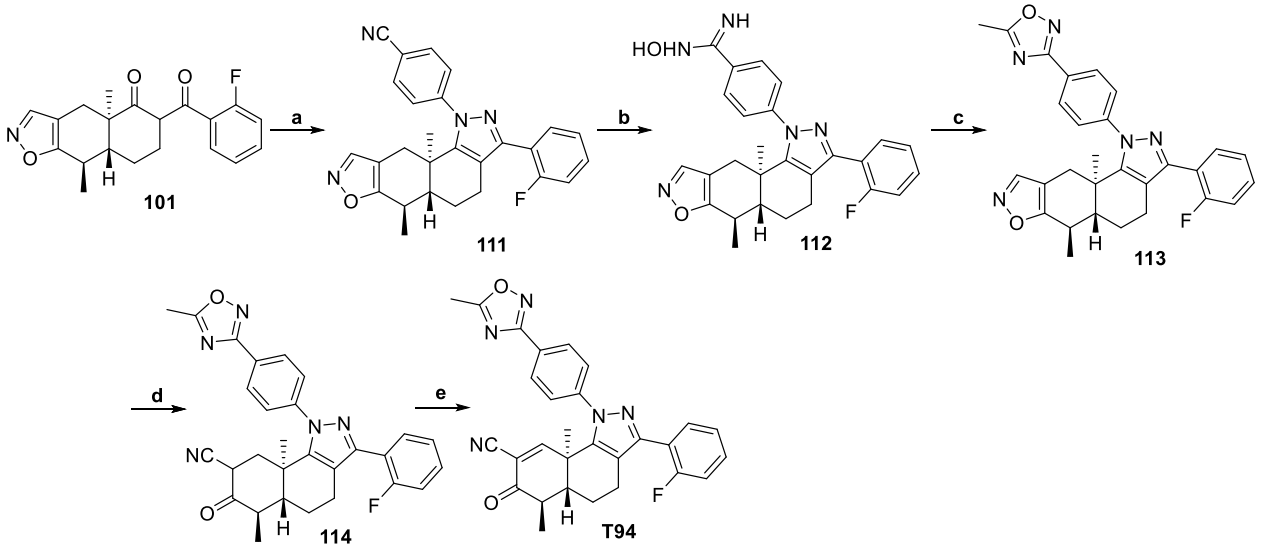
Reactivos y condiciones: a) HCl ac. 12 N, EtOH, microondas, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 35



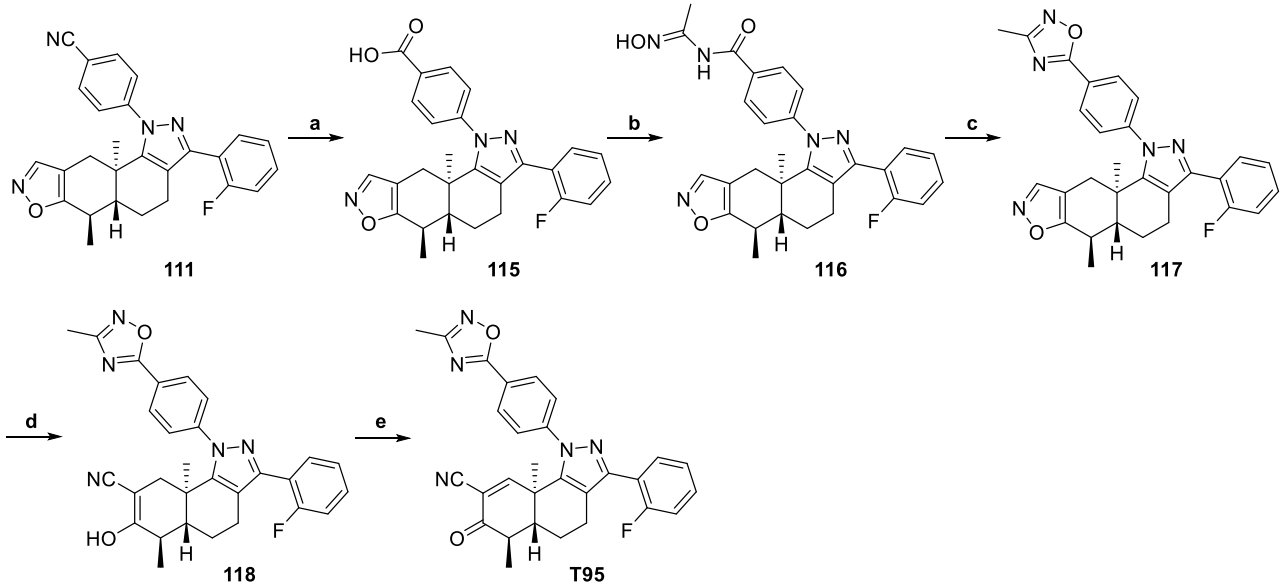
Reactivos y condiciones: a) bis(pinacolato)diboro, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, 100 °C; b) 4-cloropirimidina, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 100 °C; c) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 36



Reactivos y condiciones: a) clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina, EtOH, microondas, 120 ºC; b) NH_2OH ac., EtOH, 50 ºC; c) dimetilacetamida dimetilacetal, 1,4-dioxano, 60 ºC; d) K_2CO_3, MeOH, ta; e) Br_2, CH_2Cl_2, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

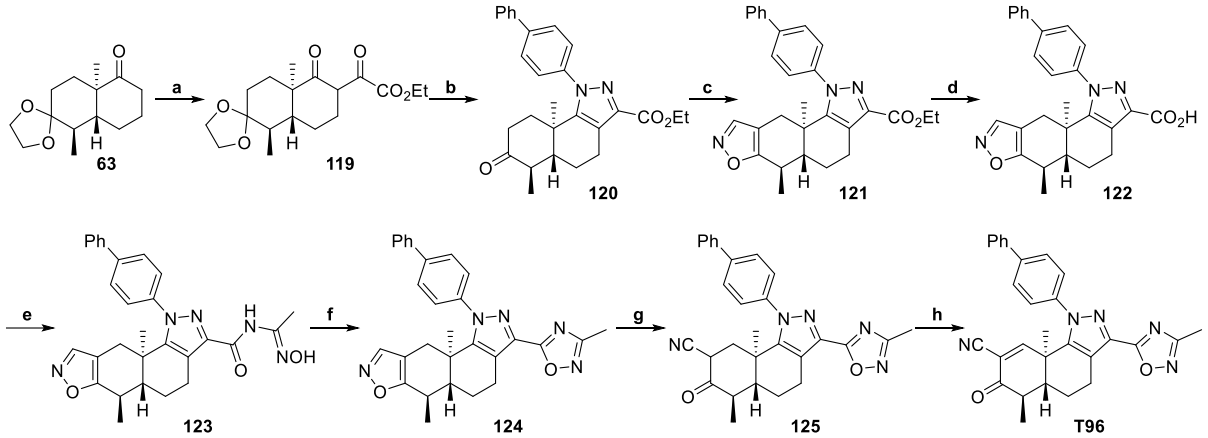
Esquema de Reacción 37



Reactivos y condiciones: a) H_2SO_4 ac. al 50%, 130 ºC; b) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, 0 °C a

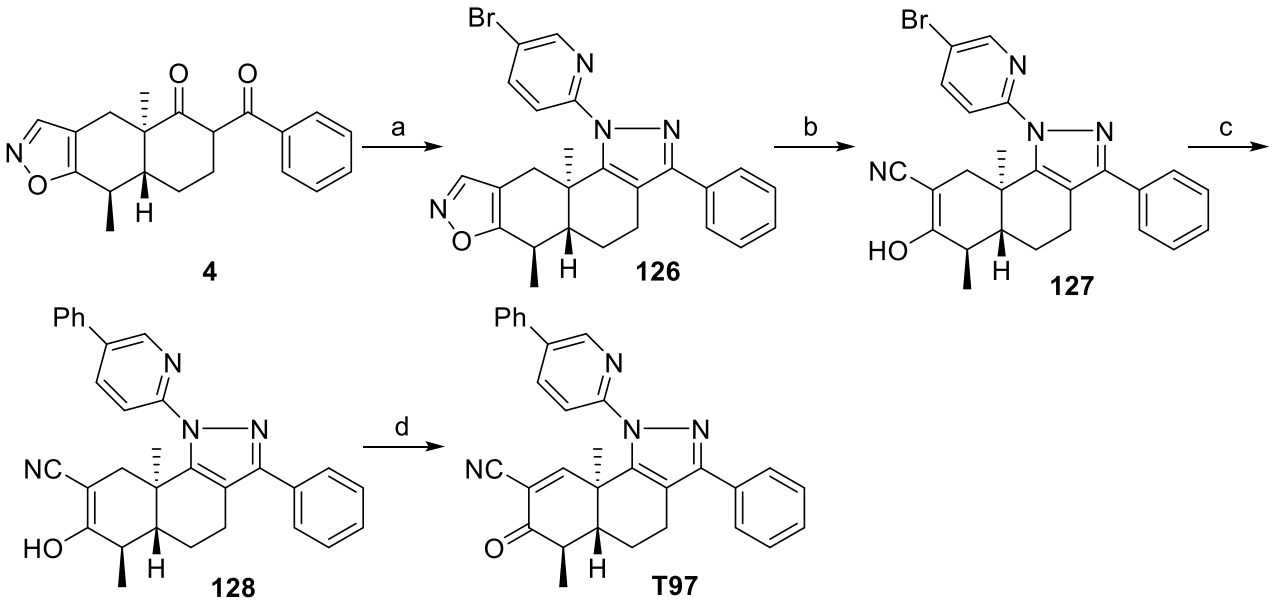
ta; ii) *N*-hidroxiacetamidina, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C a ta; c) T_3P, 1,4-dioxano, 90 °C; d) K_2CO_3, MeOH, ta; e) Br_2, CH_2Cl_2, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 38



Reactivos y condiciones: a) oxalato de dietilo, NaH, THF, 80 ºC; b) i) clorhidrato de bifenil-4-ilhidrazina, EtOH, microondas, 120 ºC; ii) HCl ac. 3 N, THF; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, HCl ac. 12 N, 55 ºC; d) H_2SO_4 ac. al 50%, 130 ºC; e) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, 0 °C a ta; ii) *N*-hidroxiacetamidina, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C a ta; f) T_3P, 1,4-dioxano, 90 °C; g) K_2CO_3, MeOH, ta; h) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

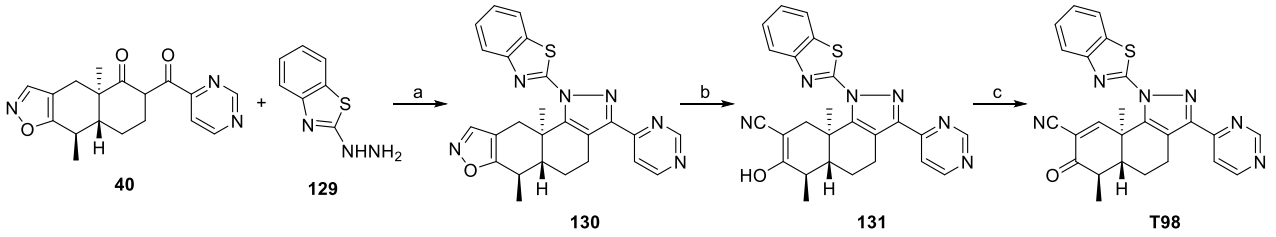
Esquema de Reacción 39



Reactivos y condiciones: a) 5-bromo-2-hidrazinilpiridina, HCl ac. 6 N, EtOH,

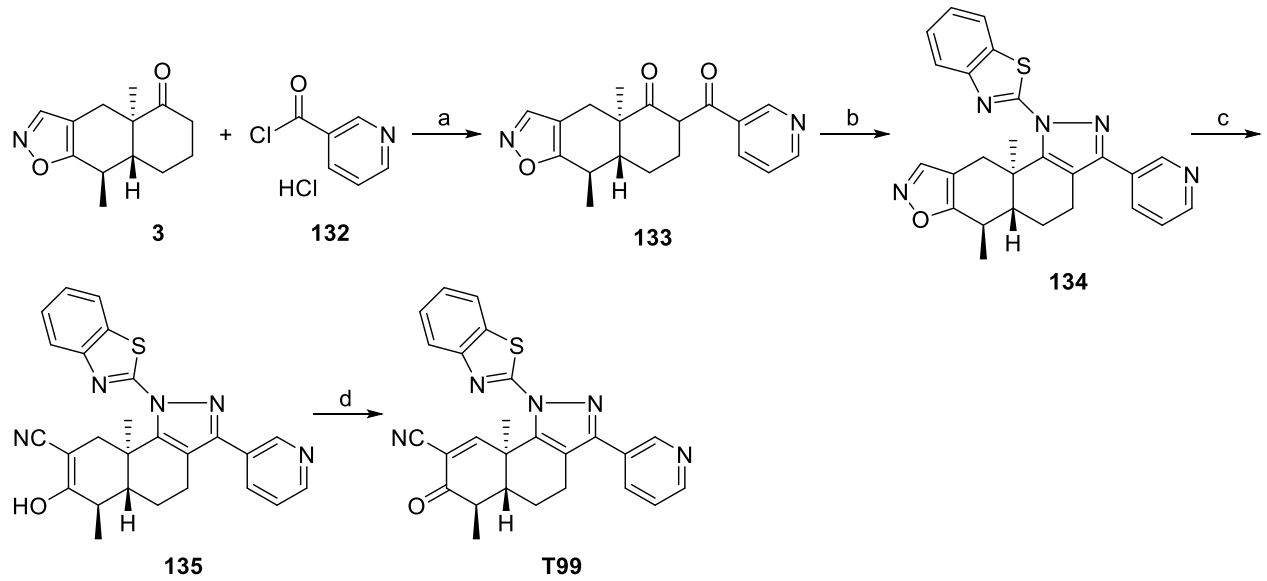
microondas, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) $PhB(OH)_2$, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 40



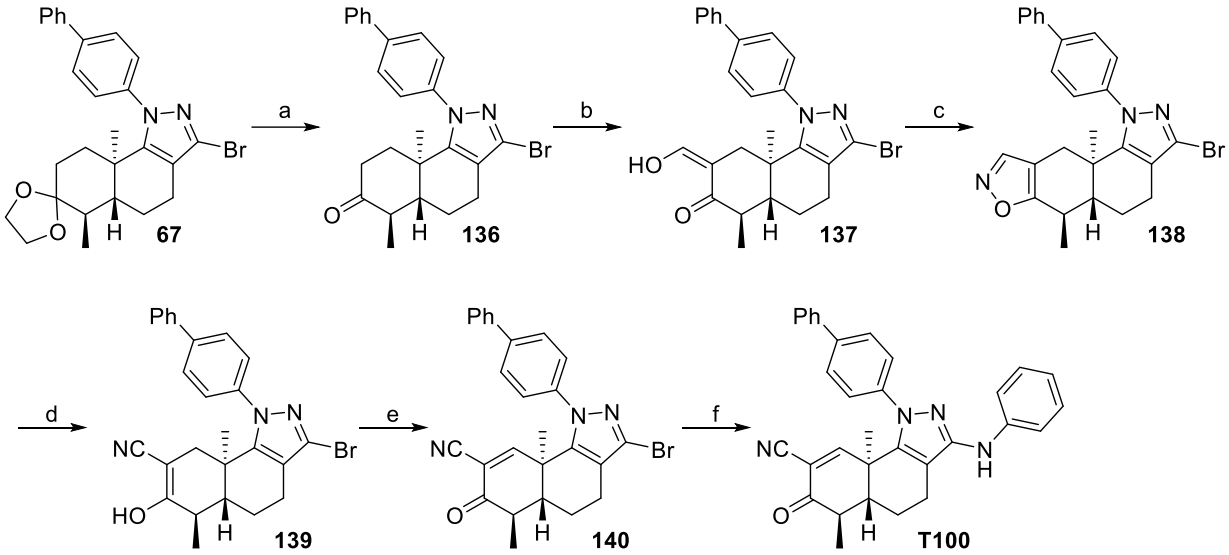
Reactivos y condiciones: a) HCl ac. 12 N, EtOH, microondas, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 41



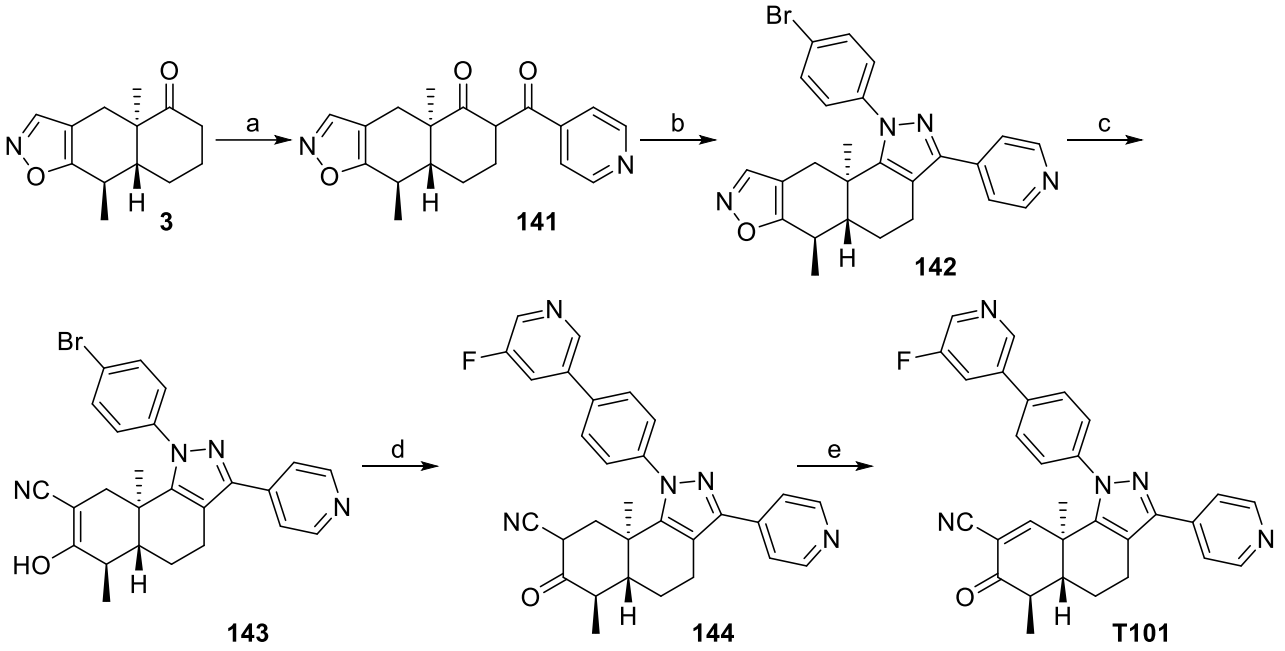
Reactivos y condiciones: a) $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, CH_2Cl_2, ta; b) **129**, HCl ac. 12 N, EtOH, microondas, 100 °C; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 42



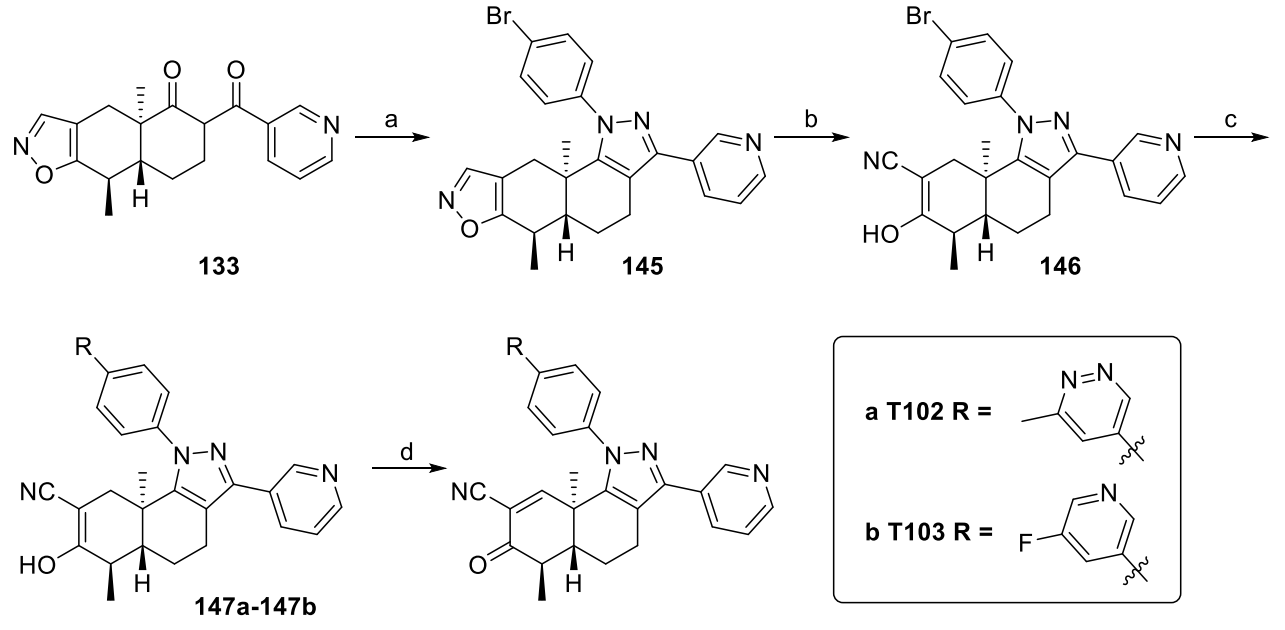
Reactivos y condiciones: a) HCl ac. 6 N, THF, ta; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta; c) H_2NOH-HCl, HCl ac. 6 N, EtOH, 60 °C; d) K_2CO_3, MeOH, ta; e) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C; f) anilina, *t*-BuXPhosPd-G3, XPhos, $NaOBu^t$, 1,4-dioxano, 120 °C.

Esquema de Reacción 43



Reactivos y condiciones: a) clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, CH_2Cl_2, ta; b) clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina, EtOH, microondas, 120 °C; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) ácido 5-fluoropiridin-3-borónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C; e) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

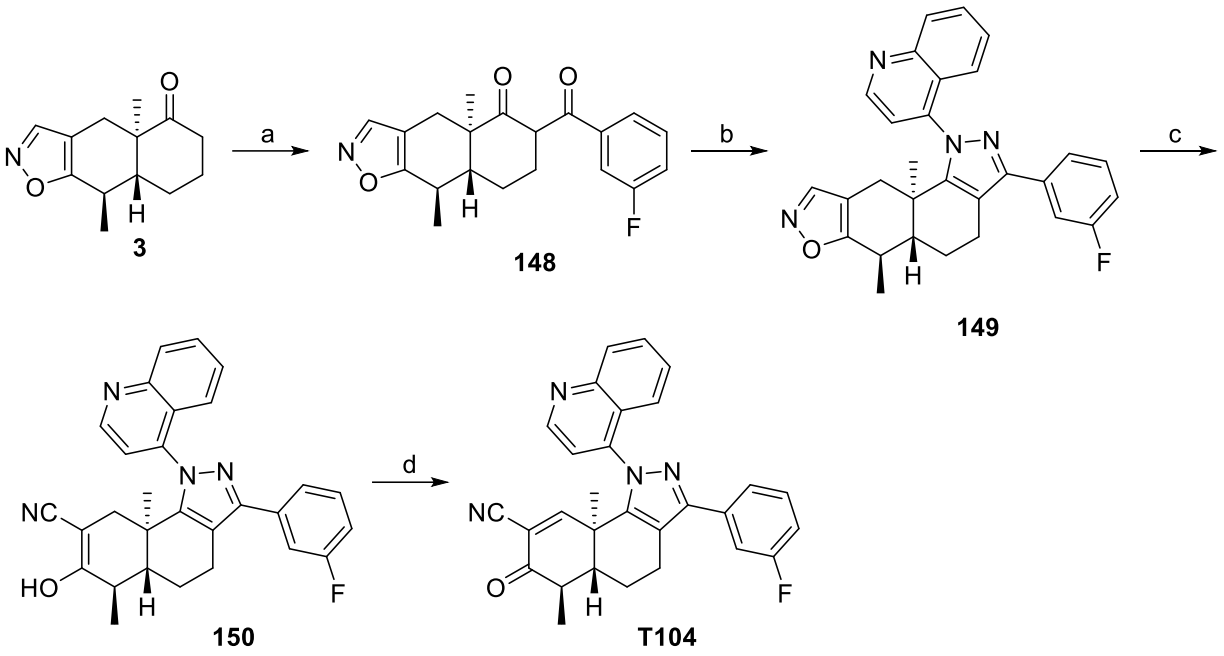
Esquema de Reacción 44



Reactivos y condiciones: a) clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina, EtOH, microondas, 100 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta; c) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina,

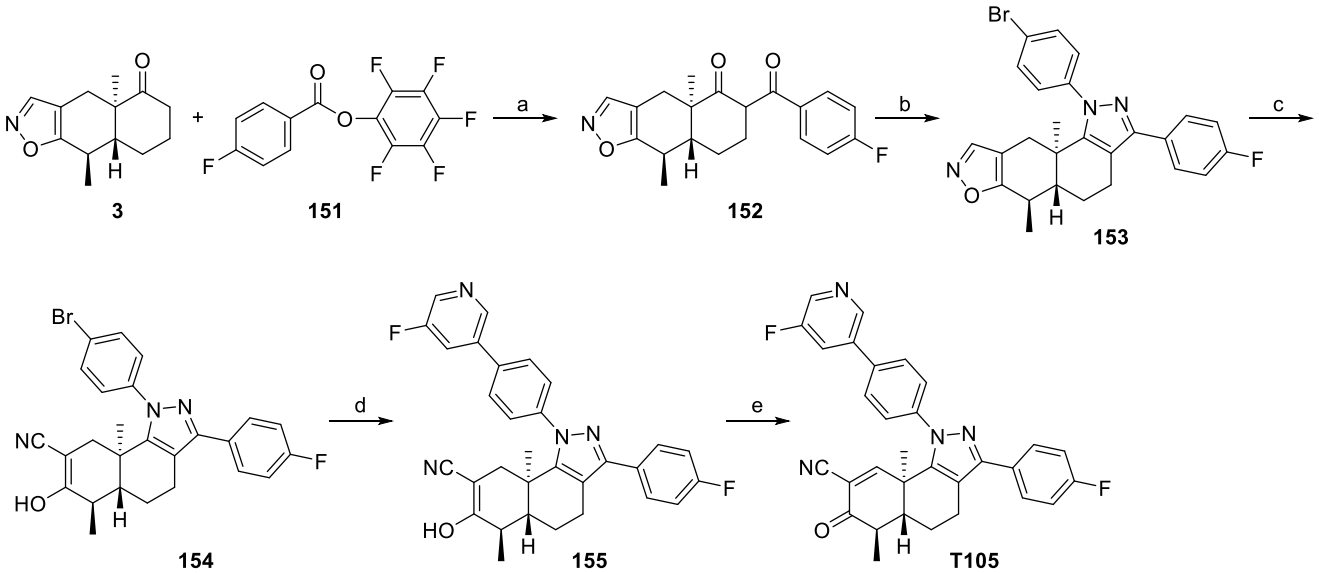
K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, H_2O, 120 °C (para **147a**); ácido 5-fluoropiridin-3-borónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C (para **147b)**; d) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C**.**

Esquema de Reacción 45



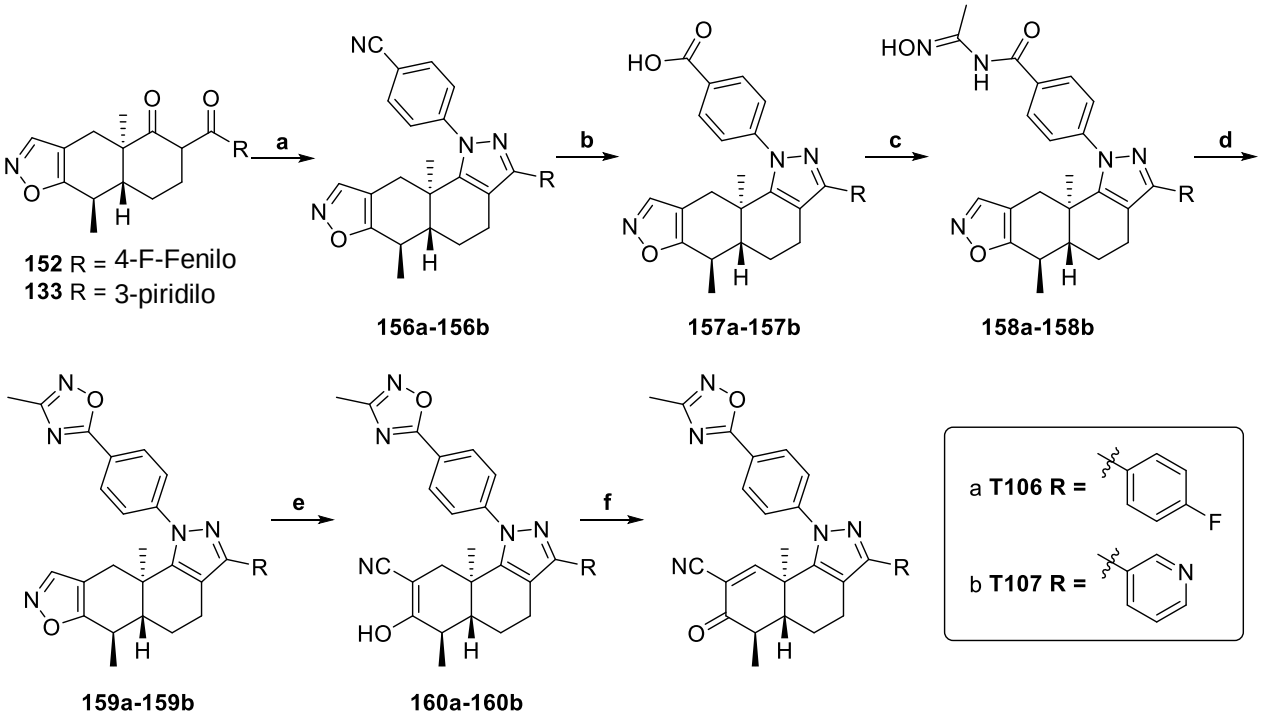
Reactivos y condiciones: a) 3-F-PhCOCl, $MgBr_2{\cdot}OEt_2$, DIPEA, CH_2Cl_2, ta; b) clorhidrato de 4-hidrazinoquinolina, EtOH, microondas, 100 °C; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 46



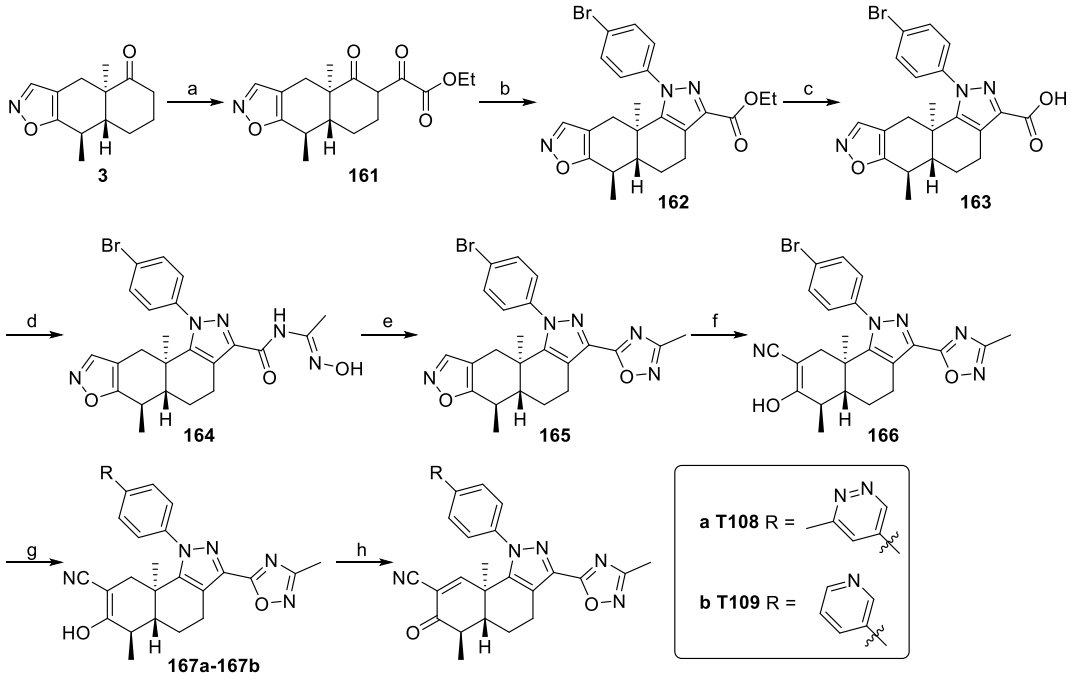
Reactivos y condiciones: a) $MgBr_2 \cdot Et_2O$, DIPEA, CH_2Cl_2, ta; b) clorhidrato de 4-bromo-fenilhidrazina, EtOH, microondas, 120 ºC; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) ácido 5-fluoropiridin-3-borónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano/DMF, 90 ºC; e) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 47



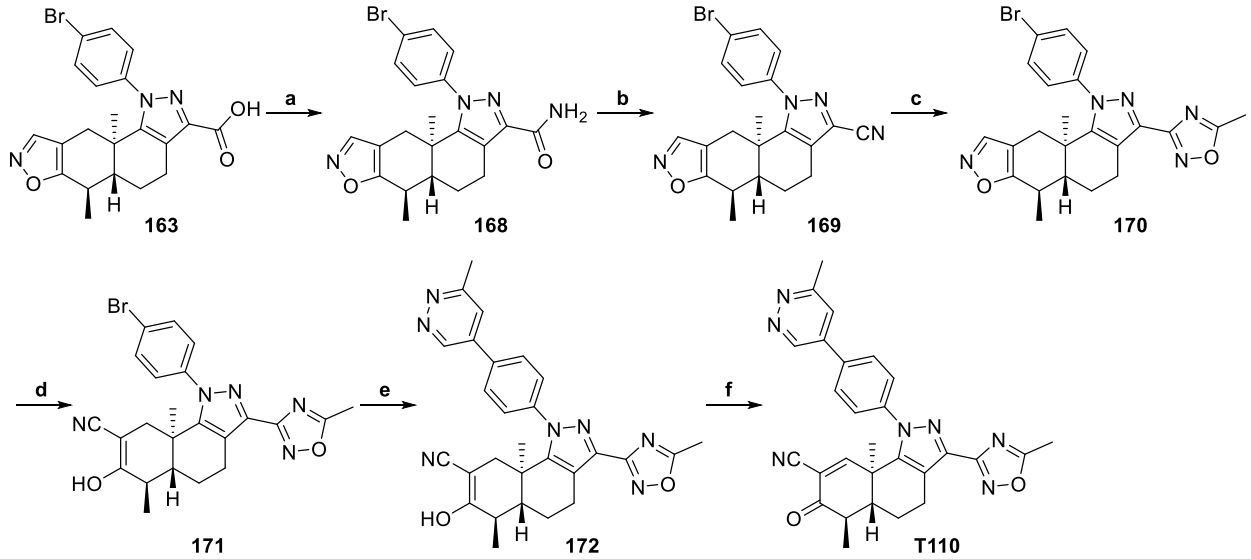
Reactivos y condiciones: a) clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina, EtOH, microondas, 120 ºC; b) H_2SO_4 ac. al 50%, 130 ºC; c) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, 0 °C a ta; ii) *N*-hidroxiacetamidina, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C a ta; d) T_3P, 1,4-dioxano, 90 °C; e) K_2CO_3, MeOH, ta; f) DBDMH (para **T106**) o Br_2 en CH_2Cl_2 (para **T107**), DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 48



Reactivos y condiciones: a) 2-cloro-2-oxoacetato de etilo, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA, CH_2Cl_2, ta; b) 4-Br-$PhNHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, microondas, 120 ºC; c) H_2SO_4 ac. al 50%, 130 ºC; d) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, 0 °C a ta; ii) *N*-hidroxiacetamidina, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C a ta; e) T_3P, 1,4-dioxano, 90 °C; f) K_2CO_3, MeOH, ta; g) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (para **167a**) o ácido piridin-3-ilborónico (para **167b**), K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano/DMF, 90 ºC; h) Br_2 en CH_2Cl_2, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

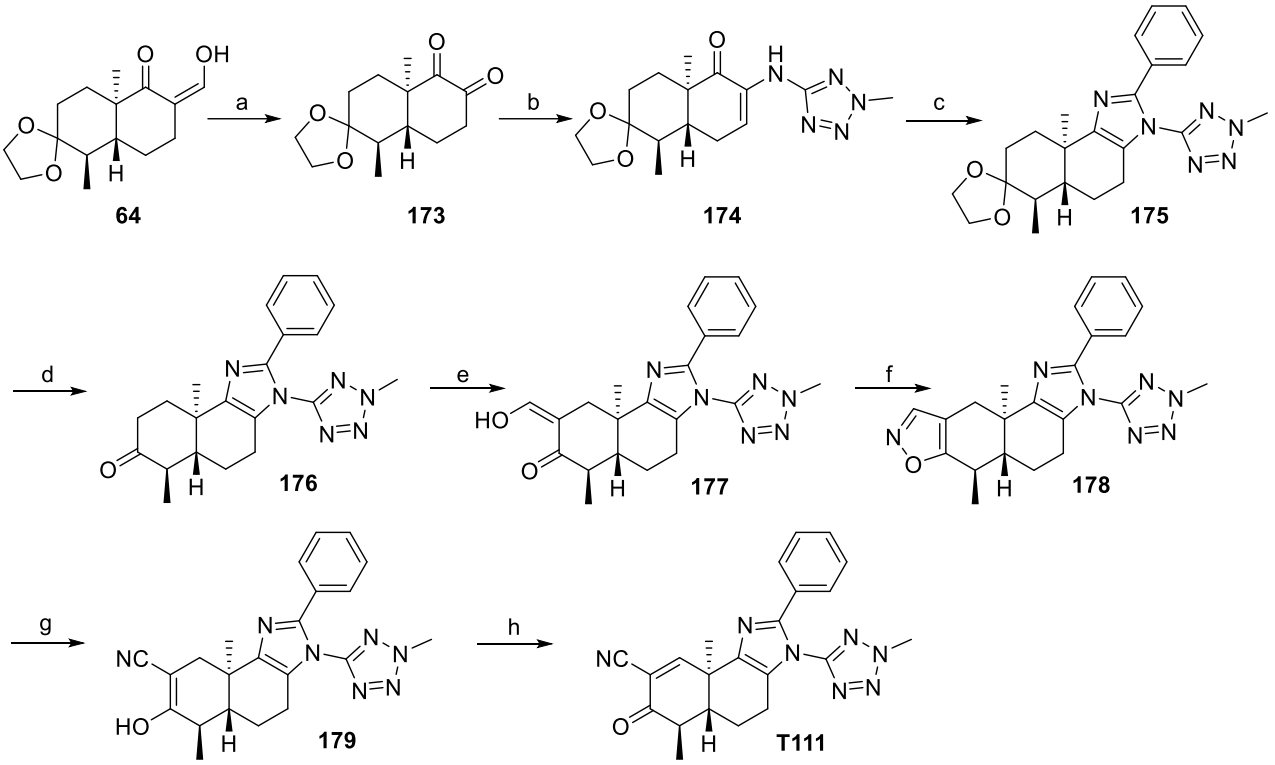
Esquema de Reacción 49



Reactivos y condiciones: a) i) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2, 0 °C a ta; ii) amoníaco ac., THF, 0 °C a ta; b) TFAA, Et_3N, CH_2Cl_2, ta; c) i) NH_2OH ac., EtOH, 50 ºC; ii) dimetilacetamida dimetilacetal,

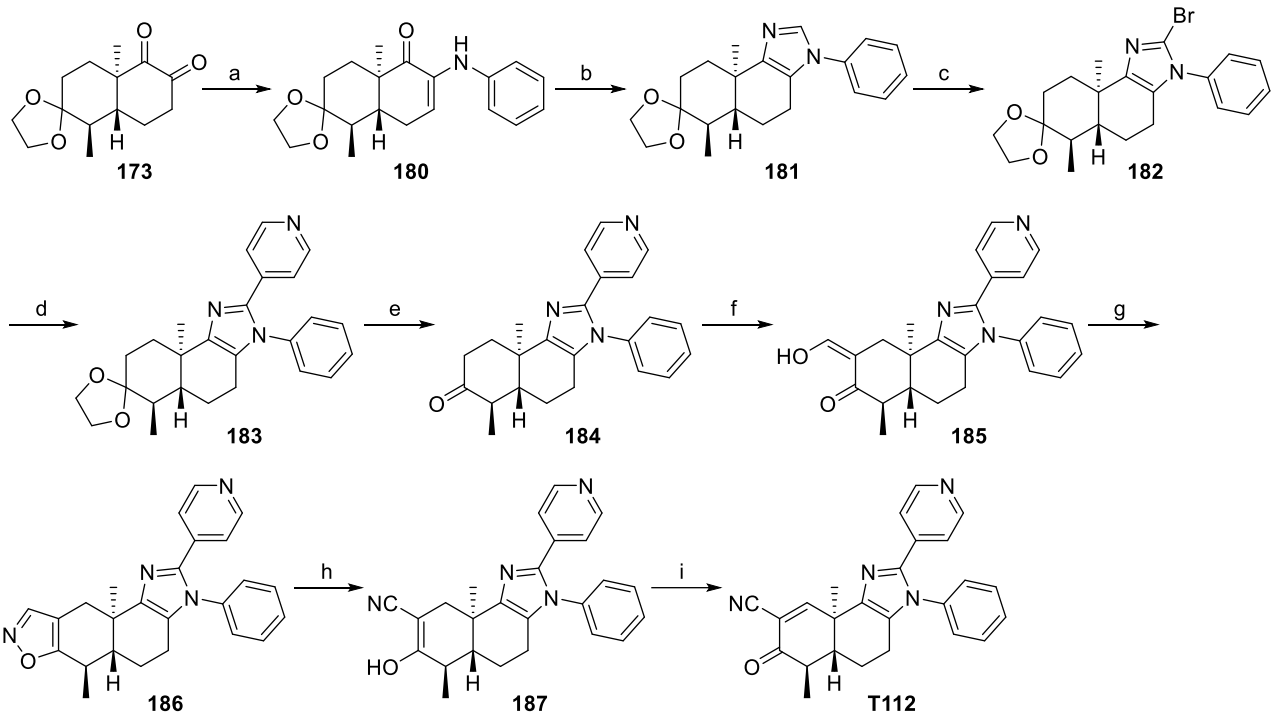
1,4-dioxano, 60 ºC; d) K_2CO_3, MeOH, ta; e) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina, K_3PO_4, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, DMF, 90 ºC; f) Br_2 en CH_2Cl_2, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 50



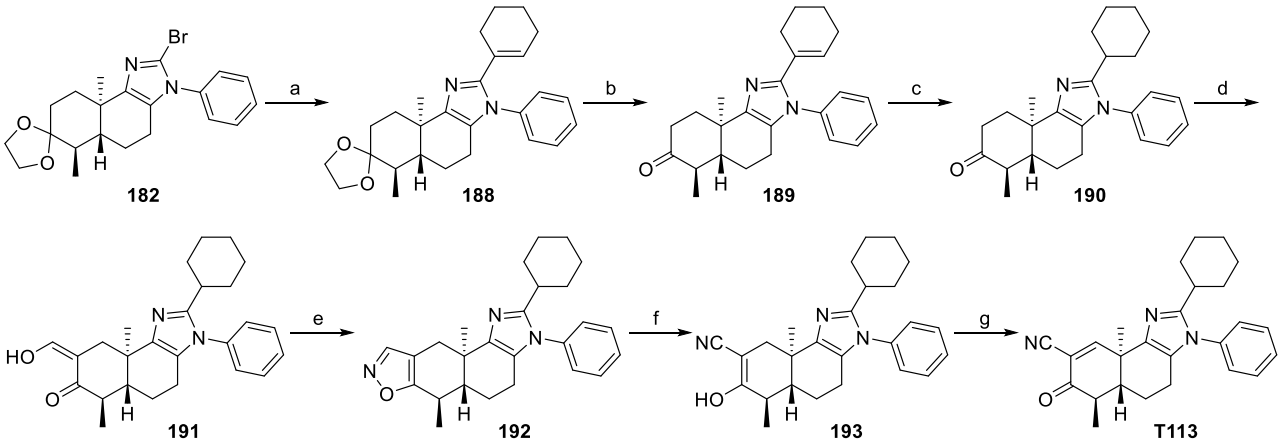
Reactivos y condiciones: a) ozono, CH_2Cl_2, -78 °C; Me_2S, ta; b) 2-metil-2H-tetrazol-5-amina, $TsOH \cdot H_2O$, benceno, reflujo; c) benzaldehído, NH_4OAc, EtOH, 80 ºC; d) aq. HCl, MeOH, ta; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, benceno, ta; f) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, 60 ºC a ta; g) NaOMe, MeOH, ta; h) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 51



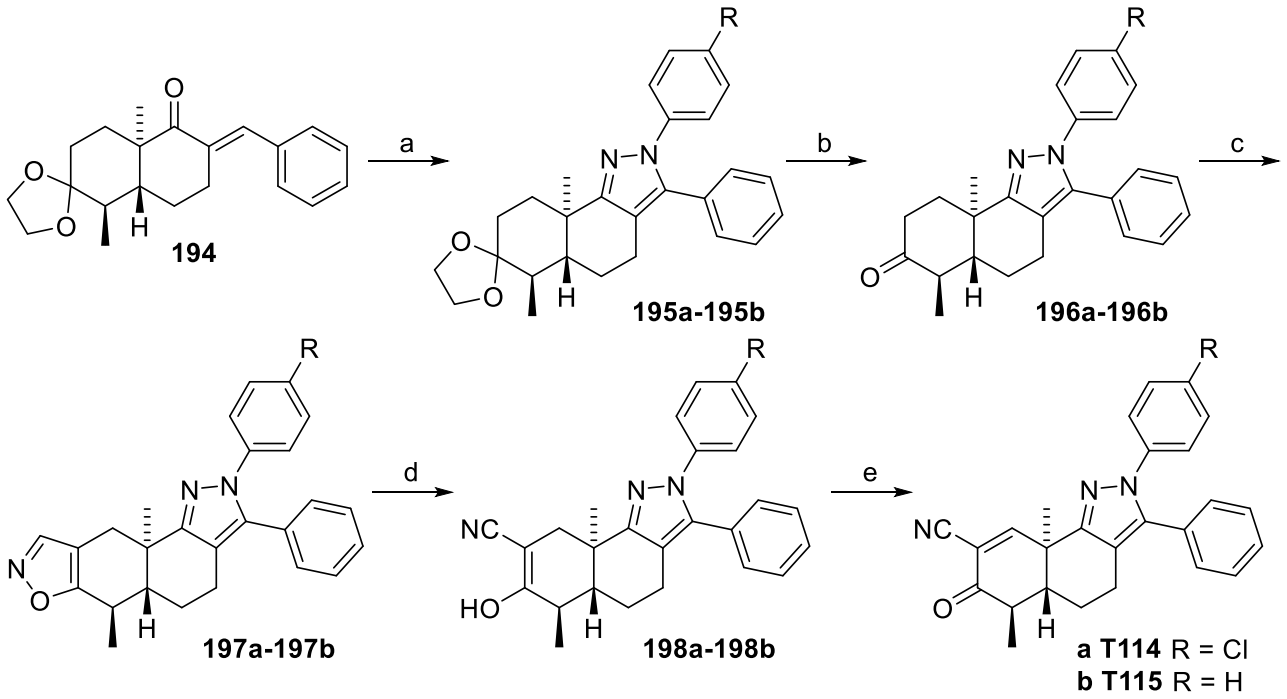
Reactivos y condiciones: a) anilina, $TsOH \cdot H_2O$, benceno, reflujo; b) formaldehído, NH_4OAc, EtOH, H_2O, ta; c) NBS, MeCN, 0 ºC a ta; d) ácido piridin-4-ilborónico, K_2CO_3, $Pd(dppf))Cl_2$, 1,4-dioxano, DMF, 100 ºC; e) HCl ac. 3 N, THF, ta; f) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; g) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ºC; h) NaOMe, MeOH, THF, ta; i) Br_2 en CH_2Cl_2, DMF, 0 ºC; piridina 50 ºC.

Esquema de Reacción 52



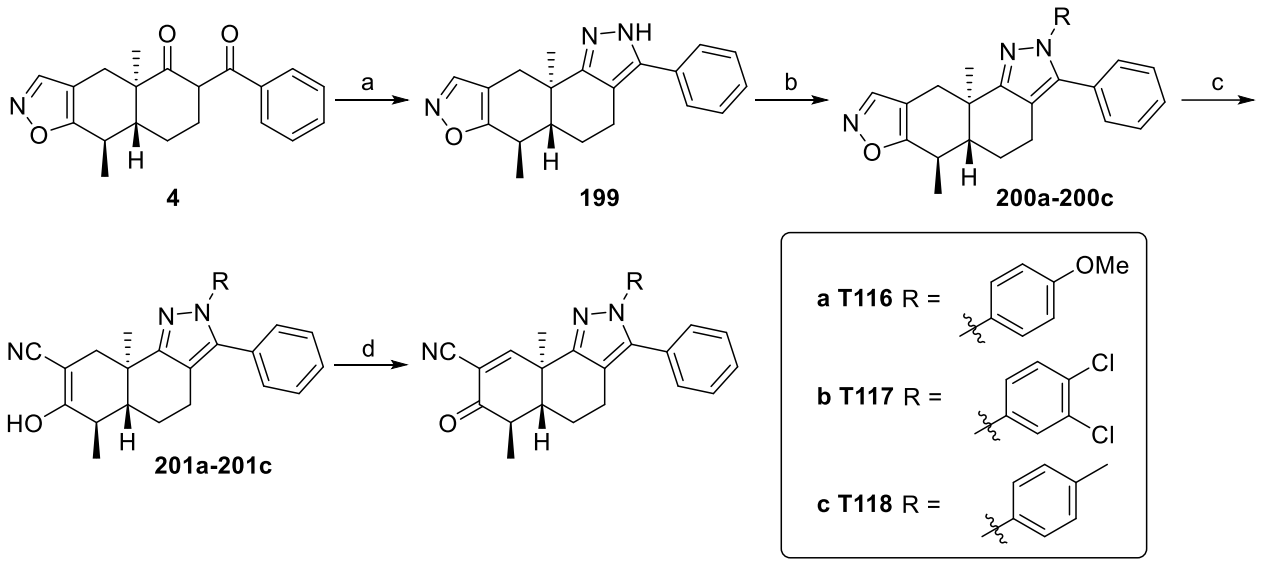
Reactivos y condiciones: a) pinacol éster del ácido 1-ciclohexen-1-il-borónico, K_2CO_3, $Pd(dppf))Cl_2$, 1,4-dioxano, DMF, 100 ºC; b) HCl ac. 3 N, THF, ta; c) H_2, Pd/C al 10%, EtOAc, ta; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ºC; f) NaOMe, MeOH, THF, ta; g) Br_2 en CH_2Cl_2, DMF, 0 ºC; piridina 50 ºC.

Esquema de Reacción 53



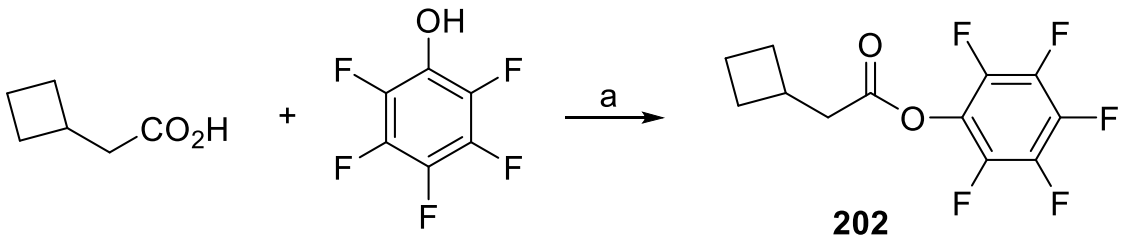
Reactivos y condiciones: a) i) aril hidrazina, EtOH, HOAc, 80 °C (para **195a**) o microondas 150 °C (para **195b**); ii) MnO_2, CH_2Cl_2; b) HCl ac. 3 N, THF, ta a 50 °C; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, 0 °C a ta; HCl ac. 6 N, $H_2NOH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 °C; d) K_2CO_3, MeOH, ta; e) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 54



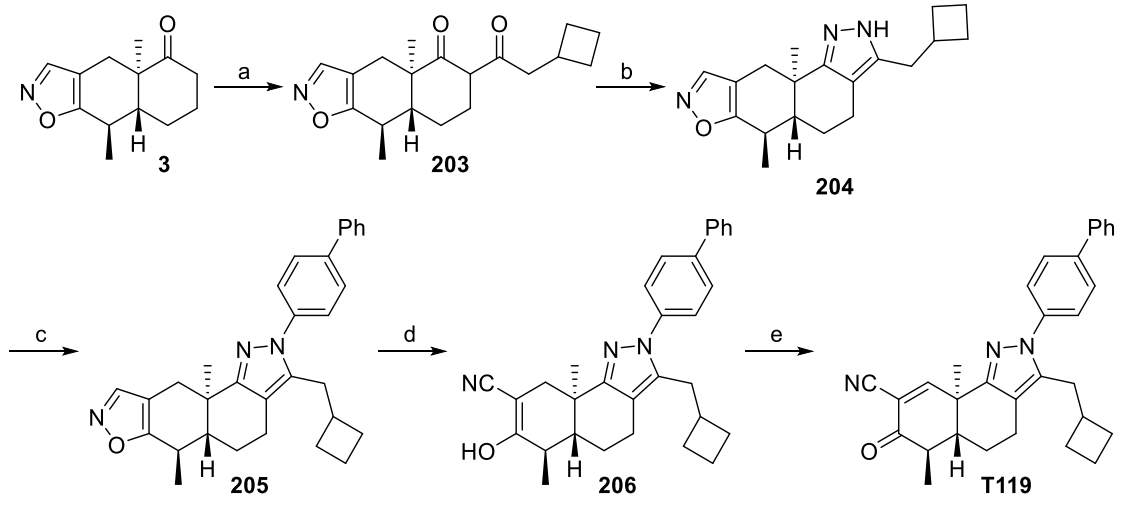
Reactivos y condiciones: a) hidrazina, EtOH, 60 °C; b) ácido arilborónico, tamices moleculares 3Å, acetato de cobre(II), piridina, CH_2Cl_2, ta; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

.**Esquema de Reacción 55**



Reactivos y condiciones: a) DCC, 1,4-dioxano, ta.

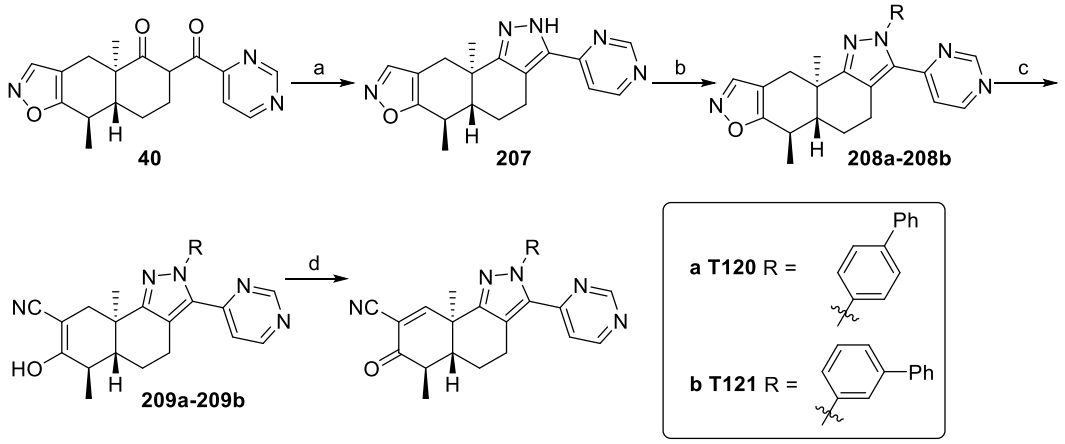
Esquema de Reacción 56



Reactivos y condiciones: a) **202**, $MgBr_2 \cdot Et_2O$, DIPEA, CH_2Cl_2, ta; b) monohidrato de

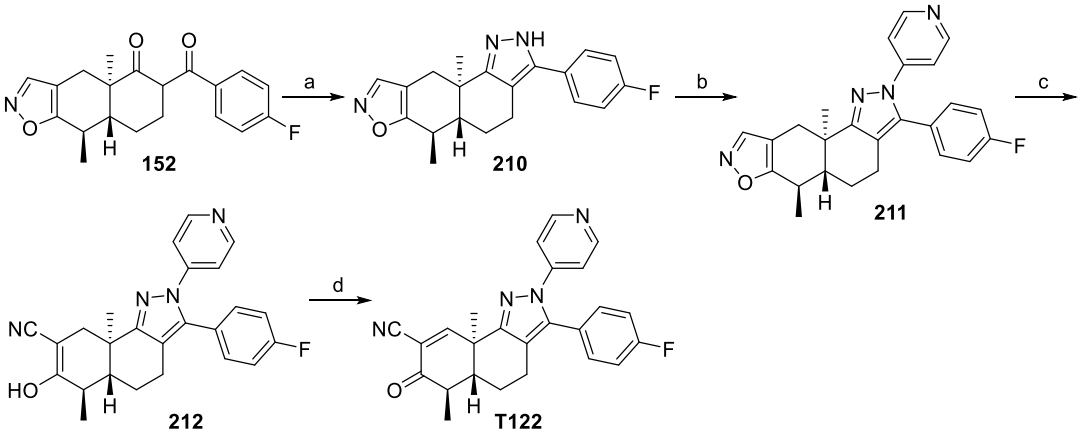
hidrazina, EtOH, 60 ºC; c) ácido 4-bifenilborónico, tamices moleculares 3Å, acetato de cobre(II), piridina, CH_2Cl_2, ta; d) K_2CO_3, MeOH, ta a 50 °C; e) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 57



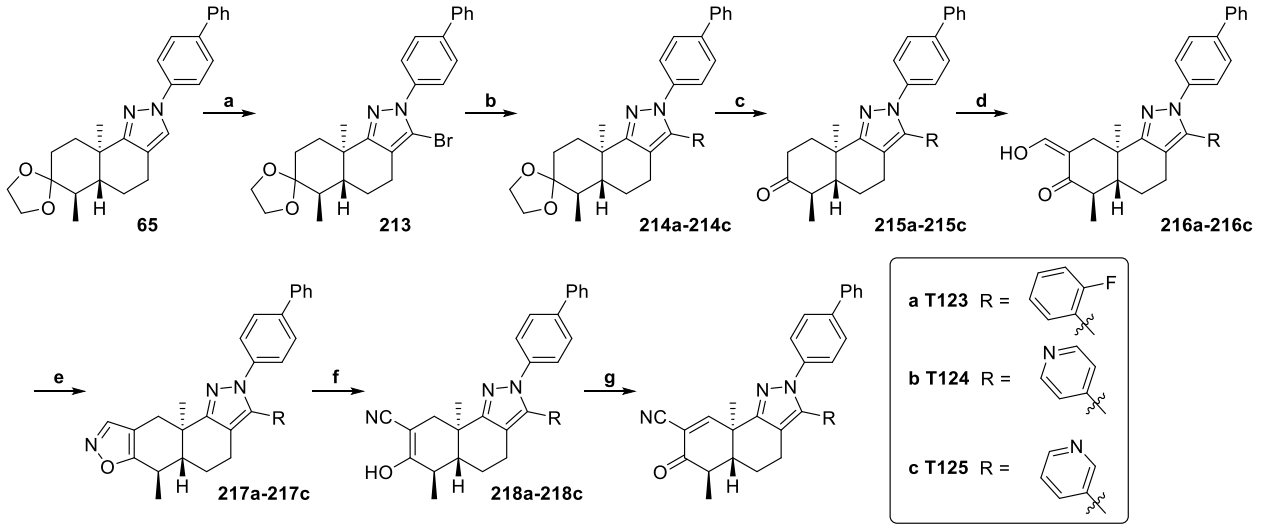
Reactivos y condiciones: a) monohidrato de hidrazina, EtOH, 60 ºC; b) ácido arilborónico, tamices moleculares 3Å, acetato de cobre(II), piridina, CH_2Cl_2, ta; c) K_2CO_3, MeOH; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 58



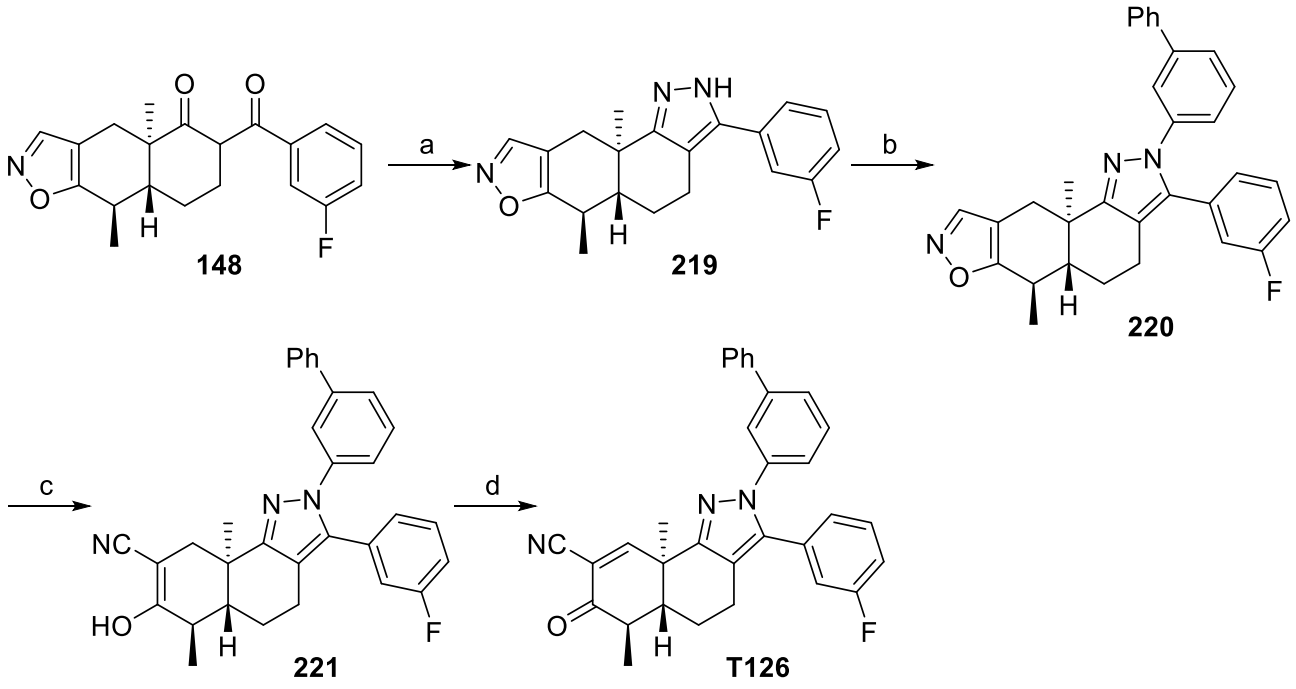
Reactivos y condiciones: a) monohidrato de hidrazina, EtOH, 60 ºC; b) ácido piridin-4-borónico, tamices moleculares 3Å, acetato de cobre(II), piridina DMF, 85 °C; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 59



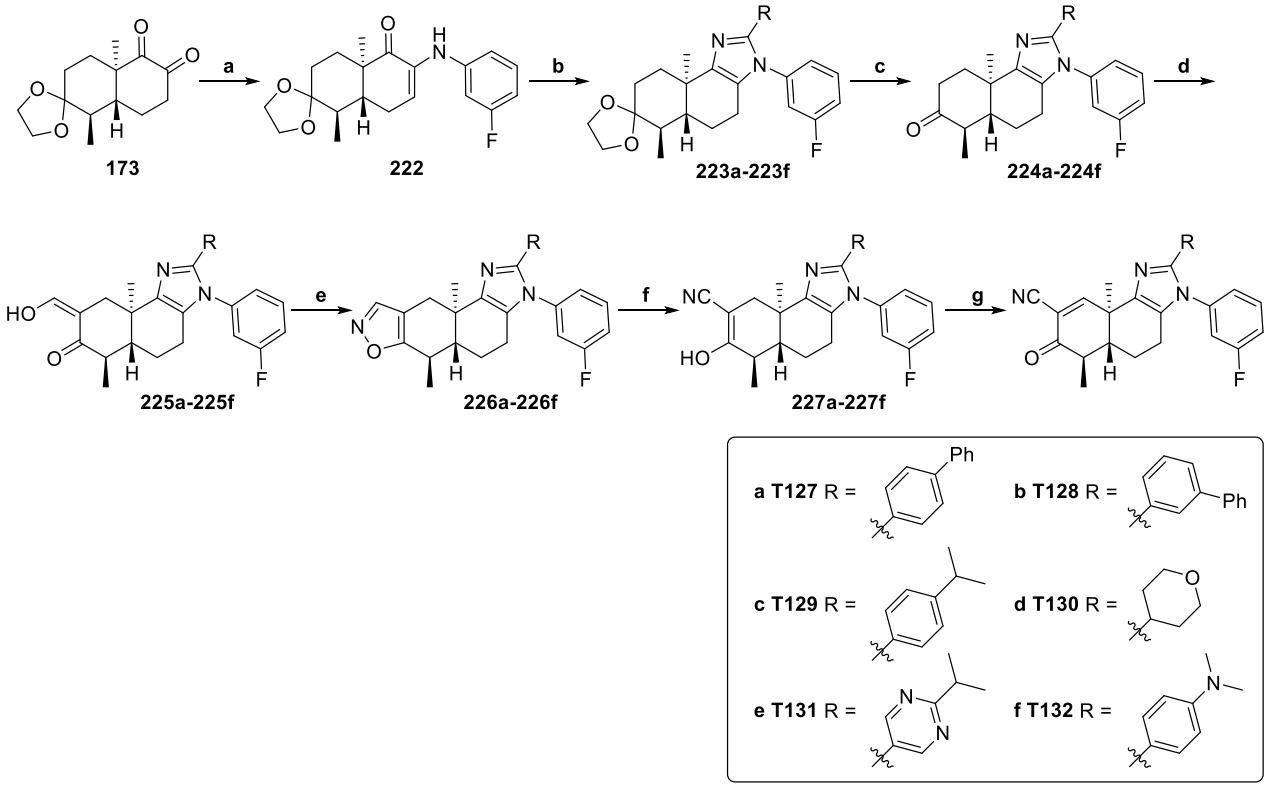
Reactivos y condiciones: a) Br_2, Na_2CO_3, CH_2Cl_2, -10 °C; b) ácido arilborónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C; c) HCl ac. 3 N, MeOH, ta; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 °C a ta; f) K_2CO_3, MeOH, ta; g) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 60



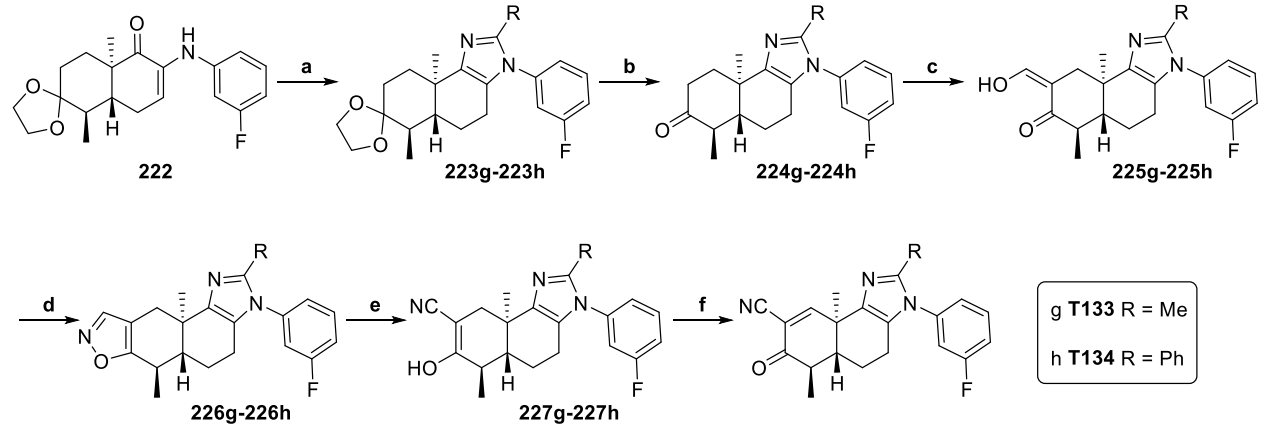
Reactivos y condiciones: a) monohidrato de hidrazina, EtOH, 60 ºC; b) ácido 3-bifenilborónico, tamices moleculares 4Å, acetato de cobre(II), piridina, CH_2Cl_2, ta; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 61



Reactivos y condiciones: a) 3-fluoroanilina, $TsOH \cdot H_2O$, benceno, reflujo; b) RCHO, NH_4OAc, EtOH; c) HCl ac., THF, ta; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ºC; f) K_2CO_3, MeOH, ta; g) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 50 ºC a ta.

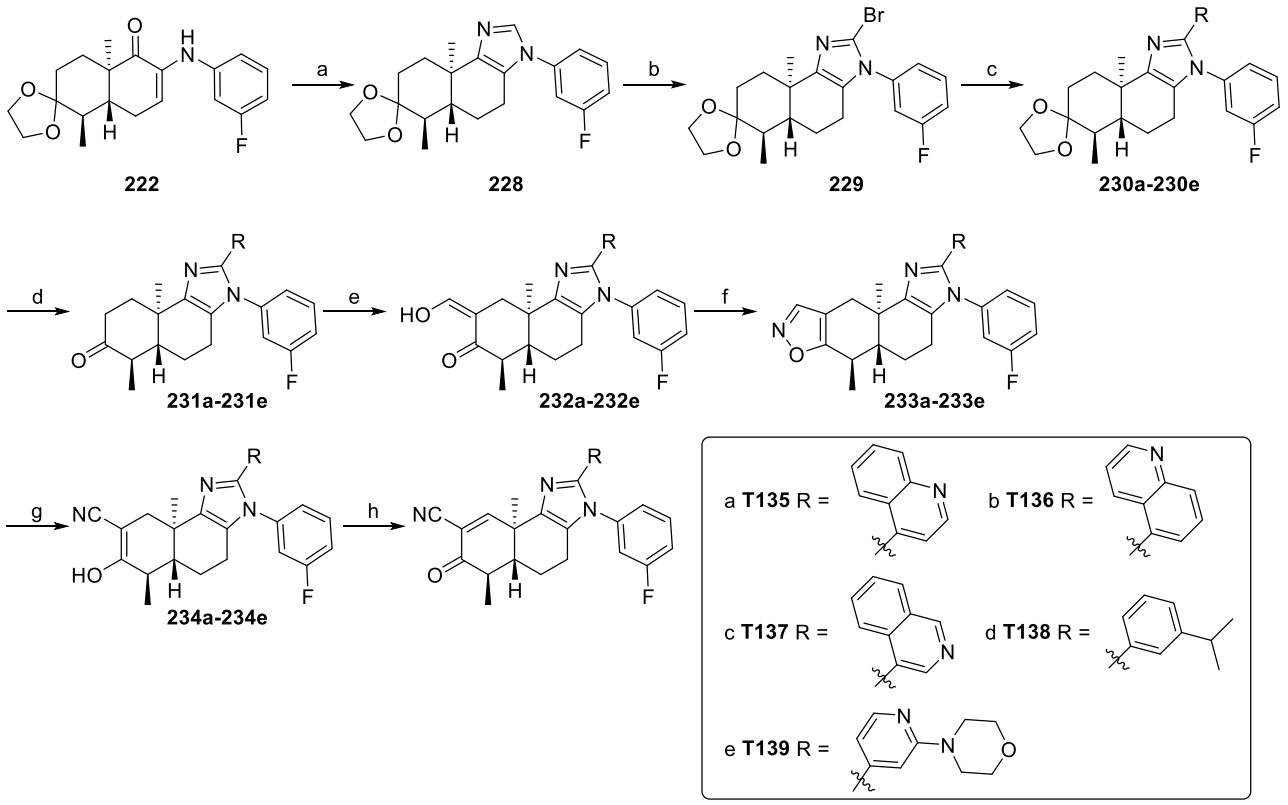
Esquema de Reacción 62



Reactivos y condiciones: a) RCHO, NH_4OAc, EtOH, 60 °C; b) HCl ac., MeOH, ta; c)

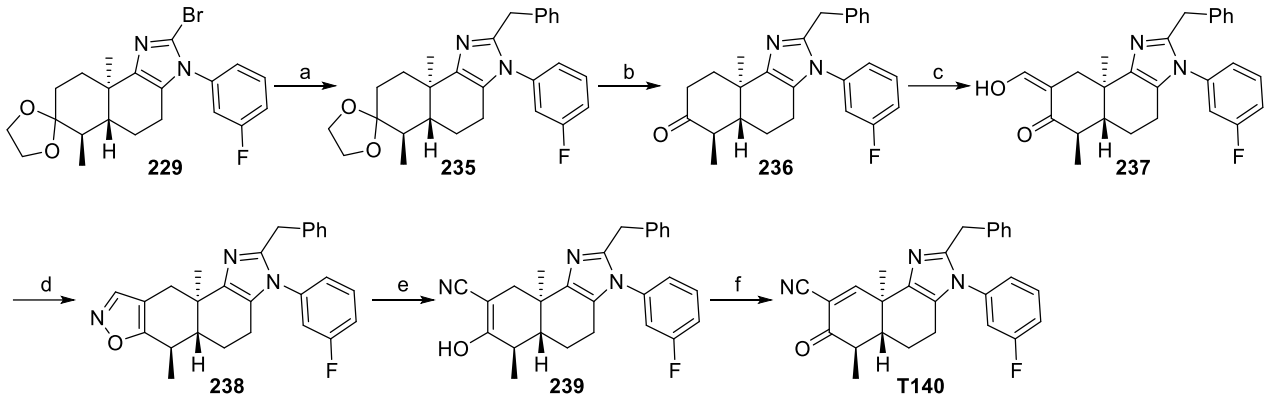
HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 ºC a ta; e) K_2CO_3, MeOH, ta; f) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 63



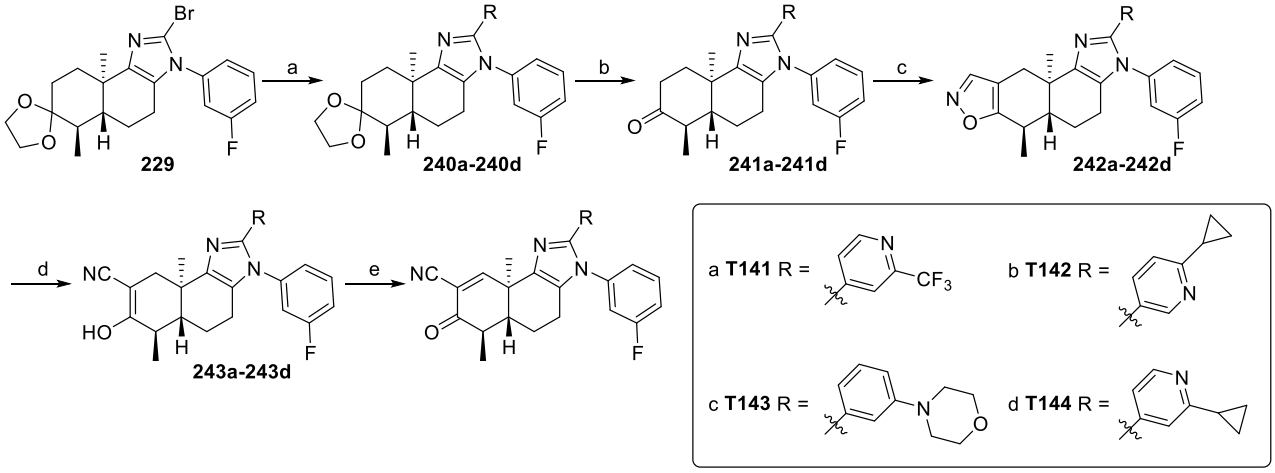
Reactivos y condiciones: a) formaldehído ac. al 37%, NH_4OAc, EtOH, 60 °C; b) NBS, CH_3CN, 0 °C a ta; c) ácido arilborónico, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O, 90 °C; d) HCl ac., THF, ta; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50 ºC; g) K_2CO_3, MeOH, ta; h) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 50 ºC a ta.

Esquema de Reacción 64



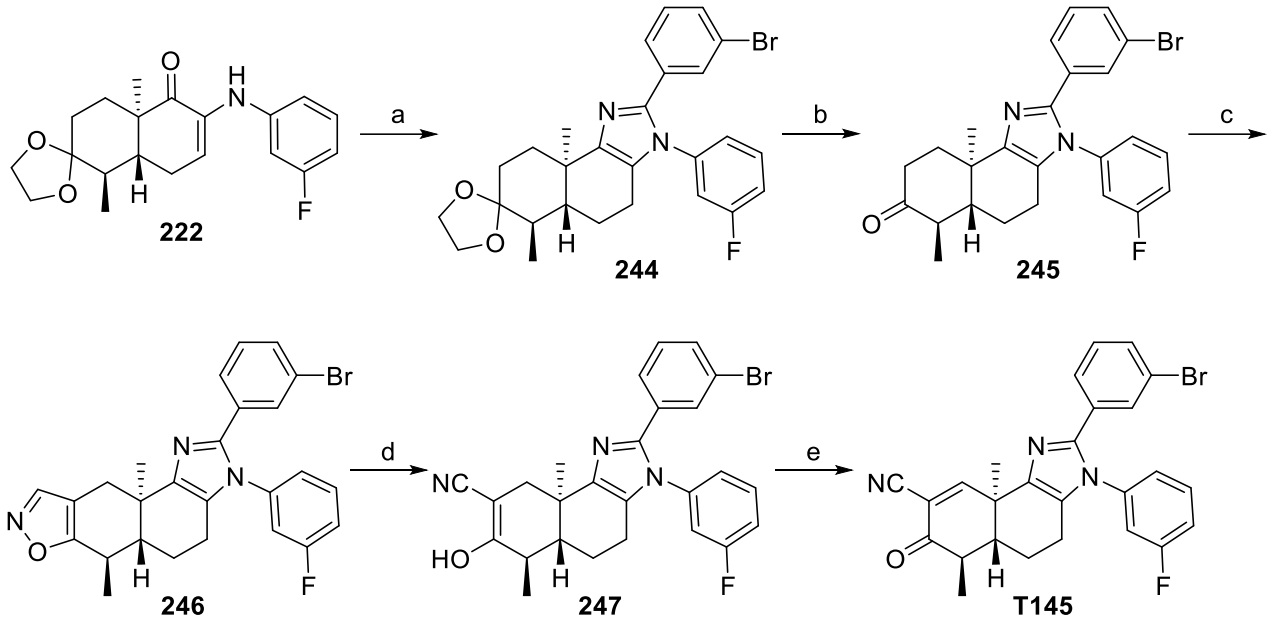
Reactivos y condiciones: a) benciltrifluoroborato de potasio, Cs_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, THF, H_2O, 80 °C; b) HCl ac., MeOH, ta; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 ºC a ta; e) K_2CO_3, MeOH, ta; f) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 65



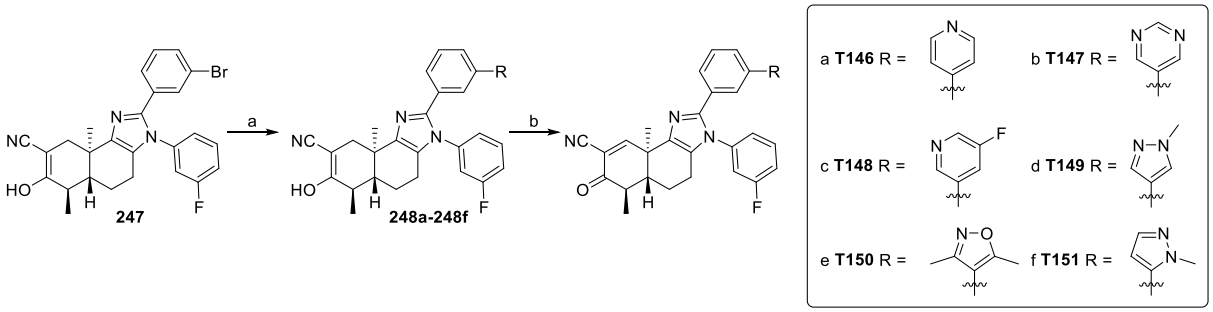
Reactivos y condiciones: a) pinacol éster del ácido arilborónico (para **240a**) o ácido arilborónico (para **240b-240d**), K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, agua, 110 °C; b) HCl ac., THF, ta; c) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, HCl ac. 6 N, EtOH; d) K_2CO_3, MeOH; e) Método A (para **T141, T142 y T144**): DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC; o Método B (para **T143**): DDQ, tolueno, ta.

Esquema de Reacción 66



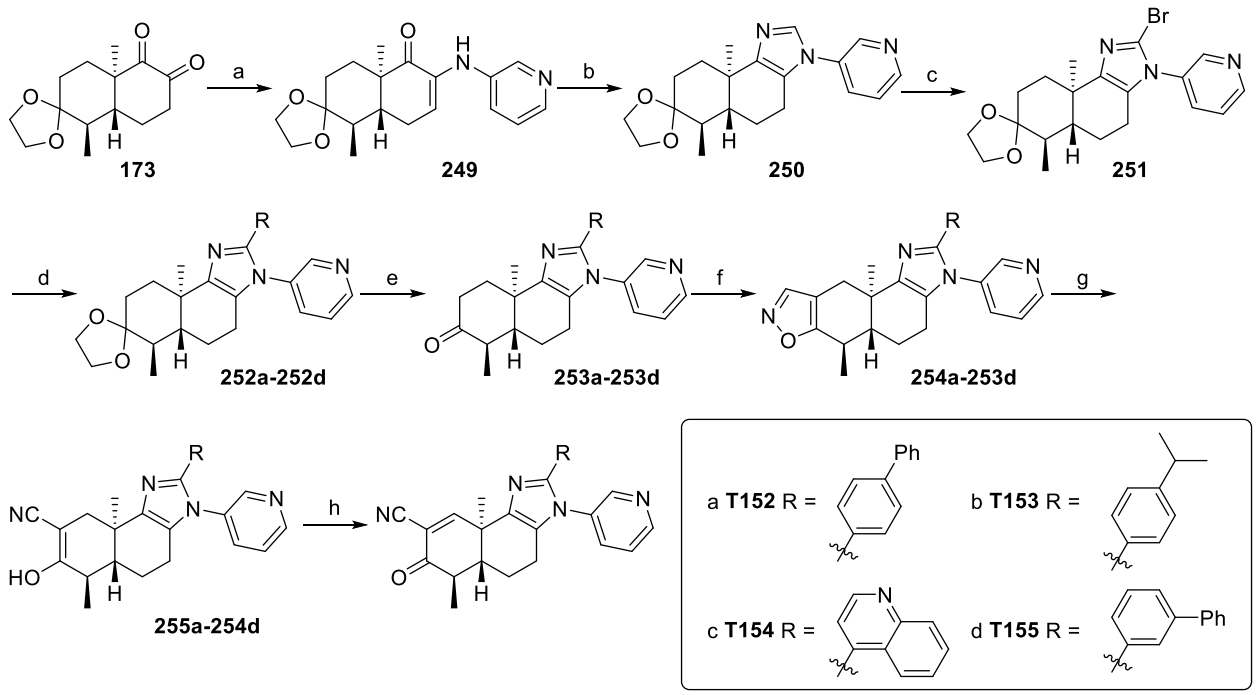
Reactivos y condiciones: a) 3-Br-PhCHO, NH_4OAc, EtOH, ta a reflujo; b) HCl ac. 3 N, THF, ta; c) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; HCl ac. 6 N, $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 55 ºC; d) NaOMe, MeOH, 55 °C; e) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 67



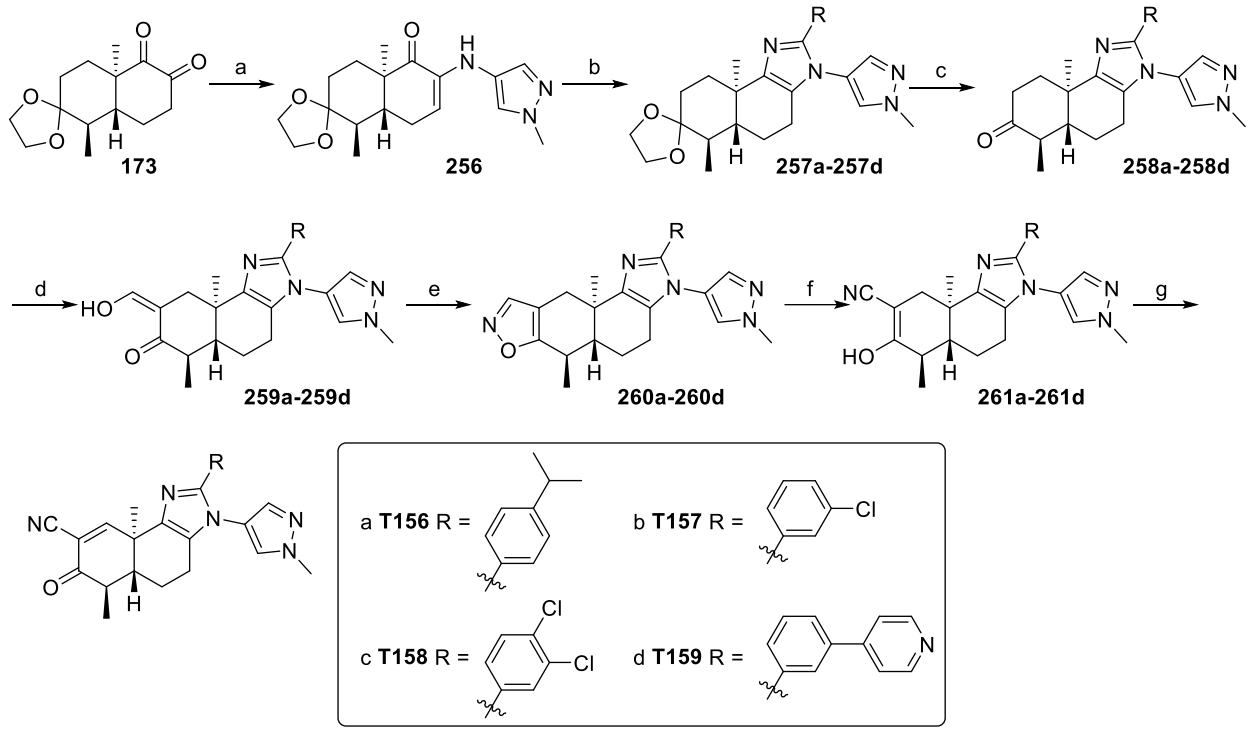
Reactivos y condiciones: a) ácido arilborónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF, 90 °C; b) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 55 ºC.

Esquema de Reacción 68



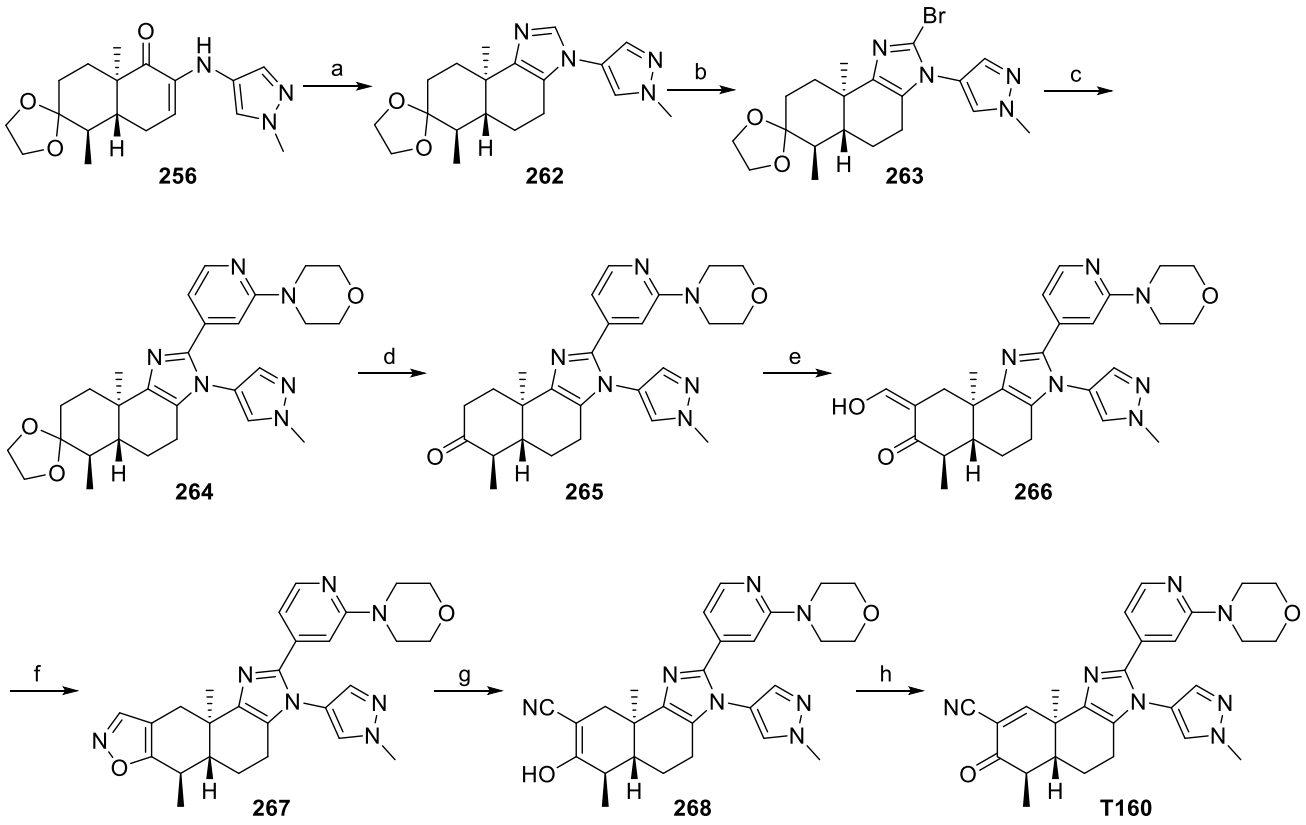
Reactivos y condiciones: a) 3-aminopiridina, $TsOH \cdot H_2O$, benceno, reflujo; b) formaldehído ac., NH_4OAc, EtOH, 60 °C; c) NBS, MeCN, 0 ºC a ta; d) ácido arilborónico, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, H_2O; e) HCl ac. 3 N, THF, ta; f) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 60 ºC; g) K_2CO_3, MeOH, ta a 55 °C; h) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 69



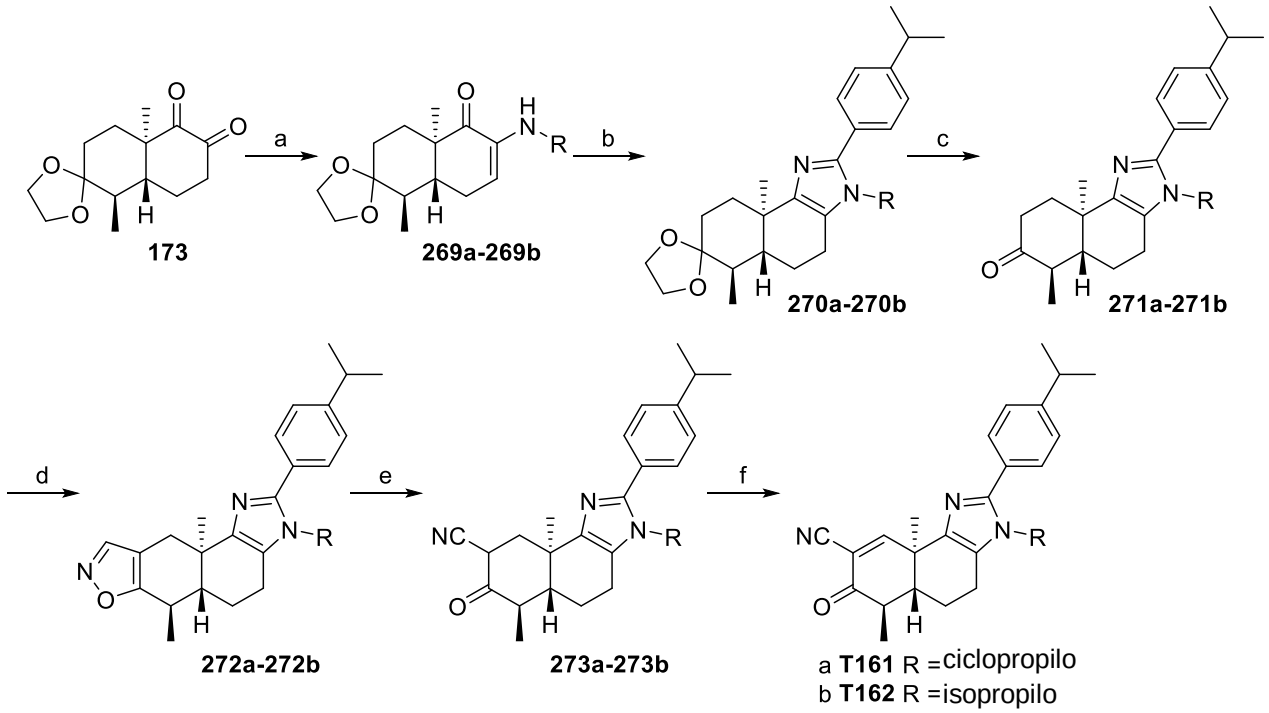
Reactivos y condiciones: a) 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina, $TsOH \cdot H_2O$, benceno, reflujo; b) RCHO, NH_4OAc, EtOH, 60 °C; c) HCl ac. 3 N, THF, ta; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 50 ºC; f) K_2CO_3, MeOH, ta; g) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 50 ºC a ta.

Esquema de Reacción 70



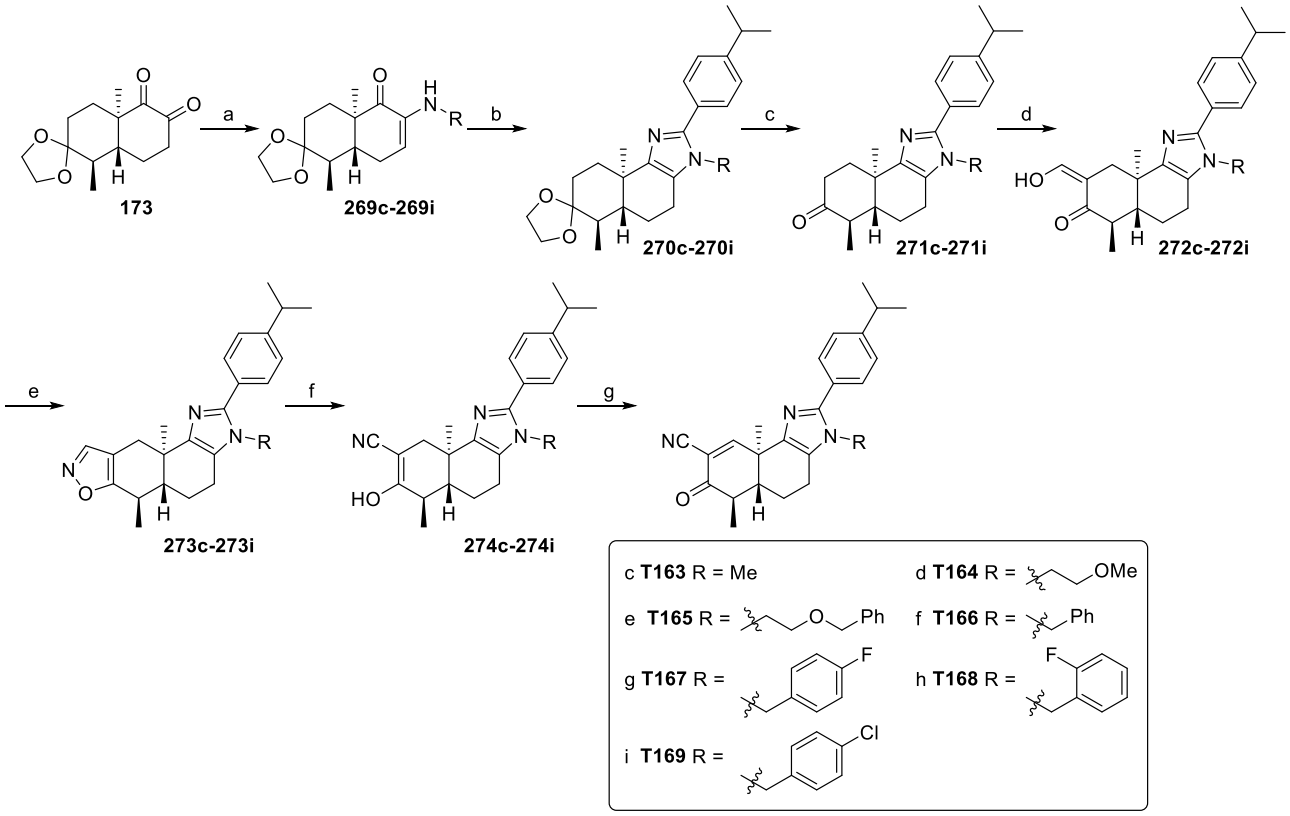
Reactivos y condiciones: a) formaldehído ac., NH_4OAc, EtOH, 60 °C; b) NBS, MeCN, 0 ºC a ta; c) ácido (2-morfolinopiridin-4-il)borónico, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$, DME, H_2O, 90 °C; d) HCl ac. 3 N, THF, ta; e) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; f) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 50 ºC; g) K_2CO_3, MeOH, ta; h) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 50 ºC a ta.

Esquema de Reacción 71



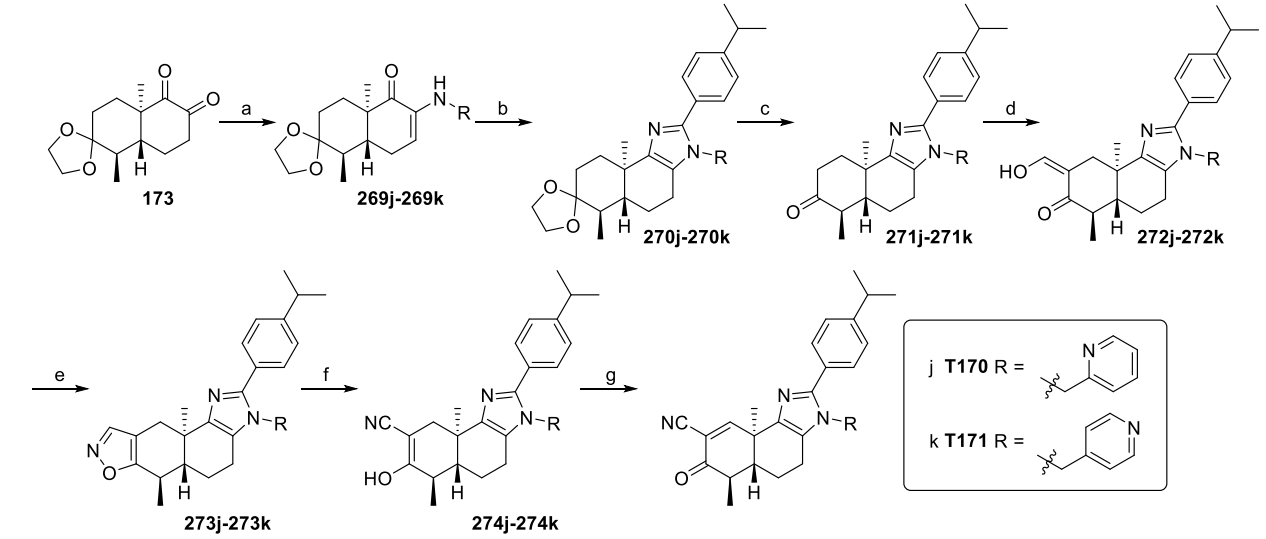
Reactivos y condiciones: a) ciclopropilamina, tolueno, 45 °C (para **269a**); isopropilamina, tolueno, 100 °C (para **269b**); b) 4-isopropilobenzaldehído, NH_4OAc, EtOH; c) HCl ac. 3 N, THF, ta; d) i) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$, EtOH, 60 ºC; e) K_2CO_3, MeOH, ta a 50 °C; f) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 72



Reactivos y condiciones: a) RNH_2, benceno, 80 °C; b) 4-isopropilobenzaldehído, NH_4OAc, EtOH; c) HCl ac. 3 N, MeOH, ta; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 ºC a ta; f) K_2CO_3, MeOH, ta; g) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

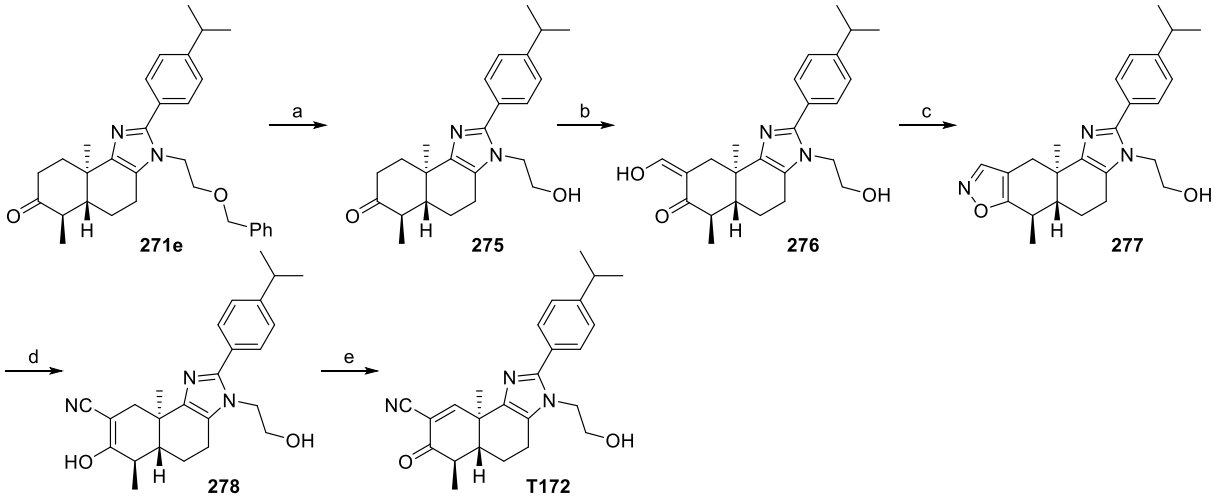
Esquema de Reacción 73



Reactivos y condiciones: a) RNH_2, *p*-$TsOH{\cdot}H_2O$, tolueno, microondas, 150 °C; b) 4-isopropilobenzaldehído, NH_4OAc, EtOH; c) HCl ac. 3 N, THF, ta; d) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; e) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 ºC a ta; f) K_2CO_3, MeOH, ta a 50 °C; g) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina

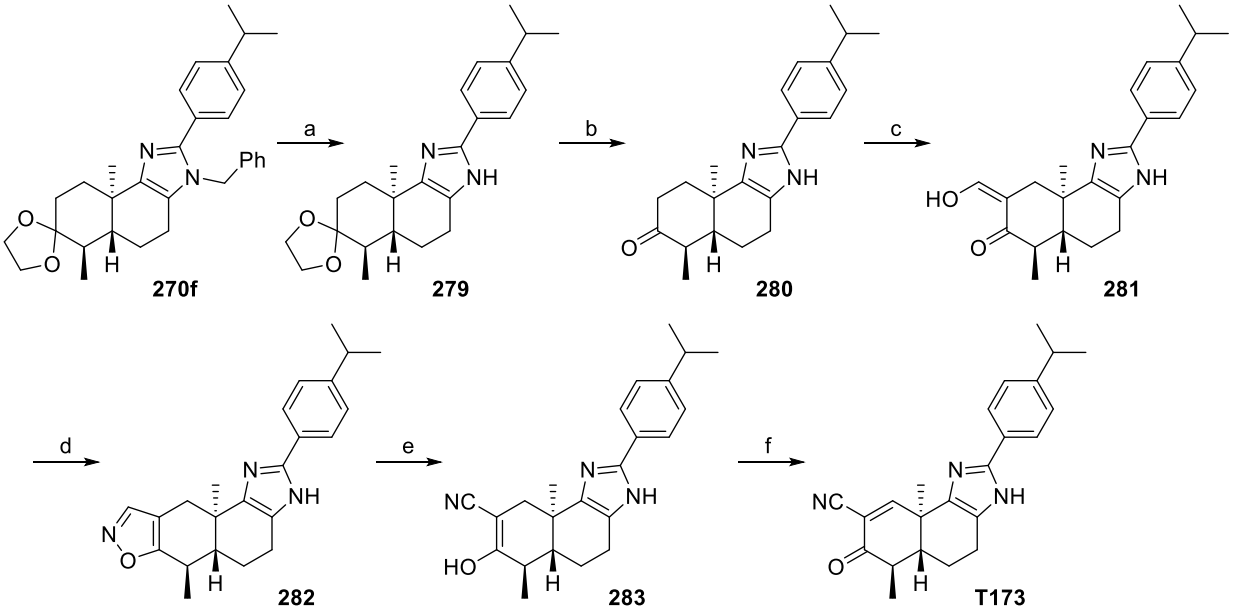
60 ºC.

Esquema de Reacción 74



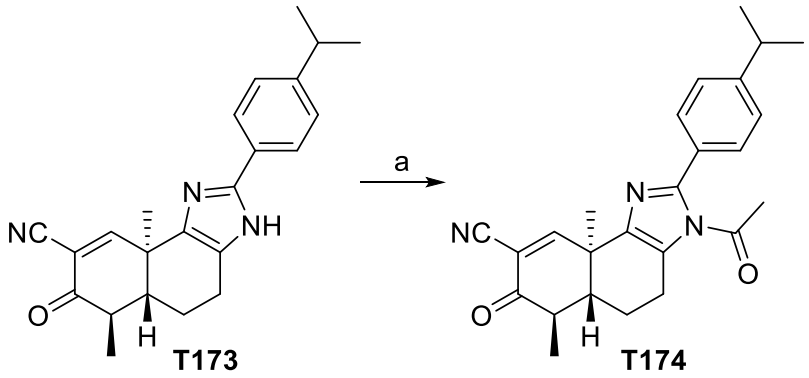
Reactivos y condiciones: a) H_2, Pd/C al 10%, EtOH, ta; b) HCO_2Et, NaOMe, MeOH, ta; c) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 ºC a ta; d) K_2CO_3, MeOH, ta; e) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 75



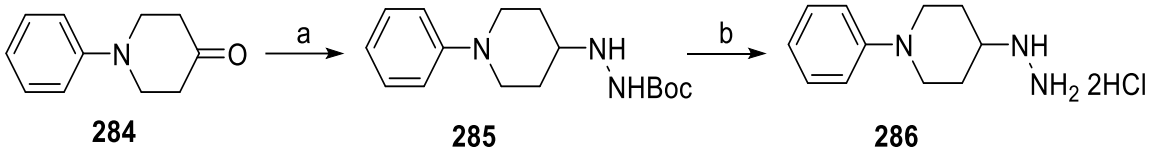
Reactivos y condiciones: a) H_2, Pd/C al 10%, EtOAc, ta; b) HCl ac. 3 N, MeOH, ta; c) HCO_2Et,

NaOMe, MeOH, ta; d) $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcOH, EtOH, 60 ºC a ta; e) K_2CO_3, MeOH, ta; f) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.**Esquema de Reacción 76**



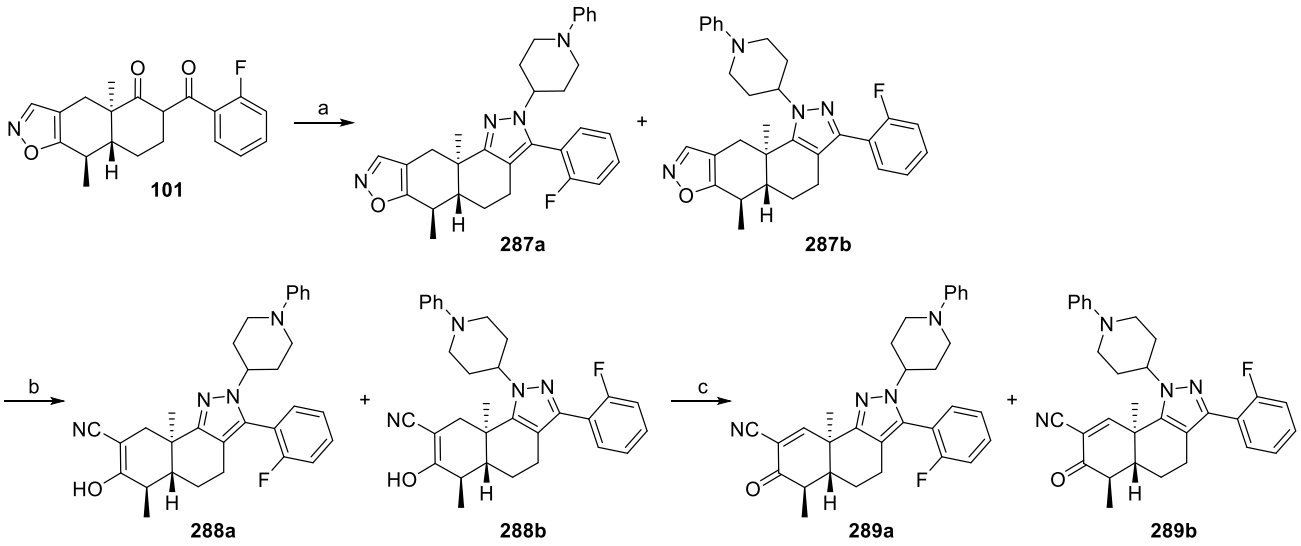
Reactivos y condiciones: a) NaOAc, Ac_2O, 100 °C.

Esquema de Reacción 77

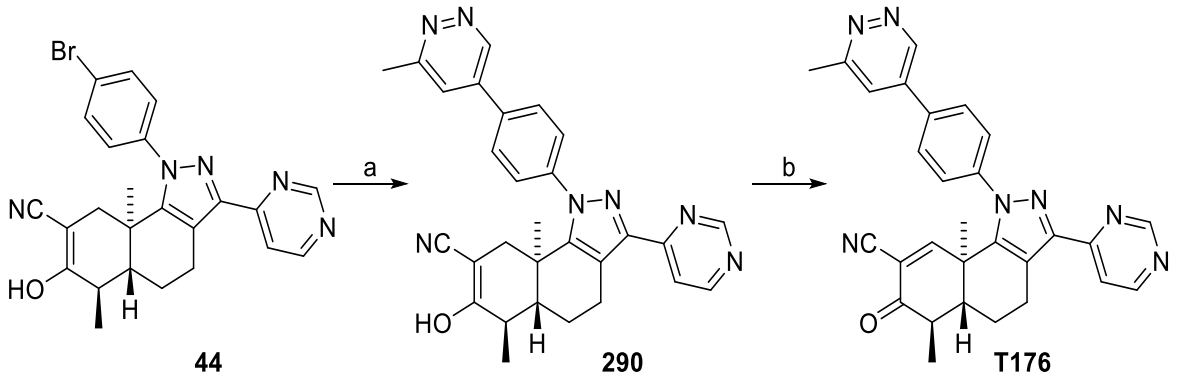


Reactivos y condiciones: a) Boc-hidrazida, HOAc, MeOH, ta; $NaBH_3CN$, ta; b) HCl, *i*-PrOH, 45 °C.

Esquema de Reacción 78

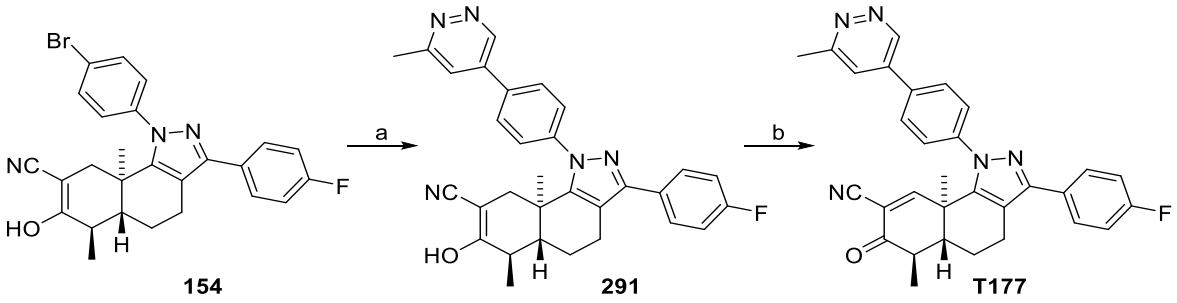


Reactivos y condiciones: a) **286**, *n*-BuOH, 110 °C; b) K_2CO_3, MeOH, ta a 50 °C; c) DDQ, tolueno, ta.**Esquema de Reacción 79**



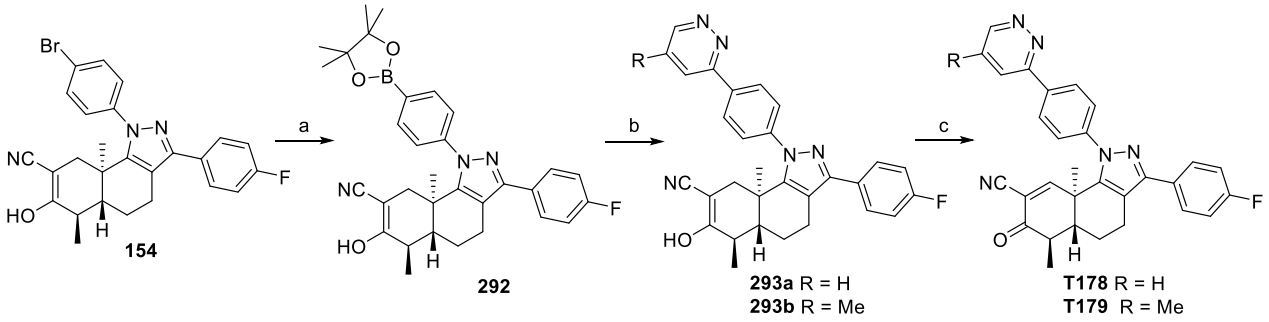
Reactivos y condiciones: a) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, DMF, 100 °C; b) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 80



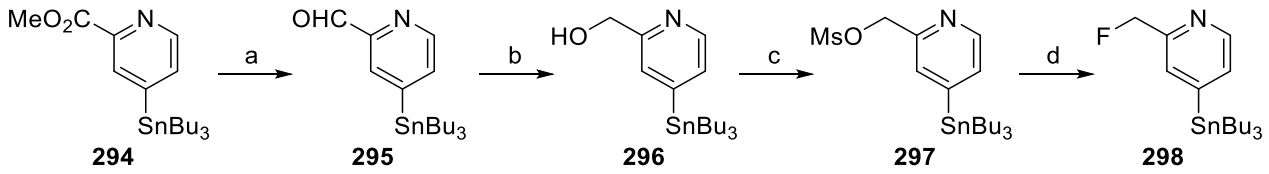
Reactivos y condiciones: a) 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina, K_2CO_3, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, DMF, 100 °C; b) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 81

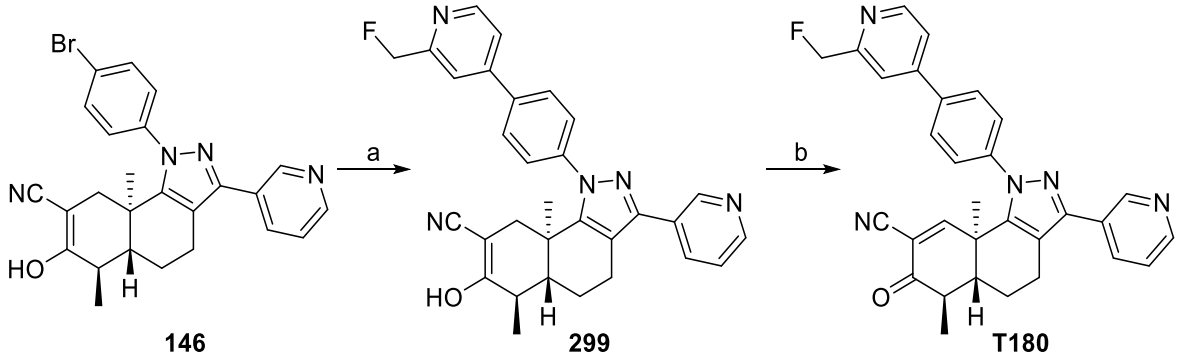


Reactivos y condiciones: a) bis(pinacolato)diboro, KOAc, $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-dioxano, 100 °C; b) haluro de arilo, K_3PO_4, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, DMF; c) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 82

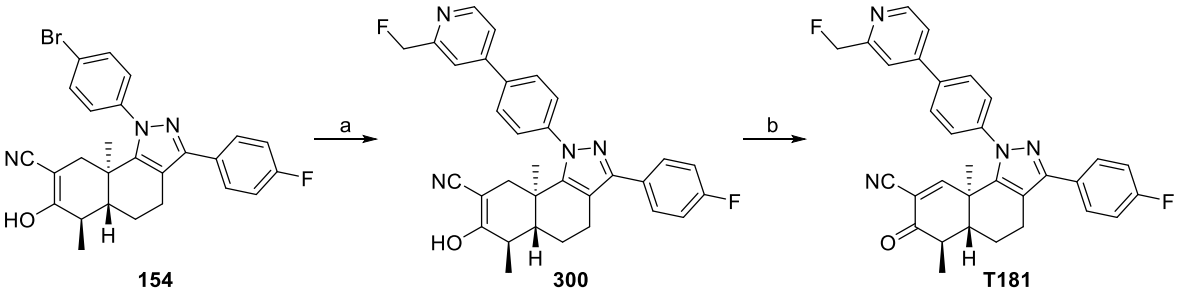


Reactivos y condiciones: a) DIBAL-H, tolueno, CH_2Cl_2, -10 °C; b) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C a ta; c) MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0 °C; d) Bu_4NF, THF, CH_3CN, ta a 60 °C..**Esquema de Reacción 83**



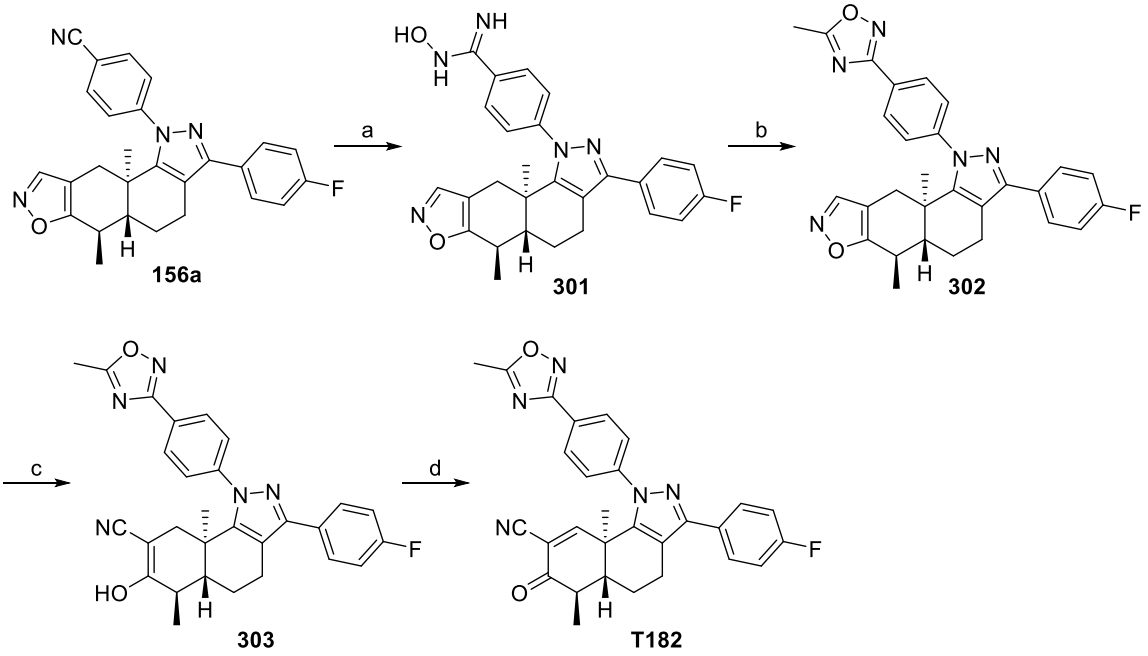
Reactivos y condiciones: a) **298**, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, 120 °C; b) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 84



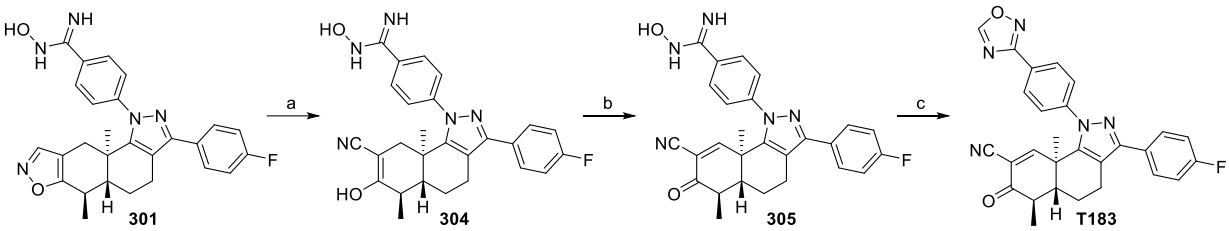
Reactivos y condiciones: a) **298**, $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-dioxano, 120 °C; b) DBDMH, DMF, 0 °C; piridina 60 °C.

Esquema de Reacción 85



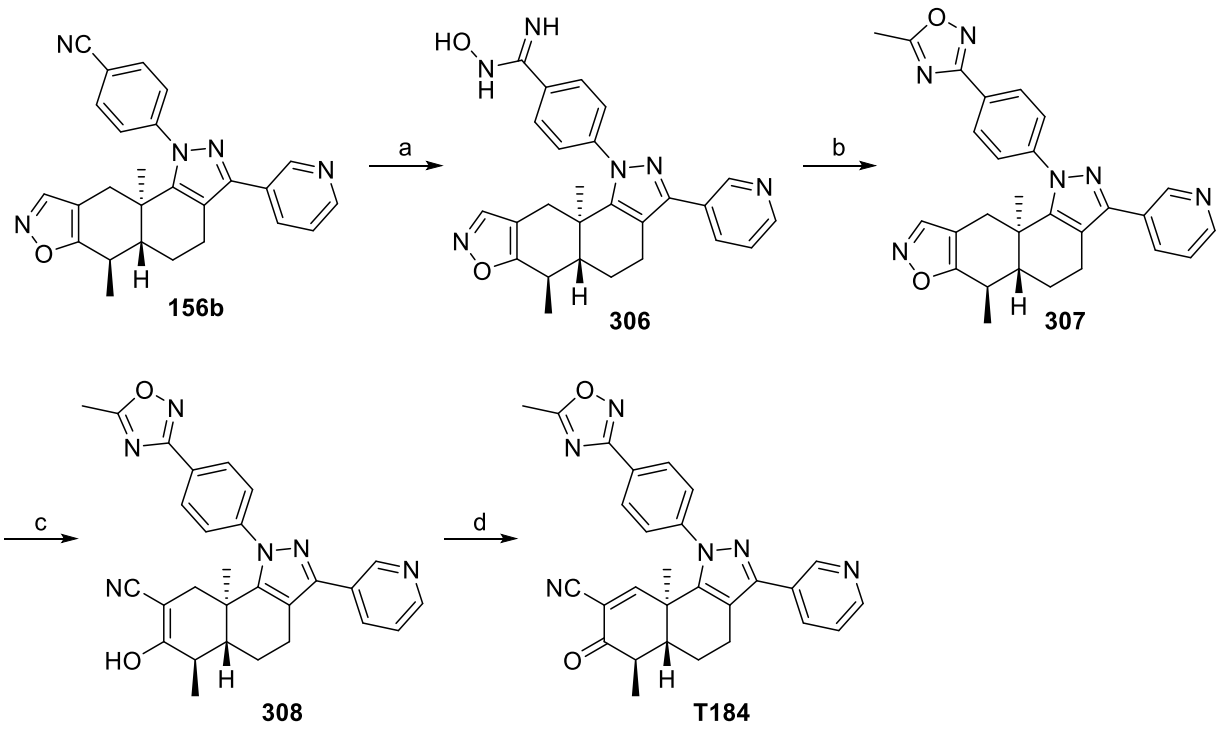
Reactivos y condiciones: a) NH_2OH ac., EtOH, 80 ºC; b) dimetilacetamida dimetilacetal, 1,4-dioxano, 60 ºC; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.

Esquema de Reacción 86

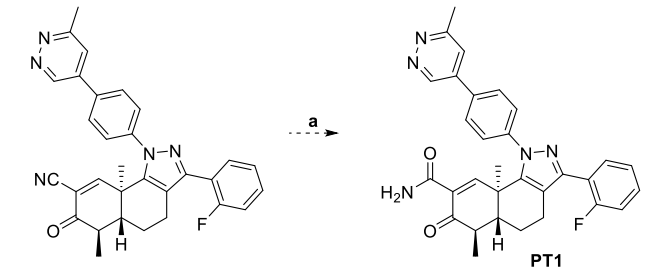


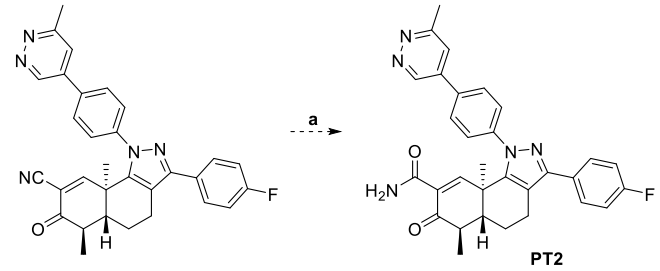
Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3, MeOH, ta; b) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC; c) ortoformiato de trimetilo, 60 °C.

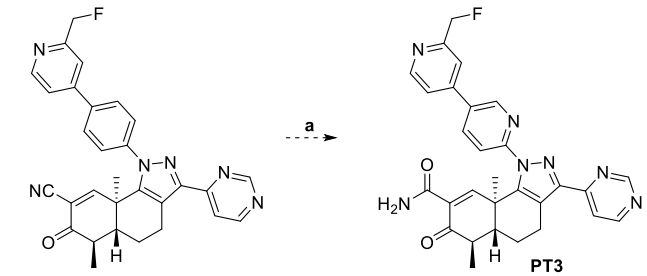
Esquema de Reacción 87

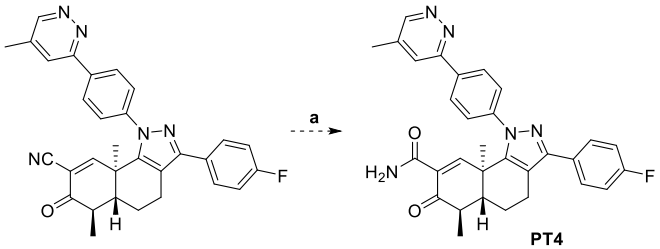


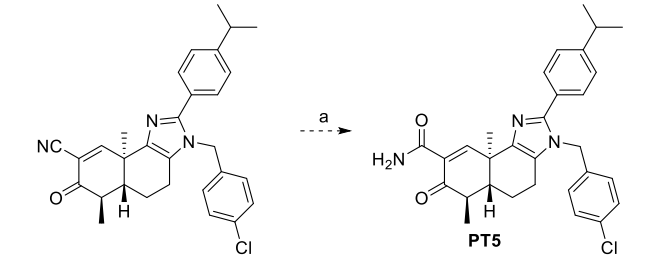
Reactivos y condiciones: a) NH_2OH ac., EtOH, 50 ºC; b) dimetilacetamida dimetilacetal, 1,4-dioxano, 60 ºC; c) K_2CO_3, MeOH, ta; d) DBDMH, DMF, 0 ºC; piridina 60 ºC.**Esquema de Reacción profético 1**

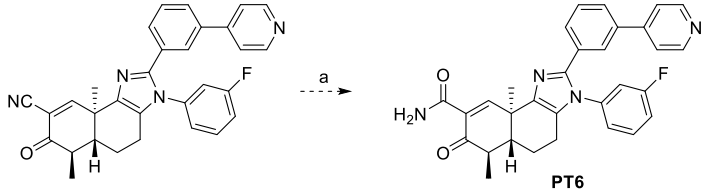






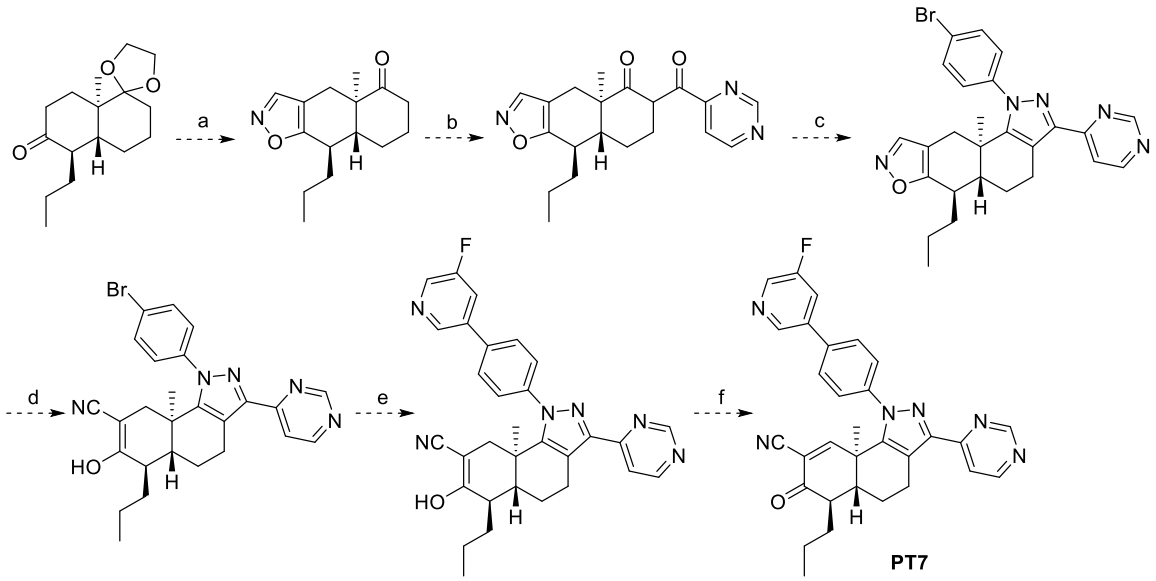






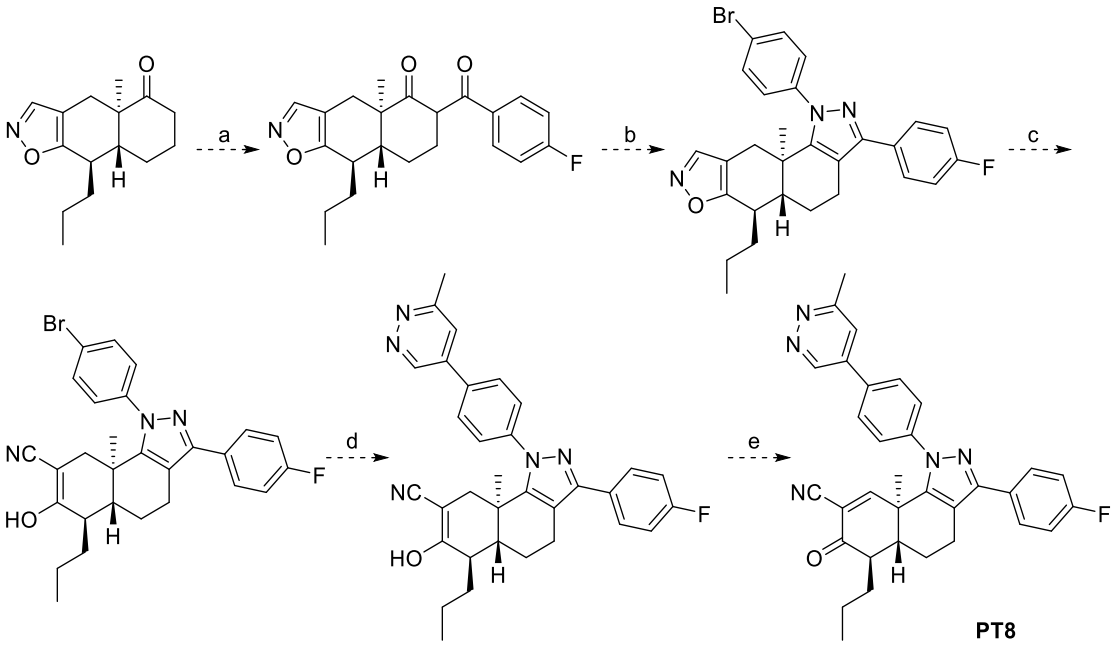
Reactivos y condiciones: a) hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno bis(dimetilfosfinito-kP)]platino(II), H_2O.

Esquema de Reacción Profético 2



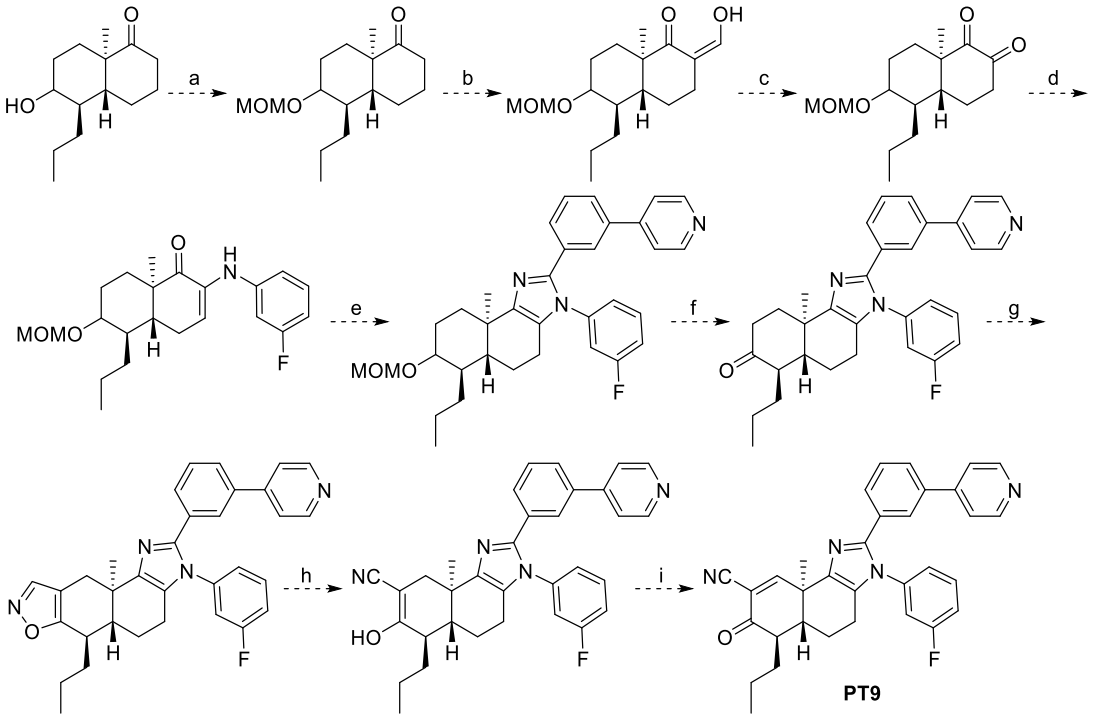
Reactivos y condiciones: a) i) HCO_2Et, NaOMe; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$; iii) HCl ac.; b) pirimidin-4-carboxilato de perfluorofenilo, $MgBr_2{\cdot}OEt_2$, DIPEA; c) clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina; d) K_2CO_3; e) ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico, reacción de acoplamiento de Suzuki; f) DBDMH; Py.

Esquema de Reacción Profético 3



Reactivos y condiciones: a) 4-fluorobenzoato de perfluorofenilo, $MgBr_2 \cdot OEt_2$, DIPEA; b) clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina; c) K_2CO_3; d) pinacol éster del ácido 6-metilpiridazin-4-ilborónico, reacción de acoplamiento de Suzuki; e) DBDMH; Py.

Esquema de Reacción Profético 4



Reactivos y condiciones: a) MOMCl, DIPEA; b) HCO_2Et, NaOMe; c) ozono; Me_2S; d) 3-fluoroanilina; e) 3-Piridin-4-il-benzaldehído, NH_4OAc; f) i) HCl ac.; ii) oxidación; g) i) HCO_2Et, NaOMe; ii) $NH_2OH{\cdot}HCl$; h) K_2CO_3; i) DBDMH; Py.

ii. Procedimientos Sintéticos y Datos de Caracterización

Información General

A menos que se indique lo contrario, los reactivos comerciales se usaron como se recibieron, y todas las reacciones se ejecutaron bajo atmósfera de nitrógeno. Todos los solventes fueron de grado HPLC o ACS. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron en un espectrómetro *Varian Inova*-400 a frecuencias de operación de 400 MHz (^{1}H NMR) o 100 MHz (^{13}C NMR). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm con relación al solvente residual (usualmente cloroformo δ 7.26 ppm para ^{1}H NMR) y constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. La multiplicidad se tabuló como s para singlete, d para doblete, t para triplete, q para cuadruplete, y m para multiplete. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ o Agilent 6120r.

Compuesto 2: A una solución agitada del compuesto **1** (5.0 g, 25.47 mmol) en formiato de etilo (62 mL, 0.76 mol) se añadió metóxido de sodio (25 % en peso de solución en MeOH, 43.7 mL, 190.97 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se enfrió a 0 °C. HCl ac. (6 N, 31.84 mL, 191.04 mmol) se añadió para ajustar el pH < 7. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, y luego se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó

sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOH (250 mL) y agua (25 mL), y se enfrió a 0 °C. Clorhidrato de hidroxilamina (2.6 g, 37.42 mmol) se añadió. La mezcla se calentó 55 °C durante 2 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de la concentración, el residuo se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **2** (4.0 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* = 222 (M+1).

Compuesto 3: Una solución del compuesto **2** (4.0 g, 18.08 mmol) en acetona (90 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con reactivo de Jones por goteo hasta que el color anaranjado persistió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego *i*-PrOH se añadió hasta que la mezcla de reacción se volvió verde. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, y la mezcla se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir el compuesto **3** (3.78 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* = 220 (M+1).

Compuesto 4: El compuesto **3** (246 mg, 1.12 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (12 mL). Etil eterato de bromuro de magnesio (738 mg, 2.86 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.597 mL, 3.42 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y cloruro de benzoilo (0.173 mL, 1.49 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y NaH_2PO_4 ac. sat (5 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua; se secó sobre Na_2SO_4; se filtró; y se concentró para producir el compuesto crudo **4** (400 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 324 (M+1).

Compuesto 5 y compuesto 6: Reacción A: El compuesto **4** (100 mg, 0.31 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (100 mg, 0.66 mmol) en EtOH (1 mL) se calentó en microondas Biotage a 110 °C durante 5 h. Reacción B: El compuesto **4** (16 mg, 0.049 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (15 mg, 0.10 mmol) en EtOH (0.5 mL) se calentó en microondas Biotage a 110 °C durante 5 h. Las mezclas de reacción de las reacciones A y B se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con HCl ac. 1 N, y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 15% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **5** (50 mg, 35% de rendimiento) y compuesto **6** (15 mg, 10% de rendimiento) como sólido blanco. El compuesto **5**: *m/z* = 402 (M+1); Compuesto **6**: *m/z* = 402 (M+1).

Compuesto 7: El compuesto **5** (48 mg, 0.12 mmol) se disolvió en MeOH (1.2 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 42 µL, 0.18 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió, seguido de 10% NaH_2PO_4 ac. para ajustar el pH < 7. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 15% acetona en hexanos) para producir el compuesto **7** (38 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 402 (M+1).

T1: El compuesto **7** (38 mg, 0.095 mmol) se disolvió en tolueno (1 mL). DDQ (24 mg, 0.11 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ ac. sat. y se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 20% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 15% acetona en hexanos) para producir el compuesto **T1** (15 mg, 31% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 400 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 3.98 (tt, *J* = 3.9, 11.5 Hz, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.13 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 1.84 (m, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (m, 3H).

Compuesto 8: El compuesto **8** (sólido blanco, 10 mg, 67% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **6** (15 mg, 0.037 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **7**. M/*z* = 402 (M+1).

T2: El compuesto **8** (10 mg, 0.025 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.25 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3.6 mg, 0.013 mmol) en DMF (0.1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (10 µL, 0.12 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 20% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 15% acetona en hexanos) para producir el compuesto **T2** (5 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 400 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.00 (tt, *J* = 3.8, 11.4 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 2.0, 6.0, 16.0 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.65 (qd, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.24 (m, 3H), 2.00 (m, 5H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 9: Una mezcla del compuesto **4** (100 mg, 0.25 mmol), (2,2,2-trifluoroetil) hidrazina (70 % en peso en H_2O, 62 µL, 0.49 mmol) y HCl ac. 12 N (40 µL, 0.048 mmol) en EtOH (2.5 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 3 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna

(gel de sílice, eluyendo con 0% a 20% acetona en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **9** (48 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 402 (M+1).

Compuesto 10: El compuesto **10** (sólido blanco) se sintetizó a partir del compuesto **9** (45 mg, 0.11 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **7**. M/*z* = 402 (M+1).

T3: El compuesto **T3** (sólido amarillo claro, 6 mg, 13% de rendimiento del compuesto **9**) se sintetizó a partir del compuesto **10** (todos de la última etapa, ≤ 0.11 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T1**. M/*z* = 400 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 4.84 (dq, *J* = 2.2, 7.7 Hz, 2H), 2.84 (ddd, *J* = 1.9, 6.0, 16.0 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.64 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 2.0, 12.6 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 11 y compuesto 12: Reacción A: El compuesto **4** (108 mg, 0.33 mmol) y diclorhidrato de bencilhidrazina (130 mg, 0.67 mmol) en EtOH (2.7 mL) se calentó en microondas Biotage a 110 °C durante 4 h. Reacción B: El compuesto **4** (80 mg, 0.25 mmol) y diclorhidrato de bencilhidrazina (97 mg, 0.50 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó en microondas Biotage a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción de las reacciones A y B se combinaron, y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con HCl ac. 1 N, y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **11** (68 mg, 29% de rendimiento) y compuesto **12** (65 mg, 27% de rendimiento) como sólido blanco. El compuesto **11**: *m/z* = 410 (M+1); Compuesto **12**: *m/z* = 410 (M+1).

Compuesto 13: El compuesto **11** (68 mg, 0.17 mmol) se disolvió en MeOH (2 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 57 µL, 0.25 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y 10% NaH_2PO_4 ac. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **13** (65 mg, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 410 (M+1).

T4: El compuesto **13** (68 mg, 0.17 mmol) se disolvió en DMF anhidro (2 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (24 mg, 0.084 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (60 µL, 0.74 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h y a 40 ºC durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura

ambiente; se diluyó con EtOAc; y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T4** (35 mg, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 408 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.27 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.60 (m, 3H), 2.17 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 14: El compuesto **14** (65 mg, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **12** (65 mg, 0.16 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **13**. M/*z* = 410 (M+1).

T5: El compuesto **T5** (31 mg, 48% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **14** (65 mg, 0.16 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T4**. M/*z* = 408 (M+1); 8.05 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 5.73 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.57 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.25 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 15a: Una mezcla del compuesto **4** (43 mg, 0.13 mmol), (4-(trifluorometil)fenil)hidrazina (47 mg, 0.27 mmol) y HCl ac. 12 N (22 µL, 0.26 mmol) en EtOH (1.2 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% a 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **15a** (37 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 464 (M+1).

Compuesto 16a: El compuesto **15a** (35 mg, 0.076 mmol) se disolvió en MeOH (1.5 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 26 µL, 0.11 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió, seguido de 10% NaH_2PO_4 ac. para ajustar el pH < 7. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **16a** (26 mg, 74% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 464 (M+1).

T6: El compuesto **16a** (26 mg, 0.056 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.36 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (8 mg, 0.028 mmol) en DMF (0.2 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (14 µL, 0.17 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T6** (12 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 462 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 6.5, 11.4, 16.3 Hz, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.5, 13.8 Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 15b: El compuesto **4** (82 mg, 0.25 mmol) y clorhidrato de 4-hidrazinilpiridina (74 mg, 0.51 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 1 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% a 40% acetona en hexanos) para producir el compuesto **15b** (51 mg, 51% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 397 (M+1).

Compuesto 16b: El compuesto **15b** (48 mg, 0.12 mol) se disolvió en MeOH (1.2 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 42 µL, 0.18 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió, seguido de 10% NaH_2PO_4 ac. para ajustar el pH < 7. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir el compuesto crudo **16b** como un sólido amarillo claro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. M/*z* = 397 (M+1).

T7: El compuesto **T7** se sintetizó a partir del compuesto **16b** (56 mg, 0.14 mmol) usando el mismo procedimiento como se reporta para la síntesis de **T6**. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 60% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (C18, eluyendo con 10% a 80% acetonitrilo en agua) para producir el compuesto **T7** (10 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 395 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 1.5, 6.4, 16.4 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 6.7, 11.5, 16.3 Hz, 1H), 2.58 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 15c: Reacción A: Una mezcla del compuesto **4** (230 mg, 0.71 mmol), 4-hidrazinilquinolina (191 mg, 1.20 mmol) y HCl ac. 12 N (0.12 mL, 0.26 mmol) en EtOH (7 mL) se calentó en microondas Biotage a 110 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Reacción B: Una mezcla del compuesto **4** (53 mg, 0.16 mmol), 4-hidrazinilquinolina (52 mg, 0.33 mmol) y HCl ac. 12 N (27 µL, 0.32 mmol) en EtOH (1.6 mL) se calentó en microondas Biotage a 110 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Las dos reacciones se combinaron y se concentraron. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat., y agua. El extracto

orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **15c** (38 mg, 10% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 464 (M+1).

Compuesto 16c: El compuesto **16c** se sintetizó a partir del compuesto **15c** (65 mg, 0.16 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **16b**. M/*z* = 447 (M+1).

T8: El compuesto **16c** (35 mg, 0.078 mmol) se disolvió en benceno (0.8 mL). DDQ (21 mg, 0.093 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ ac. sat., y se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T8** (30 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 445 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (br s, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.53 (td, *J* = 6.8, 13.1 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 11.7, 13.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 6.1, 13.7 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 15d: El compuesto **4** (129 mg, 0.40 mmol) y clorhidrato de (2-fluorofenil)hidrazina (130 mg, 0.80 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **15d** (155 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 414 (M+1).

Compuesto 16d: Una mezcla del compuesto **15d** (153 mg, 0.37 mmol) y K_2CO_3 (153 mg, 0.37 mmol) en MeOH (3.6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. 10% NaH_2PO_4 ac. (20 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se trituró con reflujo de MTBE y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MTBE, y se secó en aire para producir el compuesto **16d** (87 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 414 (M+1).

T9: El compuesto **16d** (85 mg, 0.21 mmol) se disolvió en DMF anhidro (1.42 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (29 mg, 0.10 mmol) en DMF (0.58

mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (50 µL, 0.62 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 5.5 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T9** (59 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 412 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 2.96 (ddd, *J* = 1.7, 6.3, 16.1 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (br t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.1, 13.8 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 15e: Una mezcla del compuesto **4** (100 mg, 0.309 mmol), fenilhidrazina (61 µL, 0.618 mmol) y 10.1 N HCl ac. (61 µL, 0.618 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó en sintetizador de microondas a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir el compuesto crudo **15e** (130 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 396 (M + 1).

Compuesto 16e: Una mezcla del compuesto **15e** (125 mg, 0.316 mmol) y carbonato de potasio (87 mg, 0.632 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se removió *in vacua* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera; se secó con Na_2SO_4; se filtró; y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **16e** (69 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 396 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

T11: Una solución del compuesto **16e** (63 mg, 0.159 mmol) en DMF anhidro (3.0 mL) se enfrió a 0 ºC bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (25 mg, 0.087 mmol) en DMF anhidro (1.0 mL) se añadió. Después que la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h, piridina anhidra (0.128 mL, 1.59 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera; se secaron con Na_2SO_4; se filtraron; y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T11** (33 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 394 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.51 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 1.6, 6.3, 16.2 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 6.5, 11.4, 16.1 Hz, 1H), 2.54 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.57

(s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 15f: El compuesto **15f** (cristal anaranjado, 133 mg, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **4** (100 mg, 0.309 mmol) y clorhidrato de 4-clorofenilhidrazina (111 mg, 0.618 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **15d**. La reacción se calentó en sintetizador de microondas a 100 ºC durante 3 h. El compuesto **15f** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos). M/*z* = 430 & 432 (M + 1).

Compuesto 16f: El compuesto **16f** (cristal anaranjado, 67 mg, 52% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **15f** (130 mg, 0.302 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **16e**. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 27 h. El compuesto **16f** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos). M/*z* = 430 & 432 (M + 1).

T13: El compuesto **T13** (sólido amarillo, 44 mg, 68% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **16f** (65 mg, 0.151 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T11**. **T13** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 428 & 430 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.44 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 1.6, 6.3, 16.2 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 6.4, 11.4, 16.2 Hz, 1H), 2.55 (qd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 15g: El compuesto 15g (cristal, 139 mg, 80% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **4** (121 mg, 0.374 mmol) y clorhidrato de 3,4-diclorofenilhidrazina (159 mg, 0.748 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **15d**. La reacción se calentó en sintetizador de microondas a 100 ºC durante 3 h. El compuesto **15g** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% EtOAc en hexanos). M/*z* = 464 & 466 (M + 1).

Compuesto 16g: El compuesto **16g** (cristal, 105 mg, 76% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **15g** (138 mg, 0.297 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **16e**. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El compuesto **16g** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos). M/*z* = 464 & 466 (M + 1).

T10: El compuesto **T10** se sintetizó a partir del compuesto **16g** (104 mg, 0.223 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T11**. El producto crudo se purificó y se trituró con MeOH. El sólido obtenido se trituró con reflujo de 50% MeOH ac.. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto **T10**

(37 mg, 36% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 462 & 464 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 2.96 (ddd, *J* = 1.5, 6.3, 16.1 Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.4, 13.8 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 15h: El compuesto **15h** (cristal, 120 mg, 95% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **4** (100 mg, 0.309 mmol) y clorhidrato de 4-metilfenilhidrazina (98 mg, 0.618 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **15d**. La reacción se calentó en sintetizador de microondas a 100 ºC durante 3 h. El compuesto **15h** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos). M/*z* = 410 (M + 1).

Compuesto 16h: El compuesto **16h** (cristal, 94 mg, 79% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **15h** (119 mg, 0.290 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **16e**. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El compuesto **16h** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 410 (M + 1).

T12: El compuesto **T12** (sólido amarillo, 24 mg, 26% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **16h** (94 mg, 0.229 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T11**. **T12** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 408 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (m, 7H), 2.96 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.54 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (td, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 6.3, 13.8 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 15i: Una mezcla del compuesto **4** (100 mg, 0.309 mmol) y clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (108 mg, 0.618 mmol) en EtOH (2.0 mL) se calentó en a sintetizador de microondas 100 ºC durante 3 h, y luego a 130 ºC durante 1 h adicional. Después que se enfrió a temperatura ambiente, el residuo se dividió entre EtOAc y HCl ac. 1.0 N. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4; se filtró; y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **15i** (40 mg, 30% de rendimiento) como un cristal amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 426 (M + 1).

Compuesto 16i: El compuesto **16i** (cristal amarillo, 60 mg, 61% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **15i** (98 mg, 0.230 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **16e**. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El compuesto **16i** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40%

EtOAc en hexanos). M/*z* = 426 (M + 1).

T14: El compuesto **T14** se sintetizó a partir del compuesto **16i** (59 mg, 0.138 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T11**. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos), seguido de trituración con MeOH para producir el compuesto **T14** (14 mg, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 424 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.54 (qd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (dd, *J* = 6.4, 13.9 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 19: A una solución agitada del compuesto **17** (Coltart and Danishefsky, 2003, 2.19 g, 9.77 mmol) en formiato de etilo (23 mL, 285.95 mmol) se añadió metóxido de sodio (25 % en peso de solución en MeOH, 35 mL, 152.95 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se enfrió a 0 °C. HCl ac. (6 N, 20 mL, 120 mmol) se añadió para ajustar el pH < 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se mezcló con clorhidrato de hidroxilamina (910 mg, 13.10 mmol), EtOH (80 mL) y agua (8 mL). La mezcla se calentó 55 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de la concentración, el residuo se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en hexanos) para producir el compuesto **18** (453 mg, 19% de rendimiento) como un sólido blanco. *m/z* = 250 (M+1). De la columna, el compuesto **19** (736 mg, 37% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. M/*z* = 206 (M+1).

Compuesto 20: El compuesto **19** (520 mg, 2.53 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (25 mL). Etil eterato de bromuro de magnesio (1.60 g, 6.20 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.32 mL, 7.56 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y cloruro de benzoilo (0.382 mL, 3.29 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h; se sometió a reflujo durante la noche; y se enfrió a temperatura ambiente. $NaHCO_3$ ac. sat. se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **20** (560 mg, 71% de rendimiento) como un aceite anaranjado. M/*z* = 310 (M+1).

Compuesto 21a: Una mezcla del compuesto **20** (200 mg, 0.65 mmol), clorhidrato de (4-cianofenil) hidrocloruro de hidrazina (219 mg, 1.29 mmol) y HCl 12 N (60 µL, 0.72 mmol) en EtOH (3 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura

ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con EtOAc, y la mezcla se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna dos veces (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **21a** (110 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 407 (M+1).

Compuesto 22a: El compuesto **21a** (110 mg, 0.27 mmol) se disolvió en MeOH (4 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 93 µL, 0.41 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y 10% NaH_2PO_4 ac. para ajustar el pH < 7. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 65% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **22a** (55 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 407 (M+1).

T15: Una solución del compuesto **22a** (55 mg, 0.14 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se enfrió a 0 ºC bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (19.3 mg, 0.067 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. Después que la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h, piridina anhidra (60 µL, 0.74 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó dos veces por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T15** (21 mg, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 405 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (m, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.59 (s, 3H).

Compuesto 21b: Una mezcla del compuesto **20** (117 mg, 0.38 mmol), clorhidrato de (4-fluorofenil)hidrazina (123 mg, 0.76 mmol) y HCl 12 N (40 µL, 0.48 mmol) en EtOH (2.5 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 3 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **21b** (35 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 400 (M+1).

Compuesto 22b: El compuesto 21b (35 mg, 0.088 mol) se disolvió en MeOH (2 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 30 µL, 0.13 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió seguido

de 10% NaH_2PO_4 ac. para ajustar el pH < 7. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó dos veces por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **22b** (12 mg, 34% de rendimiento). M/*z* = 400 (M+1).

T16: Una solución del compuesto **22b** (12 mg, 0.030 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se enfrió a 0 ºC bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4.4 mg, 0.015 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. Después que la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h, piridina anhidra (10 µL, 0.12 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 55 ºC durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T16** (contiene 11% de 1,2-epóxido, 4.9 mg, 41% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 398 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.36 (m, 5H), 2.91 (m, 2H), 2.64 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.53 (s, 3H).

Compuesto 23a y 24a: El compuesto **4** (180 mg, 0.56 mmol) y clorhidrato de *o*-tolilhidrazina (180 mg, 1.13 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MTBE. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N, NaOH ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **23a** (199 mg, 87% de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 410 (M+1). De la columna, también se obtuvo el compuesto **24a** (13 mg, 6% de rendimiento). M/*z* = 410 (M+1).

Compuesto 25a: Una mezcla del compuesto **23a** (111 mg, 0.27 mmol) y K_2CO_3 (112 mg, 0.81 mmol) en MeOH (2.8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. 10% NaH_2PO_4 ac. (20 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se trituró con reflujo de MTBE, se enfrió a temperatura ambiente, y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó en aire para producir el compuesto **25a** (80 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 410 (M+1).

T17: El compuesto **25a** (77 mg, 0.19 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.5 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (27 mg, 0.094 mmol) en DMF (0.5 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (45 µL, 0.56 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 5.5 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T17** (48 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 408 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ~3/1 mezcla de atropisómeros. Isómero mayor: 7.73 (m, 2H), 7.31-7.51 (m, 7H), 7.22 (s, 1H), 2.86-3.01 (m, 2H), 2.51 (qd, 1H, *J* = 6.4, 13.2 Hz), 2.30 (dt, 1H, *J* = 1.6, 12.8 Hz), 2.15 (dd, 1H, *J* = 6.4, 14.0 Hz), 2.03 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.32 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz).

Compuesto 26a: El compuesto **24a** (28 mg, 0.068 mmol) se disolvió en MeOH (0.7 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 31 µL, 0.14 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. 10% NaH_2PO_4 ac. (10 mL) se añadió para ajustar el pH < 7. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en hexanos) para producir el compuesto **26a** (24 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 410 (M+1).

T18: El compuesto **26a** (24 mg, 0.059 mmol) se disolvió en tolueno (0.6 mL). DDQ (15 mg, 0.066 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 85 °C durante 2.5 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL) y $NaHCO_3$ ac. sat. (10 mL) y se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T18** (10.8 mg, 45% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 408 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.23 (m, 7H), 7.08 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (dd, *J* = 6.3, 13.2 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.81 (qd, *J* = 6.6, 12.6 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 23b y 24b: El compuesto **23b y 24b** (131 mg, 67% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **4** (129 mg, 0.40 mmol) y clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)fenilhidrazina (100 mg, 0.44 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **23a y 24a**. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir una mezcla del compuesto **23b y 24b**. M/*z* = 480 (M+1).

Compuesto 25b y 26b: Una mezcla del compuesto **23b** y **24b** (129 mg, 0.27 mmol) y K_2CO_3 (111 mg, 0.80 mmol) en MeOH (2.8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. 10% NaH_2PO_4 ac. se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en hexanos) para producir el compuesto **25b** (100

mg, 78% de rendimiento) y **26b** (14 mg, 11% de rendimiento). El compuesto **25b**: sólido blanco; *m/z* = 480 (M + 1); Compuesto **26b**: sólido blanco; *m/z* = 480 (M + 1).

T19: El compuesto **T19** se sintetizó a partir del compuesto **25b** (98 mg, 0.20 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T17**. El producto crudo se purificó dos veces por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T19** (78 mg, 80% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 478 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 1.6, 6.3, 16.1 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 6.4, 11.4, 16.2 Hz, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.80 (tdd, *J* = 6.3, 12.1, 18.9 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

T20: El compuesto **26b** (14 mg, 0.029 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.1 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4.2 mg, 0.015 mmol) en DMF (0.21 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (10 µL, 0.12 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N (10 mL), y agua (3 × 10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T20** (10.1 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 478 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.18 (dt, *J* = 2.3, 12.7 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 23c y 24c: El compuesto **23c y 24c** se sintetizó a partir del compuesto **4** (129 mg, 0.40 mmol) y clorhidrato de bifenil-4-il-hidrazina (176 mg, 0.80 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **23a y 24a**. La reacción se calentó en sintetizador de microondas a 100 ºC durante 2 h y luego a 120 °C durante 3 h. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir a ~9/1 mezcla del compuesto **23c y 24c** (97 mg, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo. El compuesto **23c:** *m/z* = 472 (M + 1); Compuesto **24c:** *m/z* = 472 (M + 1).

Compuesto 25c y 26c: Una mezcla del compuesto **23c y 24c** (95 mg, 0.20 mmol) y K_2CO_3 (84 mg, 0.61 mmol) en MeOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. 10% NaH_2PO_4 ac. se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en hexanos) para producir el compuesto **25c** (56 mg, 59% de rendimiento) y compuesto **26c** (10 mg, 11% de rendimiento). El compuesto **25c**: sólido blanco; *m/z* = 472 (M + 1); Compuesto **26c**: sólido blanco; *m/z* = 472 (M + 1).

T21: El compuesto **25c** (54 mg, 0.11 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.57 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (16 mg, 0.056 mmol) en DMF (0.57 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (28 µL, 0.35 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 5.5 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos). El producto obtenido se recristalizó a partir de EtOAc y hexanos para producir el compuesto **T21** (34 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 470 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 1.6, 6.3, 16.4 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.4, 13.8 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

T22: El compuesto **26c** (10 mg, 0.021 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.1 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3.0 mg, 0.010 mmol) en DMF (0.1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (10 µL, 0.12 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 18% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T22** (8.4 mg, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 470 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.21 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.20 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 7.1, 13.7 Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 23d y 24d: El compuesto **4** (200 mg, 0.62 mmol) y clorhidrato de 1-naftilhidrazina (240 mg, 1.23 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N (10 mL) y agua (2 × 10 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir una mezcla del compuesto **23d y 24d** (270 mg, 98% de rendimiento) como un sólido rosado. El compuesto **23d** y **24d**: *m/z* = 446 (M+1).

Compuesto 25d y 26d: Una mezcla del compuesto **23d y 24d** (270 mg, 0.61 mmol) y K_2CO_3 (418 mg, 3.02 mmol) en MeOH (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. 10% NaH_2PO_4 ac. (15 mL) se añadió. La mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con EtOAc (20 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos) para producir el compuesto **25d** (110 mg, 41% de rendimiento) como un sólido rosado. Las fracciones mezcladas se combinaron y se purificaron de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos) para producir el compuesto **26d** (15 mg, 6% de rendimiento) como un sólido blanco. El compuesto **25d**: *m/z* = 446 (M+1); compuesto **26d**: *m/z* = 446 (M+1).

T23: **T23** (sólido blanco, 80 mg, 73% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **25d** (109 mg, 0.25 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis de **T21**. El compuesto **T23** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos). M*/z* = 444 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 2:1 mezcla de atropisómeros) δ [8.28 (d, *J* = 8.4 Hz), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz); 2:1; 1H], [8.17 (d, *J* = 8.4 Hz), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz); 2:1; 1H], [8.02 (d, *J* = 7.2 Hz), 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz); 1:2; 1H], 5.70 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), [7.02 (d, *J* = 8.5 Hz), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz); 1:2; 1H], 6.66 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.67 (tt, *J* = 6.8, 13.9 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), [1.56 (s), 1.10 (s); 2:1; 3H], [1.18 (d, *J* = 7.2 Hz), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz); 1:2; 3H].

T24: **T24** (sólido blanco, 9 mg, 65% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **26d** (14 mg, 0.31 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis de **T21**. El compuesto **T24** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos). M*/z* = 444 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.64 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 2.2, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.0, 13.7 Hz, 1H), 1.87 (dq, *J* = 6.9, 12.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 23e y 24e: El compuesto **23e y 24e** (~6/1 mezcla, sólido marrón, 256 mg, 95% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **4** (200 mg, 0.62 mmol) y clorhidrato de 4-isopropilfenilhidrazina (230 mg, 1.18 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **23d y 24d**. El compuesto **23e** y **24e** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos). El compuesto **23e** *m/z* = 438 (M+1); compuesto **24e**: *m/z* = 438 (M+1).

Compuesto 25e y 26e: El compuesto **23e** y **24e** (256 mg, 0.59 mmol) se disolvió en MeOH (2.9 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 267 µL, 1.17 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. 10% NaH_2PO_4 ac. se añadió para ajustar el pH < 7. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% acetona en hexanos) para producir el compuesto **25e** (176 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco. Las fracciones

mezcladas se combinaron y se purificaron de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% acetona en hexanos) para producir el compuesto **26e** (31 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. El compuesto **25e**: *m/z* = 438 (M+1); compuesto **26e**: *m/z* = 438 (M+1).

T25: El compuesto **25e** (176 mg, 0.40 mmol) se disolvió en DMF anhidro (1 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (57 mg, 0.20 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (162 µL, 2.01 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL). EtOAc (3 mL) se añadió. La mezcla se calentó a reflujo para dejar evaporar el solvente. Cuando el volumen se redujo ~ 1 mL, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo durante 2 h. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó bajo vacío para producir el compuesto **T25** (110 mg, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 436 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.34 (m, 1H), 3.05 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 1.6, 6.4, 16.1 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 6.4, 11.4, 16.1 Hz, 1H), 2.53 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 3.3, 5.3, 10.3 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

T26: El compuesto **26e** (31 mg, 0.071 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.5 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (10 mg, 0.035 mmol) en DMF (0.2 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (29 µL, 0.36 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T26** (25 mg, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 436 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.17 (m, 6H), 2.89 (hept, *J* = 6.9, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 1.4, 6.6, 16.4 Hz, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.19 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 23f y 24f: Reacción A: El compuesto **4** (100 mg, 0.31 mmol) y diclorhidrato de oxan-4-ilhidrazina (117 mg, 0.63 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 2.5 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Reacción B: El compuesto **4** (100 mg, 0.31 mmol) y diclorhidrato de oxan-4-ilhidrazina (117 mg, 1.13 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 5 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Las

dos reacciones se combinaron y se dividieron entre CH_2Cl_2 (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **23f** (78 mg, 31% de rendimiento) y compuesto **24f** (81 mg, 32% de rendimiento). El compuesto **23f**: sólido blanco; *m/z* = 404 (M+1); Compuesto **24f**: sólido blanco; *m/z* = 404 (M+1).

Compuesto 25f: El compuesto **23f** (76 mg, 0.19 mmol) y K_2CO_3 (78 mg, 0.56 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. 10% NaH_2PO_4 ac. (20 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró con EtOAc (1 mL) a reflujo y luego se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó bajo vacío para producir el compuesto **25f** (52 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 404 (M+1).

T27: El compuesto **25f** (51 mg, 0.13 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.6 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (18 mg, 0.063 mmol) en DMF (0.6 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Piridina (51 µL, 0.62 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N, y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T27** (46 mg, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 402 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.63 (dt, *J* = 2.2, 12.2 Hz, 1H), 3.56 (dt, *J* = 2.2, 12.2 Hz, 1H), 2.73 (m, 5H), 2.26 (dt, *J* = 1.9, 12.6 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.83 (ddd, *J* = 2.2, 4.3, 13.3 Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 26f: El compuesto **26f** (sólido blanco, 72 mg, 91% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **24f** (79 mg, 0.20 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **25f**. El compuesto **26f** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos). M/*z* = 404 (M+1).

T28: El compuesto **T28** (sólido blanco, 42 mg, 53% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **26f** (79 mg, 0.20 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T27**. El compuesto **T28** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos). M/*z* = 402 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 4.21 (tt, *J* = 4.2, 11.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.37 (dtd, *J* = 2.2, 12.0, 14.1 Hz, 2H), 2.53 (m, 3H), 2.36 (pd, *J* = 4.7, 12.0 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J* = 2.2, 12.8 Hz, 1H),

1.99 (dd, *J* = 6.5, 13.6 Hz, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

Compuesto 27 y 28: Reacción A: El compuesto **4** (100 mg, 0.31 mmol) y diclorhidrato de 1,1-dióxido de 3-hidraziniltetrahidrotiofeno (115 mg, 1.62 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 3 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Reacción B: El compuesto **4** (100 mg, 0.31 mmol) y diclorhidrato de 1,1-dióxido de 3-hidraziniltetrahidrotiofeno (115 mg, 1.62 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 5 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Las dos reacciones se combinaron, y se dividieron entre CH_2Cl_2 (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **27** (94 mg, 35% de rendimiento) y compuesto **28** (89 mg, 33% de rendimiento). El compuesto **27**: sólido blanco; *m/z* = 438 (M+1); Compuesto **28**: sólido blanco; *m/z* = 438 (M+1).

Compuesto 29: Una mezcla del compuesto **27** (92 mg, 0.21 mmol) y K_2CO_3 (78 mg, 0.63 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. 10% NaH_2PO_4 ac. (15 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **29** (69 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. M*/z* = 438 (M+1).

T29: El compuesto **29** (69 mg, 0.16 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.4 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0.080 mmol) en DMF (0.4 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Piridina (64 µL, 0.79 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T29** (34 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. M*/z* = 436 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, CDCN) δ 8.33 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 5.38 (qd, *J* = 6.6, 8.9 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.19 (dddd, *J* = 0.9, 7.0, 7.9, 13.0 Hz, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.28 (dt, *J* = 2.0, 12.6 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 30: Una mezcla del compuesto **28** (80 mg, 0.18 mmol) y K_2CO_3 (80 mg, 0.58 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. 10% NaH_2PO_4 ac. (20 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía

de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **30** (65 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 438 (M+1).

T30: El compuesto **30** (65 mg, 0.15 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.75 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (22 mg, 0.077 mmol) en DMF (0.75 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Piridina (60 µL, 0.74 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h, y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T30** (31 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 436 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 5.15 (pent, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 7.8, 14.0 Hz, 2H), 3.50 (dd, *J* = 7.7, 13.5 Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.83 (m, 5H), 2.27 (dt, *J* = 1.9, 12.6 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 31a: El compuesto **4** (200 mg, 0.62 mmol) y clorhidrato de 2-hidrazino-5-metil-piridina (198 mg, 1.24 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **31a** (215 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 411 (M+1).

Compuesto 32a: El compuesto **31a** (215 mg, 0.52 mmol) se disolvió en MeOH (2.6 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 239 µL, 1.04 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre 10% NaH_2PO_4 ac. (10 mL) y EtOAc (20 mL). El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **32a** (187 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 411 (M+1).

T31: El compuesto **32a** (187 mg, 0.46 mmol) se disolvió en DMF anhidro (1 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (65 mg, 0.23 mmol) en DMF (1.3 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (183 µL, 2.27 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con agua (3 × 15 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se diluyó con tolueno y se concentró para remover la piridina residual. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en

hexanos) para producir el compuesto **T31** (145 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 409 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (td, *J* = 0.8, 2.5, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 0.7, 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 1.7, 6.0, 16.1 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 6.2, 11.5, 16.2, 1H), 2.65 (td, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (dt, *J* = 2.1, 12.6 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 31b: El compuesto **4** (200 mg, 0.62 mmol) y clorhidrato de 5-hidrazinil-2-metilpiridina (198 mg, 1.24 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (3 × 10 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos) para producir el compuesto **31b** (205 mg, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 411 (M+1).

Compuesto 32b: Una mezcla del compuesto **31b** (205 mg, 0.50 mmol) y K_2CO_3 (345 mg, 2.50 mmol) en MeOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. 10% NaH_2PO_4 ac. (15 mL) se añadió. La mezcla se agitó durante 5 min y se extrajo con EtOAc (20 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos) para producir el compuesto **32b** (185 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 411 (M+1).

T32: El compuesto **T32** (sólido blanquecino, 150 mg, 82% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **32b** (184 mg, 0.45 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis de **T31**. El compuesto **T32** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos). M/*z* = 409 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 1:1 mezcla de atropisómeros) δ [8.69 (s), 8.69 (s); 1:1; 1H], 7.74 (dd, *J* = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 1.6, 6.3, 16.2 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 6.4, 11.4, 16.1 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.0, 14.4 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 33: El compuesto **4** (200 mg, 0.62 mmol) y clorhidrato de (3-bromofenil) hidrazina (276 mg, 1.23 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **33** (250 mg, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 474 & 476 (M+1).

Compuesto 34: El compuesto **33** (247 mg, 0.52 mmol) se disolvió en MeOH (2.6

mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 240 µL, 1.05 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 10% NaH_2PO_4 ac. (10 mL) para ajustar el pH < 7 y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **34** (257 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. M/*z* = 474 & 476 (M+1).

T33: El compuesto **34** (157 mg, 0.33 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.8 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (47 mg, 0.16 mmol) en DMF (0.8 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Piridina (134 µL, 1.66 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N (10 mL) y agua (3 × 15 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T33** (123 mg, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 472 & 474 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 1.5, 6.3, 16.2 Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.5, 13.8 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

T34: Una mezcla del compuesto **T33** (73 mg, 0.15 mmol), ácido 3-piridinilborónico (29 mg, 0.24 mmol) y K_3PO_4 (99 mg, 0.47 mmol) en 1,4-dioxano (0.72 mL) y DMF (0.36 mL) en un vial se roció con N_2 durante 5 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9 mg, 0.008 mmol) se añadió. El vial se selló y se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 mL). La mezcla se lavó con agua (4 × 10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T34** (22 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (dd, *J* = 0.8, 2.5 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.93 (ddd, *J* = 1.6, 2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.81 (ddd, *J* = 1.1, 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 1.1, 2.1, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 6.5, 11.4, 16.2 Hz, 1H), 2.55 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.82 (tdd, *J* = 6.2, 12.2, 18.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 35: Una mezcla del compuesto **34** (50 mg, 0.11 mmol), ácido fenilborónico (19 mg, 0.16 mmol) y K_3PO_4 (67 mg, 0.32 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 mL) y DMF (0.25

mL) en un vial se roció con N_2 durante 3 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 0.005 mmol) se añadió. El vial se selló y se calentó a 90 °C durante 4.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (20 mL) y 10% NaH_2PO_4 ac. (15 mL). El extracto orgánico se separó y se lavó con agua (3 × 15 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **35** (39 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 472 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

T35: El compuesto **35** (39 mg, 0.083 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.4 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (12 mg, 0.041 mmol) en DMF (0.4 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Piridina (34 µL, 0.42 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N (10 mL) y agua (3 × 10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T35** (28 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 470 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.64 (m, 4H), 7.45 (m, 7H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.4, 13.7 Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 36: El compuesto **4** (1.00 g, 3.09 mmol) y clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (1.38 g, 6.17 mmol) en EtOH (17 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó HCl ac. 1 N (2 × 30 mL) y agua (30 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **36** (1.367 g, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo. El compuesto **36 contiene** 11% del regioisómero pirazol medido por HPLC. M/*z* = 474/476 (M+1).

Compuesto 37: El compuesto **36** (1.365 g, 2.88 mmol) se disolvió en MeOH (14 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 1.32 mL, 5.77 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 10% NaH_2PO_4 ac. (50 mL) para ajustar el pH < 7 y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos) para producir el compuesto **37** (1.120 g, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 474/476 (M+1).

Compuesto 38a: Una mezcla del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (40 mg, 0.29 mmol), K_3PO_4 (121 mg, 0.57 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0.010 mmol) en vial se purgó con N_2. 1,4-dioxano (1 mL) y DMF (0.5 mL) se desgasificaron con N_2 y se añadieron al vial. El vial se llenó con N_2 y se selló. La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (10 mL) y 10% NaH_2PO_4 ac. (6 mL) se añadieron. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® eluida con EtOAc (15 mL). El filtrado se lavó con agua (3 × 15 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **38a** (78 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 490 (M+1).

T36: El compuesto **38a** (78 mg, 0.16 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.6 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0.080 mmol) en DMF (0.2 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (64 µL, 0.79 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N (10 mL) y agua (3 × 10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T36** (57 mg, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 2.1, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.2, 14.0 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38b: El compuesto **38b** (sólido blanco, 66 mg, 74% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido 3-piridinilborónico (35 mg, 0.28 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. El compuesto **38b** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% acetona en hexanos). M/*z* = 473 (M+1).

T37: El compuesto **38b** (66 mg, 0.14 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.5 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0.070 mmol) en DMF (0.2 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Piridina (56 µL, 0.69 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con agua (4 × 10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 20% acetona en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T37** (52 mg, 79% de rendimiento) como un

sólido amarillo. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 2.1, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.2, 14.0 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38c: El compuesto **38c** (sólido blanco, 58 mg, 62% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (40 mg, 0.28 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. El compuesto **38c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 25% EtOAc en CH_2Cl_2). M/*z* = 491 (M+1).

T38: El compuesto **T38** (sólido blanco, 49 mg, 85% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **38c** (58 mg, 0.12 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T36**. El compuesto **T38** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos). M/*z* = 489 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (dt, *J* = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.7, 13.7 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.61 s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38d: El compuesto **38d** (sólido amarillo claro, 65 mg, 72% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido 4-piridinilborónico (35 mg, 0.28 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. El compuesto **38d** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en hexanos). M/*z* = 473 (M+1).

T39: El compuesto **38d** (65 mg, 0.14 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.5 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0.070 mmol) en DMF (0.2 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (55 µL, 0.68 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con agua (4 × 10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 55% acetona en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado. El producto se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL) y EtOAc (2 mL). La mezcla se calentó a reflujo para dejar evaporar el solvente. Cuando el volumen se redujo ~ 0.5 mL, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó bajo vacío para producir el compuesto **T39** (40 mg, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.42

(m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 1.6, 6.3, 16.2 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.8, 13.3 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38e: El compuesto **38e** (sólido blanco, 73 mg, 79% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (40 mg, 0.29 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3.5 h. El compuesto **38e** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos). M/*z* = 490 (M+1).

Compuesto T40: El compuesto **T40** (sólido blanco, 57 mg, 79% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **38e** (72 mg, 0.15 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T36**. El compuesto **T40** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38f: El compuesto **38f** (sólido blanco, 79 mg, 86% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido *p*-tolilborónico (39 mg, 0.29 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3.5 h. El compuesto **38f** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 486 (M+1).

Compuesto T41: El compuesto **T41** (sólido blanco, 59 mg, 76% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **38f** (78 mg, 0.16 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T36**. El compuesto **T41** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 484 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38g: El compuesto **38g** (sólido blanco, 78 mg, 82% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido 4-hidroximetilfenilborónico (43 mg, 0.28 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3.5 h. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **38g**. El producto se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL) y EtOAc (2 mL). La mezcla se calentó a reflujo para dejar evaporar el solvente. Cuando el volumen se redujo ~ 0.5

mL, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo durante 2 h. El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó bajo vacío para producir el compuesto **38g**. M/*z* = 502 (M+1).

Compuesto T42: El compuesto **T42** (sólido amarillo, 24 mg, 31% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **38g** (78 mg, 0.16 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T36**. El compuesto **T42** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en CH_2Cl_2). M/*z* = 500 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (ddd, *J* = 1.6, 6.5, 16.6 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.6 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.82 (tt, *J* = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 1.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38h: El compuesto **38h** (sólido blanco, 67 mg, 70% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido 2-(hidroximetil)fenilborónico (43 mg, 0.28 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. El compuesto **38h** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 90% EtOAc en hexanos). M/*z* = 502 (M+1).

Compuesto T43: El compuesto **T43** (sólido blanquecino, 56 mg, 84% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **38h** (67 mg, 0.13 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T36**. El compuesto **T43** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos). M/*z* = 500 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.01 (ddd, *J* = 1.5, 6.7, 16.5 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.55 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.7, 13.8 Hz, 1H), 1.91 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38i: El compuesto **38i** (sólido blanco, 82 mg, 89% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido *o*-tolilborónico (39 mg, 0.29 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. El compuesto **38i** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 25% acetona en hexanos). M/*z* = 486 (M+1).

Compuesto T44: El compuesto **T44** (sólido blanquecino, 48 mg, 59% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **38i** (82 mg, 0.17 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T36**. El compuesto **T44** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 484 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.32

(m, 5H), 3.00 (ddd, *J* = 1.3, 6.2, 16.1 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.5, 13.9 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38j: El compuesto **38j** (sólido blanco, 62 mg, 65% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (90 mg, 0.19 mmol) y ácido 3-hidroximetilfenilborónico (43 mg, 0.28 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. El compuesto **38j** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% EtOAc en hexanos). M/*z* = 502 (M+1).

T45: El compuesto **38j** (62 mg, 0.12 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.6 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (18 mg, 0.063 mmol) en DMF (0.6 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (50 µL, 0.62 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N y agua (3 × 10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos) para producir el compuesto **T45** (52 mg, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 500 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38k: El compuesto **38k** (semisólido blanco, 51 mg, 75% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (64 mg, 0.13 mmol) y ácido (4-metoxifenil) borónico (31 mg, 0.20 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **38a**. La reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. El compuesto **38k** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 502 (M+1).

T46: El compuesto **T46** (sólido blanquecino, 39 mg, 76% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **38k** (51 mg, 0.10 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T45**. El compuesto **T46** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos). M/*z* = 500 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.5, 13.9 Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 38l: El compuesto **38l** (sólido blanco, 27 mg, 78% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **37** (32 mg, 0.067 mmol) y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico (17 mg, 0.10 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto

38a. El compuesto **38l** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% acetona en hexanos). M/*z* = 515 (M+1).

T47: El compuesto **38l** (26 mg, 0.051 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.25 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (7.2 mg, 0.025 mmol) en DMF (0.25 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (20 µL, 0.25 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con NaOH ac. 1 N (10 mL), agua (3 × 10 mL), y salmuera (10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado y se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en hexanos) para producir el compuesto **T47** (6 mg, 23% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 513 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.98 (dd, *J* = 5.6, 16.0 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.55 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 39: Una solución agitada de ácido pirimidin-4-carboxílico (500 mg, 4.02 mmol) y pentafluorofenol (815 mg, 4.43 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) bajo N_2 se trató con *N*,*N*′-diciclohexilcarbodiimida (914 mg, 4.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La urea precipitada se removió por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **39** (880 mg, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo que se cristalizó en reposo. M/*z* = 291 (M+1).

Compuesto 40: A una suspensión agitada del compuesto **3** (200 mg, 0.912 mmol) y eterato de bromuro de magnesio (588 mg, 2.28 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.45 mL, 2.58 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 min, y una solución de **39** (396 mg, 1.36 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) se añadió por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. KH_2PO_4 ac. sat. (30 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL). El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **40** (145 mg, 49% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo. M/*z* = 326 (M+1).

Compuesto 41: Una mezcla del compuesto **40** (145 mg, 0.445 mmol), clorhidrato de bifenil-4-il hidrazina (196 mg, 0.897 mmol) y EtOH (3 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo

se recuperó en EtOAc. La mezcla se lavó con KH_2PO_4 ac. sat., y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **41** (142 mg, 67% de rendimiento) como un cristal anaranjado. M/*z* = 474 (M+1).

Compuesto 42: Una solución de **41** (138 mg, 0.291 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (80 mg, 0.582 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **42** (113 mg, 82% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 474 (M+1).

T48: Una solución de **42** (112 mg, 0.236 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (37 mg, 0.129 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min, y luego piridina anhidra (0.19 mL, 2.36 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 3% MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto parcialmente purificado y se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en CH_2Cl_2), y luego purified de nuevo using a third column chromatographi (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T48** (74 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 472 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 1.4, 5.4 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.3, 18.0 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 17.3 Hz, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 43: Una mezcla de **40** (200 mg, 0.614 mmol), clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (274 mg, 1.23 mmol) y EtOH (3 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente.. El solvente se removió *in vacua* y el residuo se recuperó en EtOAc. La mezcla se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **43** (261 mg, 89% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 476 & 478 (M+1).

Compuesto 44: Una solución de **43** (257 mg, 0.539 mmol) en MeOH (15 mL) se trató

con carbonato de potasio (149 mg, 1.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **44** (205 mg, 80% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 476 & 478 (M+1).

Compuesto 45a (T185): Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con **44** (204 mg, 0.428 mmol), fosfato de potasio tribásico (272 mg, 1.28 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (25 mg, 0.021 mmol), ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (91 mg, 0.642 mmol), 1,4-dioxano anhidro (2 mL) y DMF anhidro (1 mL). La mezcla se roció con N_2. El recipiente se selló. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 21 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **45a** (149 mg, 71% de rendimiento). El compuesto **45a** se contaminó con óxido de trifenilfosfina, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 493 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.92 (dd, *J* = 1.4, 5.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 3.54 (dd, *J* = 5.7, 13.5 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 6.7, 12.0, 17.7 Hz, 1H), 2.53 (qd, *J* = 6.4, 12.8 Hz, 1H), 1.98 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 1.26 (m, 3H).

T49: Una solución de **45a** (148 mg, 0.300 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (47 mg, 0.165 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min, y luego piridina anhidra (0.24 mL, 2.97 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, se disolvió en una cantidad mínima de 1,4-dioxano, y se mantuvo a 5 °C durante 1 h. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó en vacío para producir el compuesto **T49** (38 mg, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 491 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.77 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.5, 5.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 18.1 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.18 (m,

1H), 1.83 (tdd, *J* = 6.2, 12.6, 18.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 45b: El compuesto **44** (200 mg, 0.42 mmol) se recuperó en 1,4-dioxano (2 mL) y DMF (1 mL). K_3PO_4 (270 mg, 1.27 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg, 0.021 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (80 mg, 0.65 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 90 ºC durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **45b** (150 mg, 75% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 476 (M+1).

T50: Una solución del compuesto **45b** (150 mg, 0.32 mmol) en DMF seca (2 mL) se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (47 mg, 0.16 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (2 mL, 24.73 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, y salmuera. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir **T50** (90 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 474 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 9.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 9.07 (m, 2H), 8.71 (dd, *J* = 0.7, 5.3 Hz, 1H), 7.93 (td, *J* = 1.1, 5.4 Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 18.0 Hz, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 45c: El compuesto **45c** (sólido, 110 mg, 55 % de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **44** (200 mg, 0.42 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (80 mg, 0.65 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **45b**. La reacción se calentó a 90 ºC durante 5 h. El compuesto **45c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos). M/*z* = 475 (M+1).

T51: Una solución del compuesto **45c** (110 mg, 0.23 mmol) en DMF seca (2 mL) se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (35 mg, 0.12 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (2 mL, 24.73 mmol) se añadió. La reacción se agitó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir **T51** (75 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 473 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 0.8, 2.5 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 1.7, 2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 1.5, 5.4 Hz, 1H), 7.84

(m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 0.8, 4.8, 7.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.9, 17.6 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 18.0 Hz, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 6.9, 14.0 Hz, 1H), 1.83 (tt, *J* = 6.4, 12.7 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 46: El compuesto **4** (82 mg, 0.62 mmol) y clorhidrato de ácido 4-hidrazinilbenzoico (232 mg, 1.23 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 120 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 15 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% a 100% acetona en hexanos) para producir el compuesto **46** (82 mg, 30% de rendimiento) y compuesto **47** (192 mg, 66% de rendimiento). El compuesto **46**: sólido amarillo claro; *m/z* = 440 (M+1); Compuesto **47**: sólido amarillo claro; *m/z* = 468 (M+1).

Compuesto 48: El compuesto **47** (80 mg, 0.18 mol) se disolvió en MeOH (1.8 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 104 µL, 0.45 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. 10% NaH_2PO_4 ac. (15 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 0% a 100% acetona en hexanos) para producir el compuesto **48** (49 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M*/z* = 440 (M+1).

T52: El compuesto **T52** (sólido marrón, 41 mg, 85% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **48** (48 mg, 0.11 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T45**. El compuesto **T52** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en hexanos). M*/z* = 438 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.99 (dd, *J* = 5.6, 16.6 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 49: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **40** (100 mg, 0.307 mmol), clorhidrato de 4-bromo-2-fluorofenilhidrazina (148 mg, 0.614 mmol) y EtOH (3 mL). El recipiente se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 21 h. El solvente se removió *in vacua* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **49** (161 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo. *m/z* = 494/496 (M+1).

Compuesto 50: Una mezcla de **49** (155 mg, 0.313 mmol) y carbonato de potasio (87

mg, 0.626 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **50** (103 mg, 66% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 494/496 (M+1).

Compuesto 51: Una mezcla del compuesto **50** (102 mg, 0.206 mmol), fosfato de potasio tribásico (131 mg, 0.618 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (12 mg, 0.0103 mmol) y ácido piridin-3-borónico (38 mg, 0.309 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 mL) y DMF anhidro (1 mL) se purgó con N_2. El recipiente de reacción se selló, y la mezcla se irradió en un microondas Biotage a 90 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 60% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **51** (69.5 mg, 68% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 493 (M+1).

T53: Una solución de **51** (69 mg, 0.140 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (22 mg, 0.077 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.11 mL, 1.36 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T53** (52 mg, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 491 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (m, 2H), 7.97 (td, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 1.4, 5.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.47 (dd, *J* = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 5.8, 17.5 Hz, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 6.8, 11.8, 18.0 Hz, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 1.81 (qd, *J* = 6.0, 12.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 52: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **44** (0.51 g, 1.07 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.41 g, 1.61 mmol) y acetato de potasio (0.32 g, 3.26 mmol) en 1,4-dioxano (11 mL) se desgasificó y se trató con [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (78 mg, 0.11 mmol). La mezcla se desgasificó, se selló, y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El

residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **52** (0.41 g, 73% de rendimiento) as sólido amarillo claro. M/*z* = 524 (M+1).

Compuesto 53a: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **52** (0.30 g, 0.57 mmol), 4-bromo-2-(fluorometil) piridina (0.11 g, 0.58 mmol) y K_3PO_4 (0.36 g, 1.70 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 mL) y DMF (1.2 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg, 0.057 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL); se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **53a** (0.17 g, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 507 (M+1).

T54: A una solución agitada del compuesto **53a** (0.17 g, 0.34 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (47 mg, 0.16 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.27 mL, 3.34 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T54** (90 mg, 53% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 505 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8.71 (m, 2H), 7.93 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.8, 5.1 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 46.8 Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 5.9, 17.6 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 18.1 Hz, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 7.2, 14.2 Hz, 1H), 1.83 (tdd, *J* = 6.4, 13.2, 19.3 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 53b: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **52** (0.22 g, 0.42 mmol), (4-bromopiridin-2-ilo)metanol (59 mg, 0.31 mmol) y K_3PO_4 (0.20 g, 0.94 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (1 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (36 mg, 0.031 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 10% MeOH en $CHCl_3$ (25 mL) y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **53b** (0.10 g, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 505 (M+1).

T55: A una solución agitada del compuesto **53b** (0.10 g, 0.20 mmol) en DMF desgasificada (3 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (31 mg, 0.11 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.16 mL, 1.98 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y 10% MeOH en $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T55** (26 mg, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 503 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.71 (m, 2H), 7.93 (dd, *J* = 1.5, 5.3 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 1.7, 5.2 Hz, 1H), 4.89 (br s, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.7, 17.7 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 18.1 Hz, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 6.4, 12.6, 19.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 54: El compuesto **40** (1.31 g, 4.05 mmol) y clorhidrato de 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (1.52 g, 6.77 mmol) en EtOH (10 mL) se calentó a 100 °C en un sintetizador de microondas Biotage durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **54** (1.4 g, 73% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 477/479 (M+1).

Compuesto 55: El compuesto **54** (1.4 g, 2.93 mmol) se recuperó en MeOH (30 mL), y K_2CO_3 (2.05 g, 14.8 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **55** (1.29 g, 92% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 477/479 (M+1).

Compuesto 56a: El compuesto **55** (260 mg, 0.55 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) y DMF (1 mL). K_3PO_4 (350 mg, 1.65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0.043 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (115 mg, 0.82 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **56a** (265 mg, 98% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 493 (M+1).

T56: El compuesto **56a** (265 mg, 0.54 mmol) se disolvió en DMF seca (3 mL) y se enfrió a 0 °C. bromo (95 mg, 0.59 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (2 mL, 24.73 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T56** (30 mg, 11% de rendimiento) como un sólido anaranjado claro. M/*z* = 491 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 0.8, 8.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.4, 5.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 3.41 (dd, *J* = 5.6, 17.6 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 6.6, 11.9, 17.9 Hz, 1H), 2.68 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 56b: El compuesto **55** (250 mg, 0.52 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) y DMF (1 mL). K_3PO_4 (350 mg, 1.65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0.043 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (115 mg, 0.94 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y se agitó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **56b** (170 mg, 68% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 476 (M+1).

T57: El compuesto **56b** (170 mg, 0.36 mmol) se disolvió en DMF seca (3 mL) y se enfrió a 0 °C. bromo (60 mg, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (2 mL, 24.73 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T57** (60 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 474 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.94 (dd, *J* = 0.8, 2.5 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.72 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 0.8, 8.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.4, 5.3 Hz, 1H), 7.99 (ddd, *J* = 1.6, 2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 0.9, 4.8, 7.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 6.6, 11.9, 17.3 Hz, 1H), 2.70 (qd, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.22 (dt, *J* = 2.1, 12.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.6, 13.7 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (qt, *J* = 5.8, 12.7 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 56c: El compuesto **55** (250 mg, 0.52 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) y DMF (1 mL). K_3PO_4 (350 mg, 1.65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0.043

mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (115 mg, 0.82 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **56c** (126 mg, 49% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 493 (M+1).

T58: El compuesto **56c** (125 mg, 0.25 mmol) se disolvió en DMF seca (3 mL) y se enfrió a 0 °C. bromo (41 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (2 mL, 24.73 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T58** (80 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 491 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 0.8, 8.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.5, 5.3 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (td, *J* = 2.1, 9.6 Hz, 1H), 7.16 (ddt, *J* = 1.1, 2.6, 8.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.5, 17.6 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 6.6, 11.9, 17.9 Hz, 1H), 2.68 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.22 (td, *J* = 2.0, 12.6 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.84 (qd, *J* = 5.9, 13.0 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 56d: El compuesto **55** (260 mg, 0.55 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) y DMF (1 mL). K_3PO_4 (350 mg, 1.65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0.043 mmol) y ácido fenilborónico (100 mg, 0.82 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **56d** (250 mg, 97% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 475 (M+1).

T59: El compuesto **56d** (250 mg, 0.53 mmol) se disolvió en DMF seca (3 mL) y se enfrió a 0 °C. bromo (90 mg, 0.56 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (2 mL, 24.73 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T59** (27 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 473 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.72 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.07 (dd, *J* = 1.5, 5.3 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.47

(m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.5, 17.5 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 6.6, 12.0, 18.0 Hz, 1H), 2.69 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 56e: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **55** (0.20 g, 0.42 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (0.13 g, 0.86 mmol) y K_3PO_4 (0.27 g, 1.27 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (1 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (48 mg, 0.042 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 90 °C durante 6 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con KH_2PO_4 ac. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **56e** (0.14 g, 66%) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 505 (M+1).

T60: A una solución agitada del compuesto **56e** (0.14 g, 0.28 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (44 mg, 0.15 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.23 mL, 2.84 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y 5% MeOH en $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$). El producto obtenido se trituró con Et_2O. El sólido se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto **T60** (34 mg, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 503 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (td, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 6.5, 13.3 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (dq, *J* = 5.7, 12.7 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

T61: A una solución agitada del compuesto **T60** (30 mg, 0.059 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a -78 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (14 mg, 0.087 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). Después de agitación durante 2 h, la solución fría se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat. frío (25 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se extrajo con CH_2Cl_2 (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T61** (12 mg, 40% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 505 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 1.3, 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.07 (dd, *J* = 1.4, 5.3 Hz, 1H),

7.67 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 47.6 Hz, 2H), 3.42 (dd, *J* = 5.5, 17.5 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 6.6, 11.9, 18.0 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.22 (dt, *J* = 2.1, 12.6 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 6.5, 13.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 57: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **55** (0.25 g, 0.52 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (0.23 g, 1.55 mmol), K_3PO_4 (0.33 g, 1.55 mmol) y RuPhos (24 mg, 0.051 mmol) en tolueno (3.2 mL) y agua (0.8 mL) se desgasificó. Acetato de paladio(II) (6 mg, 0.027 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó 95 °C durante 16 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 5% MeOH en $CHCl_3$ (25 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **57** (82 mg, 36% de rendimiento) como un sólido azul claro. M/*z* = 439 (M+1).

T62: A una solución agitada del compuesto **57** (82 mg, 0.19 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30 mg, 0.10 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.15 mL, 1.85 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T62** (52 mg, 63% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 437 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 1.4, 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 5.8, 17.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 6.6, 12.0, 18.0 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

Compuesto 58: El compuesto **40** (0.25 g, 0.77 mmol) y 2-hidrazinil-5-(trifluorometil)piridina (275 mg, 1.55 mmol) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (0.4 mL) en EtOH (2 mL) se calentaron a 100 °C en un sintetizador de microondas Biotage durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **58** (350 mg, 97% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 467 (M+1).

Compuesto 59: El compuesto **58** (0.34 g, 0.73 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con K_2CO_3 (0.5 g, 3.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche

y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **59** (175 mg, 51% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 467 (M+1).

T63: El compuesto **59** (175 mg, 0.37 mmol) se disolvió en DMF seca (2 mL) y se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (58 mg, 0.20 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.73 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T63** (150 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 465 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.5, 5.3 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 6.6, 12.0, 18.1 Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.21 (dt, *J* = 2.1, 12.5 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 61: Una mezcla del compuesto **40** (55 mg, 0.169 mmol) y clorhidrato de 5-hidrazin-2-fenilpiridina (75 mg, 0.338 mmol) en EtOH (3 mL) se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 100 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **61** (64 mg, 80% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 475 (M + 1).

Compuesto 62: Una mezcla de **61** (63 mg, 0.132 mmol) y carbonato de potasio (36 mg, 0.265 mmol) en MeOH (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con MeOH para producir el compuesto **62** (35 mg, 56% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 475 (M + 1).

T64: Una solución de **62** (35 mg, 0.074 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (11.5 mg, 0.040 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina anhidra (0.06 mL, 0.742 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se trituró con MeOH para producir el compuesto **T64** (21 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 473 (M + 1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 3.42 (dd, *J* = 5.9, 17.6 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 6.8, 11.6, 17.9 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.27 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 6.8, 14.1 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 64: Una solución del compuesto **63** (4.31 g, 18.08 mmol) en formiato de etilo (50 mL, 0.61 mol) y benceno (50 mL) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso MeOH, 17 mL, 91 mmol) por goteo a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (100 mL) y Et_2O (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (100 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **64** (4.69 g, 97% de rendimiento) como sólido rosado claro. M/*z* = 267 (M+1, 100%).

Compuestos 65 y 66: Una solución del compuesto **64** (0.66 g, 2.48 mmol) y ácido acético (1.4 mL, 24.4 mmol) en EtOH (25 mL) se desgasificó, y se enfrió a 0 °C. Bifenil-4-ilhidrazina (0.55 g, 2.99 mmol) se añadió. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **65** (0.49 g, 47% de rendimiento) y compuesto **66** (0.46 g, 45% de rendimiento). El compuesto **65**: sólido anaranjado-amarillo; *m/z* = 415 (M+1). El compuesto **66**: sólido amarillo; *m/z* = 415 (M+1).

Compuesto 67: A una suspensión agitada del compuesto **66** (1.31 g, 3.16 mmol) y carbonato de sodio (1.67g, 15.76 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se añadió por goteo una solución de bromo (1.5 g, 9.4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a -10 °C bajo N_2. Después de agitación durante 4 h, la mezcla de reacción fría se apagó con adición por goteo de tiosulfato de sodio ac. sat. (50 mL). El baño de hielo se removió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **67** (1.32 g, 85% de rendimiento) como un sólido anaranjado claro. M/*z* = 493 & 495 (M+1).

Compuesto 68a: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **67** (0.25 g, 0.51 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0.14 g, 1.00 mmol) y fosfato de potasio (0.32 g, 1.51 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (1 mL) se desgasificó y se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58

mg, 0.050 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 1/5/5 EtOAc/CH_2Cl_2/hexanos) para producir el compuesto **68a** (0.22 g, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo. M/*z* = 509 (M+1).

Compuesto 69a: Una solución del compuesto **68a** (0.22 g, 0.43 mmol) y HCl ac. 3 N (1.4 mL, 4.2 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69a** (0.22 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 70a: Una solución del compuesto **69a** (0.22 g, ≤ 0.43 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.40 mL, 2.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70a** (0.17 g, 80% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 493 (M+1).

Compuesto 71a: Una solución del compuesto **70a** (0.17 g, 0.34 mmol), ácido acético (0.20 mL, 3.50 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (35 mg, 0.50 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **71a** (0.17 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido color canela. M/*z* = 490 (M+1).

Compuesto 72a: Una mezcla del compuesto **71a** (0.17 g, ≤ 0.34 mmol) y carbonato de potasio (0.24 g, 1.74 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **72a** (0.10 g, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 490 (M+1).

T65: A una solución agitada del compuesto **72a** (93 mg, 0.19 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30 mg, 0.10 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30

min, y luego piridina (0.15 mL, 1.86 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T65** (48 mg, 52% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.3, 13.9 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 68b: El compuesto **68b** (sólido gomoso amarillo, 0.20 g, 78% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **67** (0.25 g, 0.51 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (0.14 g, 1.00 mmol) usando el mismo procedimiento que el compuesto **68a**. El compuesto **68b** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos). M/*z* = 509 (M+1).

Compuesto 69b: Una solución del compuesto **69b** (0.20 g, 0.39 mmol) y HCl ac. 3 N (1.4 mL, 4.2 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69b** (0.17 g, 94% de rendimiento) como sólido amarillo claro. M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 70b: Una solución del compuesto **69b** (0.17 g, 0.37 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.34 mL, 1.81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70b** (0.17 g, 94% de rendimiento) como sólido amarillo oscuro. M/*z* = 493 (M+1).

Compuesto 71b: Una solución del compuesto **70b** (0.17 g, 0.34 mmol), ácido acético (0.20 mL, 3.50 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (35 mg, 0.50 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **71b** (0.16 g, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. M/*z* = 490 (M+1).

Compuesto 72b: Una mezcla del compuesto **71b** (0.16 g, 0.33 mmol) y carbonato de potasio (0.23 g, 1.66 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25

mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **72b** (0.15 g, 94% de rendimiento) como un sólido espumoso color canela. M/*z* = 490 (M+1).

T66: A una solución agitada del compuesto **72b** (0.15 g, 0.31 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (44 mg, 0.15 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.25 mL, 3.10 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T66** (87 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 68c: El compuesto **68c** (sólido amarillo, 0.18 g, 72% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **67** (0.25 g, 0.51 mmol) y ácido piridin-4-borónico (0.12 g, 0.98 mmol) usando el mismo procedimiento que el compuesto **68a**. La reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. El compuesto **68c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 100% EtOAc). M/*z* = 492 (M+1).

Compuesto 69c: Una solución del compuesto **68c** (0.18 g, 0.37 mmol) y HCl ac. 3 N (1.3 mL, 3.9 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69c** (0.19 g, rendimiento cuantitativo) como aceite amarillo. M/*z* = 448 (M+1).

Compuesto 70c: Una solución del compuesto **69c** (0.19 g, ≤ 0.37 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso MeOH, 0.35 mL, 1.86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70c** (0.16 g, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. M/*z* = 476 (M+1).

Compuesto 71c: Una solución del compuesto **70c** (0.16 g, 0.34 mmol), ácido acético (0.20 mL, 3.50 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (35 mg, 0.50 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h, y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El

residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **71c** (90 mg, 56% de rendimiento) como un sólido espumoso amarillo claro. M/*z* = 473 (M+1).

Compuesto 72c: Una mezcla del compuesto **71c** (90 mg, 0.19 mmol) y carbonato de potasio (0.13 g, 0.94 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **72c** (70 mg, 78% de rendimiento) como sólido blanquecino. M/*z* = 473 (M+1).

T67: A una solución agitada del compuesto **72c** (70 mg, 0.15 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0.080 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.12 mL, 1.48 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T67** (40 mg, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (br s, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 6.5, 13.7 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 68d: El compuesto **68d** (sólido amarillo claro, 0.19 g, 76% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **67** (0.25 g, 0.51 mmol) y ácido piridin-3-borónico (0.13 g, 1.06 mmol) usando el mismo procedimiento que el compuesto **68a**. La reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. El compuesto **68d** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% EtOAc en hexanos). M/*z* = 492 (M+1).

Compuesto 69d: Una solución del compuesto **68d** (0.19 g, 0.39 mmol) y HCl ac. 3 N (1.3 mL, 3.9 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69d** (0.23 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. M/*z* = 448 (M+1).

Compuesto 70d: Una solución del compuesto **69d** (0.23 g, ≤ 0.39 mmol) en formiato

de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.37 mL, 1.97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70d** (0.17 g, 92% de rendimiento) como un sólido espumoso color canela. M/*z* = 476 (M+1).

Compuesto 71d: Una solución del compuesto **70d** (0.17 g, 0.36 mmol), ácido acético (0.21 mL, 3.67 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (38 mg, 0.55 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **71d** (0.15 g, 88% de rendimiento) como un sólido espumoso color canela. *m/z* = 473 (M+1).

Compuesto 72d: Una mezcla del compuesto **71d** (0.15 g, 0.32 mmol) y carbonato de potasio (0.22 g, 1.59 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **72d** (99 mg, 66% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 473 (M+1).

T68: A una solución agitada del compuesto **72d** (99 mg, 0.21 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (33 mg, 0.12 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.17 mL, 2.11 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T68** (57 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (td, *J* = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.5, 7.8 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 6.4, 13.8 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 68e: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **67** (0.21 g, 0.42 mmol), ácido 4-metilfenilborónico (0.11 g, 0.81 mmol) y fosfato de potasio (0.27 g, 1.27 mmol) en 1,4-dioxano (2.6 mL) y DMF (1.3 mL) se desgasificó y se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (59 mg, 0.051 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló, y la mezcla se calentó a

100 °C durante 48 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 1/10/10 EtOAc/CH_2Cl_2/hexanos) para producir el compuesto **68e** (0.13 g, 61% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 505 (M+1).

Compuesto 69e: Una solución del compuesto **68e** (0.13 g, 0.26 mmol) y HCl ac. 3 N (1.0 mL, 3.0 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69e** (0.11 g, 93%) como un sólido blanquecino. M/*z* = 461 (M+1).

Compuesto 70e: Una solución del compuesto **69e** (0.11 g, 0.24 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.22 mL, 1.17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70e** (0.15 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido color canela. M/*z* = 489 (M+1).

Compuesto 71e: Una solución del compuesto **70e** (0.15 g, ≤ 0.24 mmol), ácido acético (0.14 mL, 2.44 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (25 mg, 0.36 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **71e** (0.12 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 486 (M+1).

Compuesto 72e: Una mezcla del compuesto **71e** (0.12 g, ≤ 0.24 mmol) y carbonato de potasio (0.17 g, 1.23 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **72e** (0.11 g, 94% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 486 (M+1).

T69: A una solución agitada del compuesto **72e** (0.11 g, 0.23 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (32 mg, 0.11 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.19 mL, 2.35 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto

orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T69** (40 mg, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 484 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.4, 13.8 Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 68f: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **67** (0.30 g, 0.61 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0.15 g, 1.21 mmol) y fosfato de potasio (0.39 g, 1.84 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (2 mL) se desgasificó y se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (70 mg, 0.060 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 48 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **68f** (0.11 g, 37% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 493 (M+1).

Compuesto 69f: Una solución del compuesto **68f** (0.11 g, 0.22 mmol) y HCl ac. 3 N (0.75 mL, 2.25 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69f** (94 mg, 94% de rendimiento) como sólido color canela. M/*z* = 449 (M+1).

Compuesto 70f: Una solución del compuesto **69f** (94 mg, 0.21 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.20 mL, 1.07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70f** (96 mg, 96% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 477 (M+1).

Compuesto 71f: Una solución del compuesto **70f** (96 mg, 0.20 mmol), ácido acético (0.15 mL, 2.62 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (21 mg, 0.30 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **71f** (86 mg, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. M/*z* = 474 (M+1).

Compuesto 72f: Una mezcla del compuesto **71f** (86 mg, 0.18 mmol) y carbonato de potasio (0.13 g, 0.94 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **72f** (77 mg, 90% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 474 (M+1).

T70: A una solución agitada del compuesto **72f** (77 mg, 0.16 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0.080 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.13 mL, 1.61 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto parcialmente purificado y se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T70** (35 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 472 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 6.3, 14.0 Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 68g: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **67** (0.25 g, 0.51 mmol), ácido 3-isopropilfenilborónico (0.17 g, 1.04 mmol) y fosfato de potasio (0.32 g, 1.51 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (2 mL) se desgasificó y se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (59 mg, 0.051 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 48 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 1/20/20 EtOAc/CH_2Cl_2/hexanos) para producir el compuesto **68g** (0.10 g, 37% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 533 (M+1).

Compuesto 69g: Una solución del compuesto **68g** (0.10 g, 0.19 mmol) y HCl ac. 3 N (0.60 mL, 1.80 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 48 h. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69g** (90 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 489 (M+1).

Compuesto 70g: Una solución del compuesto **69g** (90 mg, 0.18 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso MeOH, 0.17 mL, 0.91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70g** (90 mg, 95% de rendimiento) como un sólido espumoso color canela. M/*z* = 517 (M+1).

Compuesto 71g: Una solución del compuesto **70g** (90 mg, 0.17 mmol), ácido acético (0.10 mL, 1.75 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (18 mg, 0.26 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h, y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **71g** (89 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 514 (M+1).

Compuesto 72g: Una mezcla del compuesto **71g** (89 mg, 0.17 mmol) y carbonato de potasio (0.12 g, 0.87 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con MgSO4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **72g** (91 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 514 (M+1).

T71: A una solución agitada del compuesto **72g** (91 mg, ≤ 0.17 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (24 mg, 0.084 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.14 mL, 1.73 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T71** (54 mg, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 512 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.51 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.2, 13.8 Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz 6H).

Compuesto 68h: El compuesto **68h** (sólido amarillo claro, 0.15 g, 67% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **67** (0.22 g, 0.44 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (0.12 g, 0.88 mmol) usando el mismo procedimiento que el compuesto **68g**. El compuesto **68h** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 1/20/20 EtOAc/CH_2Cl_2/hexanos).

M/*z* = 505 (M+1).

Compuesto 69h: Una solución del compuesto **68h** (0.15 g, 0.30 mmol) y HCl ac. 3 N (1.0 mL, 3.0 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69h** (0.15 g, rendimiento cuantitativo) como aceite amarillo oscuro. M/*z* = 461 (M+1).

Compuesto 70h: Una solución del compuesto **69h** (0.15 g, ≤ 0.30 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.28 mL, 1.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70h** (0.15 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 489 (M+1).

Compuesto 71h: Una solución del compuesto **70h** (0.15 g, ≤ 0.30 mmol), ácido acético (0.17 mL, 2.97 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (31 mg, 0.45 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con MgSO4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **71h** (0.15 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido espumoso amarillo claro. M/a = 486 (M+1).

Compuesto 72h: Una mezcla del compuesto **11h** (0.15 g, ≤ 0.30 mmol) y carbonato de potasio (0.21 g, 1.52 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **72h** (0.14 g, 96% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 486 (M+1).

T72: A una solución agitada del compuesto **72h** (0.14 g, 0.29 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (43 mg, 0.15 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.25 mL, 3.09 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T72** (91 mg, 65% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 484 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.42

(m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 68i: El compuesto **68i** (sólido amarillo claro, 0.28 g, 78% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **67** (0.34 g, 0.69 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0.21 g, 1.38 mmol) usando el mismo procedimiento que el compuesto **68g**. El compuesto **68i** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos). M*/z* = 521 (M+1).

Compuesto 69i: Una solución del compuesto **68i** (0.28 g, 0.54 mmol) y HCl ac. 3 N (1.8 mL, 5.4 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **69i** (0.27 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro. M*/z* = 477 (M+1).

Compuesto 70i: Una solución del compuesto **69i** (0.27 g, ≤ 0.54 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.53 mL, 2.82 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **70i** (0.28 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido canela-anaranjado. M*/z* = 505 (M+1).

Compuesto 71i: Una solución del compuesto **70i** (0.28 g, ≤ 0.54 mmol), ácido acético (0.33 mL, 5.76 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.10 g, 1.44 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **71i** (0.29 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido espumoso color canela. M*/z* = 502 (M+1).

Compuesto 72i: Una mezcla del compuesto **71i** (70 mg, 0.14 mmol) y carbonato de potasio (0.10 g, 0.72 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **72i** (59 mg, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo. M*/z* = 502 (M+1).

T73: A una solución agitada del compuesto **72i** (59 mg, 0.12 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (21 mg, 0.073 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30

min, y luego piridina (0.10 mL, 1.24 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T73** (25 mg, 43% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 500 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 2.98 (dd, *J* = 5.9, 16.4 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.1, 13.7 Hz, 1H), 1.83 (tt, *J* = 6.2, 12.6 Hz, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 73: A una solución agitada del compuesto **71i** (0.28 g, 0.56 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (0.11 g, 0.68 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) por goteo. After 30 min, la mezcla de reacción fría se vertió en $NaHCO_3$ ac. sat. frío (25 mL). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **73** (0.13 g, 46% de rendimiento) como sólido amarillo claro-blanco. M/*z* = 504 (M+1, 100%).

Compuesto 74: Una mezcla del compuesto **73** (0.16 g, 0.32 mmol) y carbonato de potasio (0.22 g, 1.59 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **74** (82 mg, 51% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 504 (M+1).

T74: A una solución agitada del compuesto **74** (79 mg, 0.16 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (25 mg, 0.087 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.13 mL, 1.61 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T74** (37 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 502 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (m, 4H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 5.41 (d, J_{F-H} = 47.8 Hz, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.8 Hz, 1H),

2.17 (dd, *J* = 6.3, 13.8 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 75: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **67** (0.50 g, 1.01 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (0.45 g, 3.04 mmol), fosfato de potasio (0.64 g, 3.01 mmol) y RuPhos (47 mg, 0.10 mmol) en tolueno:agua (10:1, 10 mL) se desgasificó. Acetato de paladio(II) (11 mg, 0.049 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 125 °C durante 48 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 1/10/10 EtOAc/CH_2Cl_2/hexanos) para producir el compuesto **75** (0.16 g, 35% de rendimiento) como sólido color canela. M/*z* = 455 (M+1).

Compuesto 76: Una solución del compuesto **75** (0.14 g, 0.31 mmol) y HCl ac. 3 N (1.0 mL, 3.0 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% solución de NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **76** (0.16 g, rendimiento cuantitativo) como aceite amarillo. M/*z* = 411 (M+1).

Compuesto 77: Una solución del compuesto **76** (0.16 g, ≤ 0.31 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.30 mL, 1.60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **77** (0.14 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 439 (M+1).

Compuesto 78: Una solución del compuesto **78** (0.14 g, ≤ 0.31 mmol), ácido acético (0.20 mL, 3.50 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (43 mg, 0.62 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h, y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **78** (0.13 g, 96% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 436 (M+1).

Compuesto 79: Una mezcla del compuesto **78** (0.13 g, 0.30 mmol) y carbonato de potasio (0.22 g, 1.59 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **79** (0.13 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido color canela. M/*z* = 436 (M+1).

T75: A una solución agitada del compuesto **79** (0.13 g, 0.30 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (44 mg, 0.15 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.25 mL, 3.09 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T75** (57 mg, 44% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 434 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 1.3, 6.3, 16.1 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 6.7, 11.7, 16.1 Hz, 1H), 2.52 (qd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.18 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 6.8, 13.8 Hz, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (m, 4H).

Compuesto 80: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **67** (0.46 g, 0.93 mmol), pinacol éster del ácido 1-ciclohexen-1-il-borónico (0.39 g, 1.87 mmol) y fosfato de potasio (0.59 g, 2.78 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL) se desgasificó y se trató con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.11 g, 0.095 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 48 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **80** (0.16 g, 35% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 495 (M+1).

Compuesto 81: Una solución del compuesto **80** (0.16 g, 0.32 mmol) y HCl ac. 3 N (1.1 mL, 3.3 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% solución de NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **81** (0.14 g, 96% de rendimiento) como un sólido color canela. *m/z* = 451 (M+1).

Compuesto 82: Una mezcla del compuesto **81** (0.14 g, 0.31 mmol) y 10% paladio sobre carbono (50 mg) en EtOAc (20 mL) se hidrogenó (presión de balón) a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se removió por filtración. El filtrado se concentró para producir el compuesto **82** (0.16 g, rendimiento cuantitativo) como aceite amarillo claro. M/*z* = 453 (M+1).

Compuesto 83: Una solución del compuesto **82** (0.16 g, ≤ 0.31 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.29 mL, 1.54

mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **83** (0.15 g, rendimiento cuantitativo) como aceite amarillo. M/*z* = 481 (M+1).

Compuesto 84: Una solución del compuesto **83** (0.15 g, ≤ 0.31 mmol), ácido acético (0.18 mL, 3.14 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (33 mg, 0.47 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **84** (0.13 g, 88% de rendimiento) como un sólido espumoso color canela. M/*z* = 478 (M+1).

Compuesto 85: Una mezcla del compuesto **84** (0.13 g, 0.27 mmol) y carbonato de potasio (0.19 g, 1.37 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **85** (0.12 g, 92% de rendimiento) como un sólido espumoso color canela. M/*z* = 478 (M+1).

T76: A una solución agitada del compuesto **85** (0.12 g, 0.25 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (36 mg, 0.13 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.20 mL, 2.47 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T76** (73 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 476 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.49 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.19 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 6.5, 13.7 Hz, 1H), 1.65 (m, 10H), 1.57 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 86: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **67** (130 mg, 0.263 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (20.8 mg, 0.0263 mmol), XPhos (25 mg, 0.052 mmol), morfolina (0.034 mL, 0.390 mmol), *t*-butóxido de sodio (75.8 mg, 0.789 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL). El recipiente se selló. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con agitación durante 22 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **86** (75 mg, 57% de rendimiento) como un

sólido amorfo blanquecino. M/*z* = 500 (M+1).

Compuesto 87: Una solución del compuesto **86** (147 mg, 0.294 mmol) en THF (10 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (0.98 mL, 2.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Cantidad adicional de HCl ac. 3.0 N (0.49 mL, 1.47 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1.5 h. El solvente se removió *in vacua* y el residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **87** (147 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal. M/*z* = 456 (M+1).

Compuesto 88: Una mezcla del compuesto **87** (134 mg, 0.294 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol) se trató por goteo con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.54 mL, 2.92 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se enfrió a 0 °C. HCl ac. 6.0 N (0.55 mL, 3.30 mmol) se añadió para ajustar el pH a ~ 2. EtOH (25 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (30.6 mg, 0.441 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 15 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **88** (42 mg, 30% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 481 (M+1).

Compuesto 89: Una mezcla del compuesto **88** (42 mg, 0.0873 mmol) y carbonato de potasio (24 mg, 0.174 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **89** (15 mg, 36% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 481 (M+1).

T77: Una solución del compuesto **89** (14 mg, 0.029 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4.5 mg, 0.016 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.024 mL, 0.30 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T77** (6 mg, 43% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 479 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 3.83 (m,

4H), 3.23 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.72 (dd, *J* = 4.8, 12.6 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.20 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 5.3, 11.0 Hz, 1H), 1.76 (qd, *J* = 5.0, 10.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

Compuesto 90a: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **67** (200 mg, 0.405 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (32 mg, 0.040 mmol), XPhos (38 mg, 0.080 mmol), ciclobutilamina (0.052 mL, 0.609 mmol), *t*-butóxido de sodio (116 mg, 1.21 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL). El recipiente se selló. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con agitación durante 23 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **90a** (207 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal anaranjado. M/*z* = 484 (M+1).

Compuesto 91a: Una solución de **90a** (207 mg, ≤ 0.427 mmol) en THF (30 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.43 mL, 4.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera; se secó con Na_2SO_4; se filtró; y se concentró para producir el compuesto **91a** (151 mg, 80% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 440 (M+1).

Compuesto 92a: Una mezcla del compuesto **91a** (150 mg, 0.341 mmol) en formiato de etilo (15 mL, 0.18 mmol) se trató por goteo con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.32 mL, 1.73 mmol). Después que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **92a** (113 mg, 67% de rendimiento) como un cristal claro. *m/z* = 496 (M+1).

Compuesto 93a: Una solución del compuesto **92a** (112 mg, 0.226 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con HCl ac. 6.0 N (0.38 mL, 2.28 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (23 mg, 0.331 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **93a** (83 mg, 79% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo. M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 94a: Una mezcla del compuesto **93a** (82 mg, 0.176 mmol) y carbonato de potasio (49 mg, 0.355 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto

orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **94a** (61 mg, 75% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 465 (M+1).

T78: Una solución del compuesto **94a** (60 mg, 0.129 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0.070 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.104 mL, 1.29 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado y se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 80% MTBE en hexanos) para producir el compuesto **T78** (28 mg, 47% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 463 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 4.18 (pent, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 90b: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **67** (200 mg, 0.405 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (32 mg, 0.040 mmol), XPhos (38 mg, 0.080 mmol), clorhidrato de metilamina (41 mg, 0.608 mmol), *t*-butóxido de sodio (183 mg, 1.90 mmol) y 1,4-dioxano (3 mL). El recipiente se selló. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C con agitación durante 21 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **90b** (119 mg, 66% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 444 (M + 1).

Compuesto 91b: Una solución del compuesto **90b** (140 mg, 0.315 mmol) en THF (10 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.05 mL, 3.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **91b** (126 mg, rendimiento cuantitativo) como aceite viscoso amarillo. *m/z* = 400 (M + 1).

Compuesto 92b: Una mezcla del compuesto **91b** (125 mg, 0.312 mmol) en formiato de etilo (15 mL, 0.18 mmol) se trató por goteo con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.29 mL, 1.56 mmol). Después que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4

ac. sat.. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **92b** (126 mg, 86% de rendimiento) como un cristal amarillo. *m/z* = 456 (M+1).

Compuesto 93b: Una solución del compuesto **92b** (125 mg, 0.274 mmol) en EtOH (6 mL) se trató con HCl ac. 6.0 N (0.45 mL, 2.70 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (28 mg, 0.403 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 17 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **93b** (109 mg, 94% de rendimiento) como un cristal amarillo. M*/z* = 425 (M+1).

Compuesto 94b: Una mezcla de **93b** (108 mg, 0.254 mmol) y carbonato de potasio (70 mg, 0.508 mmol) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% a 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **94b** (74 mg, 69% de rendimiento) como un cristal blanco. M*/z* = 425 (M+1).

T79: Una solución del compuesto **94b** (73 mg, 0.172 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (27 mg, 0.098 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.139 mL, 1.72 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con MTBE) para producir el compuesto **T79** (41 mg, 56% de rendimiento) como un cristal amarillo. M*/z* = 423 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.49 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 3.33 (br s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.47 (m, 3H), 2.16 (dt, *J* = 2.1, 12.6 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 95: Una solución del compuesto **93a** (77 mg, 0.17 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se trató con 37% solución de formalina ac. (0.067 mL, 0.90 mmol) y ácido fórmico (88%, 0.021 mL, 0.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **95** (31 mg, 39% de rendimiento) como un cristal anaranjado. M*/z* = 479 (M+1).

Compuesto 96: Una mezcla de **95** (30 mg, 0.063 mmol) y carbonato de potasio (17

mg, 0.12 mmol) en MeOH (7 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **96** (18 mg, 60% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 479 (M+1).

T80: Una solución de **96** (18 mg, 0.038 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (5.9 mg, 0.021 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.030 mL, 0.37 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con MTBE) para producir el compuesto **T80** (11 mg, 61% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 477 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (m, 3H), 7.63 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.51 (qd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.13 (m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (m, 2H).

Compuesto 97: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **67** (500 mg, 1.01 mmol), 2-tri-*n*-butilestanilpiridina (559 mg, 1.52 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (80 mg, 0.10 mmol), XPhos (96 mg, 0.20 mmol), *t*-butóxido de sodio (291 mg, 3.02 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL). El recipiente se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 23 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **97** (184 mg, 37% de rendimiento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 492 (M+1).

Compuesto 98: Una solución del compuesto **97** (199 mg, 0.41 mol) en THF (20 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (3 mL, 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El solvente se removió *in vacuo*, y el residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se mezcló con pequeña cantidad de EtOAc. El sólido insoluble se removió por filtración. El filtrado se concentró para producir el compuesto parcialmente purificado **98** (64 mg, 35% de rendimiento) y se utilizó sin purificación adicional. M/*z* = 448 (M+1).

Compuesto 99: Una mezcla del compuesto **98** (63 mg, 0.14 mmol) en formiato de etilo (5 mL, 61 mmol) se trató con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.26 mL, 1.40 mmol) por

goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió a 0 °C. HCl ac. 6.0 N (0.26 mL, 1.56 mmol) se añadió para ajustar el pH a ~ 2. EtOH (15 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (15 mg, 0.22 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 2.5 h y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **99** (67 mg, rendimiento cuantitativo), que se utilizó sin purificación adicional. *m/z* = 473 (M+1).

Compuesto 100: Una solución del compuesto **99** (67 mg, ≤ 0.14 mmol) y carbonato de potasio (39 mg, 0.28 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 28 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera; se secó con Na_2SO_4; se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **100** (17 mg, 25% de rendimiento) como un cristal blanco. M*/z* = 473 (M+1).

T81: Una solución del compuesto **100** (16 mg, 0.034 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (5.3 mg, 0.019 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.027 mL, 0.34 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T81** (11 mg, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo. *m/z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (td, *J* = 1.4, 4.9 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.68 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 1.2, 4.9, 7.5 Hz 1H), 3.36 (dd, *J* = 5.9, 17.2 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 6.8, 11.8, 17.8 Hz, 1H), 2.55 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.7, 13.8 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 101: A una solución del compuesto **3** (1 g, 4.56 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió etil eterato de bromuro de magnesio (2.96 g, 11.46 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.8 g, 13.93 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se trató con cloruro de 2-fluorobenzoilo (0.9 g, 5.68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. KH_2PO_4 ac. sat. se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El

residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **101** (675 mg, 43% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 342 (M+1).

Compuesto 102: El compuesto **101** (0.78 g, 2.28 mmol) y sal de HCl de 4-bromo-fenilhidrazina (1.2 g, 5.37 mmol) en EtOH (10 mL) se calentó a 120 °C en un sintetizador de microondas Biotage durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. y EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **102** (845 mg, 75% de rendimiento) como un sólido. *m/z* = 492/494 (M+1).

Compuesto 103: El compuesto **102** (0.25 g, 0.51 mmol) se recuperó en MeOH (10 mL). K_2CO_3 (0.35 g, 2.54 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **103** (225 mg, 90% de rendimiento) como un sólido. *m/z* = 492/494 (M+1).

Compuesto 104a: El compuesto **103** (240 mg, 0.49 mmol) se recuperó en 1,4-dioxano (2 mL) y DMF (1 mL). K_3PO_4 (320 mg, 1.51 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0.043 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (95 mg, 0.77 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **104a** (110 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 492 (M+1).

T82: El compuesto **104a** (110 mg, 0.22 mmol) se disolvió en DMF seca (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Bromo (37 mg, 0.23 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T82** (30 mg, 27% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 490 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (dt, *J* = 1.9, 7.5 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.58 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 2.0, 12.6 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 104b (T186): El compuesto **103** (200 mg, 0.41 mmol) se recuperó en 1,4-dioxano (2 mL) y DMF (1 mL). K_2CO_3 (170 mg, 1.23 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (30 mg, 0.041 mmol) y pinacol éster del ácido 6-metilpiridazin-4-ilborónico (125 mg, 0.57 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **104b** (150 mg, 73% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 506 (M+1).

T83: El compuesto **104b** (150 mg, 0.30 mmol) se disolvió en DMF seca (3 mL) y se enfrió a 0 °C. bromo (47 mg, 0.29 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T83** (68 mg, 46% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 504 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 104c: El compuesto **103** (250 mg, 0.51 mmol) se recuperó en 1,4-dioxano (2 mL) y DMF (1 mL). K_2CO_3 (205 mg, 1.49 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0.068 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (95 mg, 0.77 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se agitó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **104c** (105 mg, 42% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 491 (M+1).

T84: El compuesto **104c** (105 mg, 0.21 mmol) se disolvió en DMF seca (3 mL) y se enfrió a 0 °C. bromo (35 mg, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T84** (44 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 489 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.37 (dddd, *J* = 1.9, 5.2, 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7

Hz, 3H).

Compuesto 105: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **103** (225 mg, 0.456 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (36 mg, 0.045 mmol), XPhos (43 mg, 0.090 mmol), morfolina (0.059 mL, 0.67 mmol), *t*-butóxido de sodio (131 mg, 1.36 mmol) y 1,4-dioxano (4 mL). El recipiente se selló y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C con agitación durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **105** (139 mg, 61% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 499 (M+1).

T85: Una solución de **105** (138 mg, 0.277 mmol) en tolueno anhidro (15 mL) bajo nitrógeno se trató con DDQ (81 mg, 0.358 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T85** (30 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco parduzco. M/*z* = 497 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.54 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 107a: Una mezcla del compuesto **101** (150 mg, 0.44 mmol), el compuesto **106a** (166 mg, 0.88 mmol) y HCl ac. 12 N (73 µL, 0.88 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 2 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **107a** (64 mg, 29% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 495 (M+1).

Compuesto 108a: Una mezcla del compuesto **107a** (60 mg, 0.12 mmol) en MeOH (1.2 mL) se trató con carbonato de potasio (25 mg, 0.18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **108a** (59 mg, 98% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 495 (M+1).

T86: Una solución del compuesto **108a** (59 mg, 0.12 mmol) en DMF anhidro (0.8 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (17 mg, 0.059 mmol) en DMF anhidro (0.4 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina anhidra (29 µL, 0.36 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió

a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 15% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T86** (40 mg, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 493 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.44 (dddd, *J* = 1.8, 5.2, 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 1.1, 8.3, 10.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.68 (m, 3H), 2.30 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 107b: El compuesto 107a (sólido anaranjado, 65 mg, 30% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **101** (150 mg, 0.44 mmol) y compuesto **106b** (168 mg, 0.88 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **107a**. El compuesto **107b** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% EtOAc en hexanos). M/*z* = 497 (M+1).

Compuesto 108b: El compuesto **108b** (sólido anaranjado, 59 mg, 98% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **107b** (60 mg, 0.12 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **108a**. Después de la elaboración, el producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 497 (M+1).

T87: El compuesto **T87** (sólido blanco, 25 mg, 42% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **108b** (59 mg, 0.12 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (17 mg, 0.059 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T86**. El compuesto **T87** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos). M/*z* = 495 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.54 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.64 (dt, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.19 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.34 (dt, *J* = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.71 (dq, *J* = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 107c: Una mezcla del compuesto **101** (150 mg, 0.44 mmol), el compuesto **106c** (154 mg, 0.66 mmol) y HCl ac. 12 N (73 µL, 0.88 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 3 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **107c** (94 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 539 (M+1).

Compuesto 108c: El compuesto **108c** (pale sólido amarillo, 85 mg, 94% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **107c** (90 mg, 0.17 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **108a**. Después de la elaboración, el producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 539 (M+1).

T88: El compuesto **T88** (pale sólido amarillo, 60 mg, 71% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **108c** (85 mg, 0.16 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0.080 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **T86**. El compuesto **T88** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos). M/*z* = 537 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (dddd, *J* = 1.8, 5.2, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 1.1, 8.3, 10.5 Hz, 1H), 2.68 (m, 3H), 2.30 (dt, *J* = 1.9, 12.6 Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.72 (dq, *J* = 5.3, 12.2 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 107d: Una mezcla del compuesto **101** (55 mg, 0.16 mmol), el compuesto **106d** (48 mg, 0.24 mmol) y HCl ac. 12 N (20 µL, 0.24 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice) para producir el compuesto **107d** (40 mg, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 505 (M+1).

Compuesto 108d: Una mezcla del compuesto **107d** (40 mg, 0.079 mmol) en MeOH (1 mL) se trató con carbonato de potasio (16 mg, 0.12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió *in vacua* y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **108d** (31 mg, 78% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 505 (M+1).

T89: Una solución del compuesto **108d** (30 mg, 0.059 mmol) en DMF anhidro (0.6 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (8.5 mg, 0.030 mmol) en DMF anhidro (0.4 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina anhidra (14 µL, 0.17 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T89** (17 mg, 57% de rendimiento) as a pale sólido amarillo. *m/z* = 503 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.63 (dt, *J* = 1.7, 7.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.30 (dt, *J* = 1.9, 12.6 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.70 (dq, *J* = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 107e: Una mezcla del compuesto **101** (100 mg, 0.29 mmol), el compuesto **106e** (71 mg, 0.44 mmol) y HCl ac. 12 N (50 µL, 0.60 mmol) en EtOH (3 mL) se calentó

en microondas Biotage a 100 °C durante 3 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **107e** (45 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 468 (M+1).

Compuesto 108e: Una mezcla del compuesto **107e** (40 mg, 0.096 mmol) en MeOH (1 mL) se trató con carbonato de potasio (20 mg, 0.14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **108e** (42 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. M/*z* = 468 (M+1).

T90: Una solución del compuesto **108e** (42 mg, 0.090 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (12.8 mg, 0.045 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina anhidra (22 µL, 0.27 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado y se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T90** (10 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanquecino. *m/z* = 466 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.57 (dt, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.63 (qd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 107f: El compuesto **107f** (sólido blanco, 100 mg, 75% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **101** (100 mg, 0.29 mmol), el compuesto **106f** (65 mg, 0.44 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **107e**. La reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. El compuesto **107f** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos). M/*z* = 454 (M+1).

Compuesto 108f: Una mezcla del compuesto **107f** (100 mg, 0.22 mmol) en MeOH (2.2 mL) se trató con carbonato de potasio (45 mg, 0.33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **108f** (100 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. M/*z* =

454 (M+1).

T91: Una solución del compuesto **108f** (100 mg, 0.22 mmol) en DMF anhidro (1.2 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (31 mg, 0.11 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina anhidra (54 µL, 0.67 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T91** (30 mg, 30% de rendimiento) como sólido blanco. M/*z* = 452 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (br s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.61 (dt, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.21 (ddd, *J* = 1.1, 8.3, 10.5 Hz, 1H), 2.69 (m, 3H), 2.30 (dt, *J* = 1.9, 12.6 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 5.6, 13.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.73 (dq, *J* = 5.7, 12.4 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 107g: El compuesto **107g** (sólido amarillo, 93 mg, 67% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **101** (100 mg, 0.29 mmol), el compuesto **106g** (72 mg, 0.44 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **107e**. El compuesto **107g** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 15% EtOAc en hexanos). M/*z* = 471 (M+1).

Compuesto 108g: Una mezcla del compuesto **107g** (60 mg, 0.13 mmol) en MeOH (2 mL) se trató con carbonato de potasio (35 mg, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **108g** (55 mg, 92% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 471 (M+1).

T92: Una solución del compuesto **108g** (55 mg, 0.12 mmol) en DMF anhidro (0.6 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (17 mg, 0.059 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 12 h, y luego piridina anhidra (28 µL, 0.35 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T92** (30 mg, 55% de rendimiento) como sólido blanco. *m/z* = 469 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.41 (s, 1H), 7.90

(ddd, *J* = 0.6, 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.84 (ddd, *J* = 0.6, 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 1.0, 8.3, 10.5 Hz, 1H), 2.68 (m, 3H), 2.32 (dt, *J* = 1.9, 12.5 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.71 (dq, *J* = 5.5, 12.4 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 109: en un vial sellable, una mezcla del compuesto **103** (0.52 g, 1.06 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.40 g, 1.58 mmol) y acetato de potasio (0.32 g, 3.26 mmol) en 1,4-dioxano (11 mL) se desgasificó. cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (78 mg, 0.11 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y NaCl ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **109** (0.29 g, 51% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 540 (M+1).

Compuesto 110: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **109** (0.29 g, 0.54 mmol), 4-cloropirimidina (77 mg, 0.67 mmol) y fosfato de potasio (0.34 g, 1.60 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 mL) y DMF (1.2 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (62 mg, 0.054 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **110** (0.16 g, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 492 (M+1).

T93: A una solución agitada del compuesto **110** (0.16 g, 0.33 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (46 mg, 0.16 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.26 mL, 3.22 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$). El producto impuro obtenido se trituró con EtOAc. El sólido se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir **T93** (29 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 490 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.83 (dd, *J* = 1.5, 5.4 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.38 (dddd, *J* =

1.9, 5.2, 7.1, 8.3 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 111: El compuesto **101** (0.18 g, 0.53 mmol) y clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (220 mg, 1.30 mmol) en EtOH (2 mL) se calentó a 120 °C en un sintetizador de microondas Biotage durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. y EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **111** (180 mg, 78% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 439 (M+1).

Compuesto 112: El compuesto **111** (172 mg, 0.39 mmol) se recuperó en EtOH (5 mL). Hidroxilamina (50% en agua, 85 mg, 1.29 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche y luego se concentró para producir el compuesto **112** (180 mg, 97% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 472 (M+1).

Compuesto 113: El compuesto **112** (0.18 g, 0.38 mmol) se recuperó en 1,4-dioxano (10 mL). Dimetilacetamida dimetilacetal (0.2 g, 1.50 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **113** (120 mg, 63% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 496 (M+1).

Compuesto 114: El compuesto **113** (0.12 g, 0.24 mmol) se recuperó en MeOH (10 mL) y K_2CO_3 (0.17 g, 1.23 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **114** (85 mg, 71% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 496 (M+1).

T94: El compuesto **114** (85 mg, 0.17 mmol) se disolvió en DMF seca (2 mL) y se enfrió a 0 °C. bromo (30 mg, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió, y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T94** (50 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 494 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 115: El compuesto **111** (0.56 g, 1.28 mmol) se mezcló en H_2SO_4 ac. al 50% (10 mL) y se calentó a 130 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (20 mL), y se neutralizó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH 5. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó *in vacuo* para producir el compuesto **115** (0.57 g, 98% de rendimiento). M/*z* = 458 (M+1).

Compuesto 116: El compuesto **115** (0.56 g, 1.22 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se enfrió a 0 °C. Cloruro de oxalilo (0.8 g, 6.30 mmol) y 1 gota de DMF se añadió. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró para producir el cloruro ácido. El cloruro ácido se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). La solución se añadió a una solución de *N*-hidroxiacetamidina (145 mg, 1.96 mmol) y Et_3N (1 g, 9.90 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **116** (0.4 g, 64% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 514 (M+1).

Compuesto 117: El compuesto **116** (0.4 g, 0.78 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se trató con anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 1.5 g, 2.36 mmol). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 16 h y luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **117** (0.26 g, 67% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 496 (M+1).

Compuesto 118: El compuesto **117** (0.26 g, 0.53 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con K_2CO_3 (365 mg, 2.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **118** (0.25 g, 96% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 496 (M+1).

T95: El compuesto **118** (0.25 g, 0.50 mmol) se recuperó en DMF seca (3 mL), y se enfrió a 0 °C. bromo (81 mg, 0.51 mmol) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T95** (0.17 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 494 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.57 (dt, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (dddd, *J* = 1.8, 5.2, 7.2, 8.3

Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 119: Una mezcla del compuesto **63** (0.8 g, 3.36 mmol), oxalato de dietilo (5 g, 34.21 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.55 g, 13.75 mmol) en THF (25 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se apagó por KH_2PO_4 ac.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **119** (0.78 g, 69% de rendimiento) como un aceite. M/*z* 339 (M+1).

Compuesto 120: El compuesto **119** (365 mg, 1.08 mmol) y clorhidrato de bifenil-4-ilhidrazina (0.3 g, 1.36 mmol) en EtOH (10 mL) se calentó a 120 °C en sintetizador de microondas Biotage durante 75 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se concentró. El residuo se mezcló con THF (5 mL) y HCl ac. 3 N (3 mL, 9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **120** (0.32 g, 67% de rendimiento) como un aceite. M/*z* = 443 (M+1).

Compuesto 121: El compuesto **120** (0.31 g, 0.70 mmol) se recuperó en formiato de etilo (10 mL, 0.12 mol). Metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 1.27 g, 7.05 mmol) se añadió. Después de agitación a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se neutralizó con KH_2PO_4 ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El producto crudo se disolvió en EtOH (15 mL). Clorhidrato de hidroxilamina (70 mg, 1.01 mmol) y HCl ac. 12 N (3 gotas) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **121** (125 mg, 38% de rendimiento) como un sólido. *m/z* = 468 (M+1).

Compuesto 122: Una mezcla del compuesto **121** (125 mg, 0.27 mmol) y H_2SO_4 ac. al 50% (3 mL) se calentó a 130 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 mL), y se neutralizó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH 5. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó *in vacuo* para producir el compuesto **122** (0.12 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino. M/*z* = 440 (M+1).

Compuesto 123: El compuesto **122** (0.12 g, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se enfrió

a 0 °C. Cloruro de oxalilo (175 mg, 1.38 mmol) y 1 gota de DMF se añadieron. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró para producir el cloruro ácido. El cloruro ácido se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). La solución se añadió a una solución de *N*-hidroxiacetamidina (30 mg, 0.40 mmol) y Et_3N (250 mg, 2.47 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **123** (75 mg, 55% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 496 (M+1).

Compuesto 124: El compuesto **123** (72 mg, 0.15 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se trató con anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 0.25 g, 0.39 mmol). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 16 h y luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **124** (40 mg, 56% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 478 (M+1).

Compuesto 125: Una mezcla del compuesto **124** (80 mg, 0.17 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con K_2CO_3 (115 mg, 0.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **125** (80 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido. M/*z* = 478 (M+1).

T96: Una solución del compuesto **125** (80 mg, 0.17 mmol) en DMF seca (3 mL) se trató con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (26 mg, 0.091 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.73 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir **T96** (45 mg, 56% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 476 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 6.0, 18.0 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 17.9 Hz, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 7.0, 14.1 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 126: Una mezcla del compuesto **4** (200 mg, 0.62 mmol), 5-bromo-2-hidrazinilpiridina (232 mg, 1.23 mmol) y 6 N HCl ac. (0.21 mL, 1.26 mmol) en EtOH (4 mL) se calentó

en microondas Biotage a 120 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó agua (2 × 15 mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40 % EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **126** (264 mg, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 475/477 (M+1).

Compuesto 127: El compuesto **126** (164 mg, 0.35 mmol) se disolvió en MeOH (3.4 mL). Metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 0.15 mL, 0.66 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 10% NaH_2PO_4 ac. (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **127** (159 mg, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 475/477 (M+1).

Compuesto 128: Una mezcla del compuesto **127** (47 mg, 0.099 mmol), ácido fenilborónico (18 mg, 0.15 mmol), K_3PO_4 (63 mg, 0.30 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6 mg, 0.0052 mmol) en vial se purgó con N_2. 1,4-dioxano (0.5 mL) y DMF (0.25 mL) se desgasificaron con N_2 y se añadieron al vial. El vial se llenó con N_2 y se selló. La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con agua (3 × 15 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **128** (34 mg, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 473 (M+1).

T97: El compuesto **128** (33 mg, 0.070 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0.6 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (10 mg, 0.035 mmol) en DMF (0.1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (28 µL, 0.35 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. EtOAc (20 mL) se añadió. La mezcla se lavó con agua (3 × 10 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. Tolueno (10 mL) se añadió, y la mezcla se concentró para remover la piridina residual. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T97** (20 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.47 (m, 6H), 2.94 (dd, *J* = 5.8, 16.0 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.69 (qd, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.25 (dt, *J* = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 6.1, 13.7 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.82 (tdd, *J* = 6.0, 12.6, 18.7 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 130: Una mezcla del compuesto **40** (120 mg, 0.37 mmol), el compuesto

129 (91 mg, 0.55 mmol) y HCl ac. 12 N (0.05 mL, 0.60 mmol) en EtOH (3 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50 % EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **130** (70 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 455 (M+1).

Compuesto 131: Una mezcla del compuesto **130** (70 mg, 0.15 mmol) en MeOH (2 mL) se trató con K_2CO_3 (43 mg, 0.31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto **131** (63 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 455 (M+1).

T98: El compuesto **131** (63 mg, 0.14 mmol) se disolvió en DMF anhidro (1 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0.069 mmol) en DMF (0.4 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (34 µL, 0.42 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T98** (26 mg, 41% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 453 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.30 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 1.5, 5.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 1.3, 7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.2, 17.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 6.3, 12.0, 17.9 Hz, 1H), 2.72 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 1.7, 12.5 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 6.1, 13.9 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.77 (dq, *J* = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 133: A una suspensión agitada del compuesto **3** (2.45 g, 11.17 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se añadió y eterato de bromuro de magnesio (7.21 g, 27.92 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (8.12 mL, 46.42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, clorhidrato de cloruro de nicotinoilo**132** (2.58 g, 14.52 mmol) se añadió en porciones durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente y luego se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4; se filtró; y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **133** (2.10 g, 58% de rendimiento). M/*z* = 325 (M+1).

Compuesto 134: Una mezcla del compuesto **133** (100 mg, 0.31 mmol), el compuesto

129 (76 mg, 0.46 mmol) y HCl ac. 12 N (0.051 mL, 0.62 mmol) en EtOH (3 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50 % EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **134** (90 mg, 64% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 454 (M+1).

Compuesto 135: Una mezcla del compuesto **134** (90 mg, 0.20 mmol) en MeOH (2 mL) se trató con K_2CO_3 (55 mg, 0.40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **135** (57 mg, 63% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 454 (M+1).

T99: El compuesto **135** (57 mg, 0.13 mmol) se disolvió en DMF anhidro (1 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (18 mg, 0.063 mmol) en DMF (0.4 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (34 µL, 0.42 mmol) se añadió. La reacción se calentó a 55 °C durante la noche, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en hexanos) para producir el compuesto **T99** (19 mg, 33% de rendimiento) como un sólido rosado pálido. M/*z* = 452 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.13 (td, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 1.3, 7.3, 8.2 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.72 (td, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 1.7, 12.4 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.78 (tdd, *J* = 6.4, 13.2, 19.5 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 136: Una solución del compuesto **67** (847 mg, 1.72 mmol) en THF (50 mL) se trató con HCl ac. 6.0 N (2.86 mL, 17.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **136** (862 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite viscoso y se utilizó sin purificación adicional. M/*z* = 449/451 (M+1).

Compuesto 137: Una solución del compuesto **136** (862 mg, ≤ 1.72 mmol) en formiato de etilo (120 mL, 1.49 mol) se trató con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 3.53 mL, 19.06 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se

concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **137** (753 mg, 92% de rendimiento). M/*z* = 477/479 (M+1).

Compuesto 138: Una solución del compuesto **137** (753 mg, 1.58 mmol) en EtOH (15 mL) se trató con HCl ac. 6.0 N (2.61 mL, 15.66 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (164 mg, 2.36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C bajo nitrógeno durante 22 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **138** (706 mg, 94% de rendimiento) como un aceite viscoso marrón claro que se solidificó gradualmente tras reposo. El compuesto **138** se utilizó sin purificación adicional. M/*z* = 474/476 (M+1).

Compuesto 139: Una solución del compuesto **138** (706 mg, 1.49 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (411 mg, 2.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **139** (380 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 474/476 (M+1).

Compuesto 140: Una solución del compuesto **139** (150 mg, 0.316 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (49.6 mg, 0.173 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.25 mL, 3.10 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **140** (133 mg, 89% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 472/474 (M+1).

T100: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **140** (133 mg, 0.281 mmol), anilina (0.038 mL, 0.421 mmol), *t*-BuXPhosPd-G3 (22.3 mg, 0.028 mmol), XPhos (26.7 mg, 0.056 mmol), *t*-butóxido de sodio (81 mg, 0.843 mmol) y 1,4-dioxano (4 mL). El recipiente se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C con agitación durante 22 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó

de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T100** como un cristal anaranjado (33 mg, 24% de rendimiento). M/*z* = 485 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.87 (m, 1H), 5.66 (br s, 1H), 2.54 (m, 3H), 2.22 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J* = 6.5, 13.9 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 141: A una solución del compuesto **3** (600 mg, 2.74 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se añadió eterato de bromuro de magnesio (1.77 g, 6.85 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.99 mL, 11.42 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 min, y clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (633 mg, 3.56 mmol) se añadió en porciones. Después de agitación a temperatura ambiente durante 22 h, la mezcla de reacción se lavó con KH_2PO_4 ac. sat., agua, y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **141** (428 mg, 48% de rendimiento). M/*z* = 325 (M+1).

Compuesto 142: Una mezcla del compuesto **141** (428 mg, 1.32 mmol), clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (590 mg, 2.64 mmol) en EtOH (10 mL) se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 120 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **142** (465 mg, 74% de rendimiento) como un cristal anaranjado. M/*z* = 475/477 (M+1).

Compuesto 143: Una solución del compuesto **142** (459 mg, 0.965 mmol) en MeOH (15 mL) se trató con carbonato de potasio (267 mg, 1.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El sólido insoluble se recolectó por filtración y se secó para producir el compuesto **143** (290 mg, 63% de rendimiento) como un sólido anaranjado. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% MeOH en EtOAc) para producir un segundo cultivo del compuesto **143** (56 mg, 12% de rendimiento) como un cristal anaranjado. M/*z* = 475/477 (M+1).

Compuesto 144: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **143** (345 mg, 0.725 mmol), ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (153 mg, 1.09 mmol), fosfato de potasio tribásico (462 mg, 2.17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (42 mg, 0.036 mmol), 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (2 mL). El recipiente se purgó con N_2 y se selló. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a

través de un tapón de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **144** (175 mg, 49% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 492 (M+1).

T101: Una solución del compuesto **144** (137 mg, 0.278 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (44 mg, 0.153 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.22 mL, 2.73 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **T101** (115 mg, 84% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 490 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.66 (br d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.56 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 1.9, 2.7, 9.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.57 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 2.1, 12.8 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 6.5, 13.9 Hz, 1H), 1.85 (tdd, *J* = 6.4, 12.8, 19.1 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 145: Una mezcla del compuesto **133** (284 mg, 0.875 mmol), clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (391 mg, 1.75 mmol) en EtOH (10 mL) se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **145** (349 mg, 84% de rendimiento) como un cristal anaranjado. M/*z* = 475/477 (M+1).

Compuesto 146: Una solución de **145** (448 mg, 0.942 mmol) en MeOH (15 mL) se trató con carbonato de potasio (260 mg, 1.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc). El producto obtenido se trituró con hexanos. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto **146** (350 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 475/477 (M+1).

Compuesto 147a: Un recipiente de microondas se cargó con compuesto **146** (150 mg, 0.315 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (104 mg, 0.473

mmol), fosfato de potasio tribásico (200 mg, 0.945 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.016 mmol), 1,4-dioxano (2 mL) y agua (1 mL). El recipiente se selló y la mezcla de reacción se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 120 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **147a** (34 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 489 (M+1).

T102: Una solución del compuesto **147a** (34 mg, 0.070 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (10.9 mg, 0.038 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.056 mL, 0.695 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **T102** (29 mg, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 487 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.60 (dd, *J* = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 1.7, 2.3, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 0.9, 4.8, 8.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 1.3, 6.3, 15.9 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.58 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 6.4, 13.8 Hz, 1H), 1.85 (tdd, *J* = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 147b: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **146** (150 mg, 0.315 mmol), ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (67 mg, 0.48 mmol), fosfato de potasio tribásico (200 mg, 0.945 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.0157 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), y DMF (1 mL). El recipiente se selló y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 3% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **147b** (86 mg, 56% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 492 (M+1).

T103: Una solución del compuesto **147b** (86 mg, 0.174 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (27.3 mg, 0.095 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.14 mL, 1.74 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y

luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **T103** (82 mg, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 490 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.60 (dd, *J* = 1.7, 4.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 0.4, 2.7 Hz, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 1.7, 2.3, 8.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 0.9, 4.8, 7.9 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 1.3, 6.2, 16.0 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.30 (dt, *J* = 2.1, 12.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 6.3, 13.8 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 148: A una solución del compuesto **3** (1.0 g, 4.56 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se añadió eterato de bromuro de magnesio (2.94 g, 11.39 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.34 mL, 13.40 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y luego cloruro de 3-fluorobenzoilo(0.72 mL, 5.93 mmol) se añadió por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y luego se lavó con KH_2PO_4 ac. sat., agua, y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **148** (1.96 g, rendimiento cuantitativo) como aceite rojo oscuro, que se utilizó sin purificación adicional. M/*z* = 342 (M+1).

Compuesto 149: Una mezcla del compuesto **148** (716 mg, 2.11 mmol), clorhidrato de 4-hidrazinoquinolina (871 mg, 4.47 mmol) en EtOH (10 mL) se calentó en microondas Biotage a 100 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y NaH_2PO_4 ac. sat. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **149** (540 mg, 55%) como un cristal amarillo. M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 150: Una solución de **145** (534 mg, 1.15 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (318 mg, 2.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **150** (488 mg, 91% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 465 (M+1).

T104: Una solución del compuesto **150** (487 mg, 1.04 mmol) en DMF anhidro (6 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (164 mg, 0.572 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se añadió. La mezcla se agitó 0 °C durante 1 h, y luego piridina

anhidra (0.84 mL, 10.39 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat., agua, y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **T104** (326 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 463 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (br s, 1H), 8.30 (td, *J* = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (td, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 1.7, 2.7, 10.2 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 5.9, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (ddt, *J* = 1.0, 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.34 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 6.1, 14.1 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 152: A una mezcla agitada del compuesto **3** (500 mg, 2.28 mmol) y eterato de bromuro de magnesio (1.47 g, 5.70 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente se añadió por goteo *N*,*N*-diisopropiletilamina (1.13 mL, 6.49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y luego una solución del compuesto **151** (1.05 g, 3.42 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió por goteo. Después de agitación a temperatura ambiente durante 23 h, la mezcla de reacción se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 18% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **152** (412 mg, 53% de rendimiento), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 342 (M+1).

Compuesto 153: En un vial sellable de microondas, una mezcla del compuesto **152** (1.29 g, 3.78 mmol) y clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (1.69 g, 7.56 mmol) en EtOH (15 mL) se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 120 °C durante 10 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado y se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 1/20/20 EtOAc/CH_2Cl_2/hexanos) para producir el compuesto **153** (0.62 g, 33% de rendimiento) como un sólido color canela. *m/z* = 492 & 494 (M+1).

Compuesto 154: Una mezcla del compuesto **153** (0.62 g, 1.26 mmol) y K_2CO_3 (0.87 g, 6.29 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El producto se trituró con Et_2O, se filtró, y se secó bajo vacío para producir el compuesto **154** (0.35 g, 56% de rendimiento)

como un sólido blanquecino. *m/z* = 492 & 494 (M+1).

Compuesto 155: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **154** (200 mg, 0.406 mmol), fosfato de potasio tribásico (258 mg, 1.21 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (23 mg, 0.020 mmol), ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (85 mg, 0.60 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), y DMF (1 mL). El recipiente se selló y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **155** (77 mg, 37% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 509 (M+1).

T105: Una solución del compuesto **155** (77 mg, 0.15 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23.7 mg, 0.083 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.12 mL, 1.48 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado y se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T105** (39 mg, 51% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 507 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.67 (m, 6H), 7.11 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.3, 13.9 Hz, 1H), 1.83 (tdd, *J* = 6.3, 12.7, 19.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 156a: En un vial sellable de microondas, una mezcla del compuesto **152** (1.32 g, 3.87 mmol) y clorhidrato de (4-cianofenil)hidrazina (1.34 g, 7.90 mmol) en EtOH (15 mL) se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 120 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **156a** (0.98 g, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. *m/z* = 439 (M+1).

Compuesto 157a: El compuesto **156a** (0.58 g, 1.32 mmol) se mezcló en H_2SO_4 ac. al 50% (10 mL) y se calentó a 130 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua

(20 mL), y se neutralizó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH 5. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto **157a** (0.59 g, 98% de rendimiento). M/*z* = 458 (M+1).

Compuesto 158a: El compuesto **157a** (0.25 g, 0.55 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió a 0 °C. Cloruro de oxalilo (0.35 g, 2.76 mmol) y 1 gota de DMF se añadió. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró para producir el cloruro ácido. El cloruro ácido se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). La solución se añadió a una solución de *N*-hidroxiacetamidina (65 mg, 0.88 mmol) y Et_3N (0.7 g, 6.93 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **158a** (0.19 g, 68% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 514 (M+1).

Compuesto 159a: El compuesto **158a** (0.19 g, 0.37 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se trató con anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 0.5 g, 0.78 mmol). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 16 h y luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **159a** (0.17 g, 92% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 496 (M+1).

Compuesto 160a: El compuesto **159a** (0.17 g, 0.34 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con K_2CO_3 (240 mg, 1.74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **160a** (90 mg, 53% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 496 (M+1).

T106: El compuesto **160a** (90 mg, 0.18 mmol) se recuperó en DMF seca (2 mL), y se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30 mg, 0.10 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T106** (28 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 494 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.51

(s, 1H), 7.12 (m, 2H), 2.95 (dd, *J* = 6.1, 16.3 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.6, 14.0 Hz, 1H), 1.83 (tdd, *J* = 6.5, 12.8, 19.2 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 156b: En un vial sellable de microondas, una mezcla del compuesto **133** (1.17 g, 3.61 mmol) y clorhidrato de (4-cianofenil)hidrazina (1.22 g, 7.19 mmol) en EtOH (10 mL) se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 120 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **156b** (1.24 g, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 422 (M+1).

Compuesto 157b: El compuesto **156b** (0.56 g, 1.33 mmol) se mezcló en H_2SO_4 ac. al 50% (10 mL) y se calentó a 130 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (20 mL), y se neutralizó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH 5. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó *in vacuo* para producir el compuesto **157b** (0.57 g, 97% de rendimiento). M/*z* = 441 (M+1).

Compuesto 158b: El compuesto **157a** (0.31 g, 0.70 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se enfrió a 0 °C. Cloruro de oxalilo (0.45 g, 3.54 mmol) y 1 gota de DMF se añadió. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró para producir el cloruro ácido. El cloruro ácido se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). La solución se añadió a una solución de *N*-hidroxiacetamidina (80 mg, 1.08 mmol) y Et_3N (0.85 g, 8.42 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **158b** (0.2 g, 57% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 497 (M+1).

Compuesto 159b: El compuesto **158b** (0.2 g, 0.40 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se trató con anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 515 mg, 0.81 mmol). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 16 h y luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **159b** (0.1 g, 52% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 479 (M+1).

Compuesto 160b: El compuesto **159b** (0.1 g, 0.21 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con K_2CO_3 (145 mg, 1.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró.

El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **160b** (95 mg, 95% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 479 (M+1).

T107: El compuesto **160b** (95 mg, 0.20 mmol) se recuperó en DMF seca (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de bromo (35 mg, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T107** (68 mg, 72% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 477 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (m, 1H), 8.60 (dd, *J* = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.06 (td, *J* = 2.0, 7.9 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 0.9, 4.8, 8.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 1.2, 6.2, 16.1 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 6.5, 13.9 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 161: El compuesto **3** (1 g, 4.56 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (75 mL). Eterato de bromuro de magnesio (3 g, 11.62 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2.5 mL, 14.35 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 min, y luego 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0.8 g, 5.86 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y luego se apagó con KH_2PO_4 ac. sat. (75 mL). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **161** (1.12 g, 77% de rendimiento) como un aceite. M/*z* = 320 (M+1).

Compuesto 162: El compuesto **161** (1.12 g, 3.53 mmol) y clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina (1.1 g, 4.96 mmol) en EtOH (20 mL) se calentó a 120 °C en un sintetizador de microondas Biotage durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. y EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **162** (0.85 g, 52% de rendimiento) como un aceite. M/*z* = 470 & 472 (M+1).

Compuesto 163: El compuesto **162** (1.2 g, 2.55 mmol) se mezcló en H_2SO_4 ac. al 50% (10 mL) y se calentó a 130 ºC durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 mL), y se neutralizó con $NaHCO_3$ (sólido) a pH 5. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto **163** (0.92 g, 82% de rendimiento). M/*z* = 442 & 444

(M+1).

Compuesto 164: El compuesto **163** (0.92 g, 2.08 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se enfrió a 0 °C. Cloruro de oxalilo (1.3 g, 10.23 mmol) y 3 gotas de DMF se añadieron. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró para producir el cloruro ácido. El cloruro ácido se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). La solución se añadió a una solución de *N*-hidroxiacetamidina (230 mg, 3.1 mmol) y Et_3N (1.5 g, 14.85 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **164** (0.67 g, 64% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 498/500 (M+1).

Compuesto 165: El compuesto **164** (0.67 g, 1.34 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se trató con anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 1.8 g, 2.82 mmol). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 16 h y luego se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **165** (0.52 g, 80% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 480/482 (M+1).

Compuesto 166: El compuesto **165** (0.52 g, 1.08 mmol) en MeOH (15 mL) se trató con K_2CO_3 (0.75 g, 5.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **166** (0.5 g, 96% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 480/482 (M+1).

Compuesto 167a: El compuesto **166** (250 mg, 0.52 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL) y DMF (1 mL). K_3PO_4 (350 mg, 1.65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0.043 mmol), y 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (175 mg, 0.79 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se calentó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **167a** (40 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 494 (M+1).

T108: El compuesto **167a** (40 mg, 0.081 mmol) se recuperó en DMF seca (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de bromo (15 mg, 0.094 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a

60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T108** (18 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 492 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.25 (dd, *J* = 5.9, 17.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 17.9 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.86 (tdd, *J* = 6.3, 12.9, 18.9 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 167b: El compuesto **166** (250 mg, 0.52 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2.7 mL) y DMF (1.3 mL). K_3PO_4 (350 mg, 1.65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0.043 mmol), y ácido piridin-3-ilborónico (115 mg, 0.93 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se calentó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **167b** (105 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 479 (M+1)

T109: El compuesto **167b** (105 mg, 0.22 mmol) se recuperó en DMF seca (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de bromo (38 mg, 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T109** (35 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 477 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (dd, *J* = 0.9, 2.4 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 1.6, 2.4, 7.9 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 0.9, 4.8, 7.9 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.91 (ddd, *J* = 6.9, 11.8, 17.9 Hz, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 7.2, 13.9 Hz, 1H), 1.85 (tdd, *J* = 6.2, 12.7, 18.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 168: El compuesto **163** (0.46 g, 1.04 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (15 mL), y se enfrió a 0 °C. Cloruro de oxalilo (0.66 g, 5.20 mmol) y 3 gota de DMF se añadieron. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró para producir el cloruro ácido crudo. El cloruro ácido crudo se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se añadió a una solución de amoníaco (30% en agua, 625 mg, 11.03 mmol) en THF (25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró

para producir el compuesto **168** (0.46 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido. M/*z* = 441 & 443 (M+1).

Compuesto 169: El compuesto **168** (0.21 g, 0.48 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). Et_3N (250 mg, 2.48 mmol) y anhídrido trifluoroacético (350 mg, 1.67 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **169** (0.1 g, 50% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 423 & 425 (M+1).

Compuesto 170: El compuesto **169** (0.82 g, 1.94 mmol) se recuperó en EtOH (15 mL). Hidroxilamina (50% en agua, 0.4 g, 6.06 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche y luego se concentró. El producto crudo se disolvió en 1,4-dioxano (25 mL). Dimetilacetamida dimetilacetal (1.2 g, 9.01 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **170** (450 mg, 48% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 480/482 (M+1).

Compuesto 171: El compuesto **170** (0.45 g, 0.93 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con K_2CO_3 (0.65 g, 4.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **171** (330 mg, 73% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 480/482 (M+1).

Compuesto 172: El compuesto **171** (330 mg, 0.68 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3.3 mL) y DMF (1.7 mL). K_3PO_4 (350 mg, 1.65 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg, 0.068 mmol), y 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (230 mg, 1.04 mmol) se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante 10 min y luego se calentó a 90 ºC durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **172** (135 mg, 40% de rendimiento) como una espuma. M/*z* = 494 (M+1).

T110: El compuesto **172** (135 mg, 0.27 mmol) se recuperó en DMF seca (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de bromo (45 mg, 0.28 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El

extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T110** (45 mg, 33% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 492 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.17 (dd, *J* = 6.0, 17.3 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.2 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 1.86 (tdd, *J* = 6.0, 12.8, 19.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 173: El compuesto **64** (2.841 g, 10.67 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (140 mL) y se enfrió a -78 °C. Ozono se burbujeó a través de la mezcla de reacción hasta que el compuesto **64** se consumió por completo. Oxígeno se burbujeó a través de la reacción durante 10 min, y luego sulfuro de dimetilo (3.92 mL, 53.33 mmol) se añadió. El baño frío se removió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir **173** (2.32 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 253 (M+1).

Compuesto 174: Una solución del compuesto **173** (1.52 g, 6.03 mmol), 5-amino-2-metil-2H-tetrazol (0.76 g, 7.67 mmol), y monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (0.11 g, 0.58 mmol) en benceno (50 mL) se sometió a reflujo con aparato Dean-Stark bajo N_2 durante la noche. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat., KH_2PO_4 ac. sat., y salmuera secuencialmente. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **174** (1.15 g, 57% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 334 (M+1).

Compuesto 175: El compuesto **174** (1.54 g, 4.62 mmol) se disolvió en EtOH (50 mL). Acetato de amonio (2.7 g, 35.03 mmol) y benzaldehído (0.70 mL, 6.89 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 80 ° C bajo N_2 durante 24 h. Cantidad adicional de benzaldehído (0.70 mL, 6.89 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 80 °C durante otras 48 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se dividió entre 10% solución de NH_4OH ac. (100 mL) y $CHCl_3$ (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **175** (1.40 g, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 421 (M+1).

Compuesto 176: Una solución del compuesto **175** (1.40 g, 3.34 mmol) y HCl ac. 3 N (12 mL, 36 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. a pH 9-10. La mezcla

se extrajo con $CHCl_3$ (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **176** (1.38 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. M/*z* = 377 (M+1).

Compuesto 177: A una solución agitada del compuesto **176** (1.38 g, ≤ 3.34 mmol) y formiato de etilo (26 mL, 319 mmol) en benceno (25 mL) metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 3.1 mL, 16.5 mmol) se añadió a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (100 mL) y EtOAc (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **177** (1.51 g, rendimiento cuantitativo) como aceite amarillo y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación. M/*z* = 405 (M+1).

Compuesto 178: Una solución agitada del compuesto **177** (1.51 g, ≤ 3.34 mmol), ácido acético (1.9 mL, 33.2 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.35 g, 5.04 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a 60 °C bajo N_2 durante 4 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 mL). La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **178** (1.46 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo y se utilizó en la siguiente reacción sin purificación. M/*z* = 402 (M+1).

Compuesto 179: A una solución agitada del compuesto **178** (1.46 g, ≤ 3.34 mmol) en MeOH (50 mL) metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 3.1 mL, 16.5 mmol) se añadió a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (100 mL) y $CHCl_3$ (100 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 100% EtOAc) para producir el compuesto **179** (1.08 g, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 402 (M+1).

T111: A una solución agitada del compuesto **179** (1.08 g, 2.69 mmol) en DMF (10 mL) se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (0.38 g, 1.33 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (2.2 mL, 27.2 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (50 mL) y $CHCl_3$ (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T111** (0.45 g, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 400 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 4.36 (s, 3H), 2.62 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.51 (s,

3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 180: Una mezcla del compuesto **173** (2.4 g, 9.51 mmol) se disolvió en benceno (125 mL). Anilina (1.1 g, 11.81 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (300 mg, 1.58 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **180** (2.35 g, 75% de rendimiento) como un aceite. M/*z* = 328 (M+1).

Compuesto 181: El compuesto **180** (2.35 g, 7.18 mmol) se disolvió en EtOH (15 mL). Formaldehído (37 % en peso en agua, 3 g, 36.99 mmol) y acetato de amonio (5.5 g, 71.38 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **181** (2.3 g, 95% de rendimiento) como un aceite. M/*z* = 339 (M+1).

Compuesto 182: El compuesto **181** (1.94 g, 5.75 mmol) se disolvió en MeCN seco (10 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. *N*-Bromosuccinimida (1.2 g, 6.74 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 35% EtOAc en hexano) para producir el compuesto **182** (1.7 g, 71% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 417/419 (M+1).

Compuesto 183: Una mezcla del compuesto **182** (730 mg, 1.75 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (430 mg, 3.50 mmol), K_2CO_3 (730 mg, 5.29 mmol), y Pd(dppf))Cl_2 (130 mg, 0.18 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y DMF (2 mL) se roció con N_2 durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo 0% a 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **183** (560 mg, 77% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 416 (M+1).

Compuesto 184: El compuesto **183** (560 mg, 1.35 mmol) se disolvió en THF (10 mL), y HCl ac. 3 N (5 mL, 15 mmol) se añadió. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat., y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **184** (500 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido. *m/z* = 372 (M+1).

Compuesto 185: Una mezcla del compuesto **184** (500 mg, 1.35 mmol) en formiato de etilo (15 mL, 186.5 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 950 mg, 5.28

mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se neutralizó con KH_2PO_4 ac.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **185** (525 mg, 98% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 400 (M+1).

Compuesto 186: El compuesto **185** (525 mg, 1.32 mmol) se disolvió en EtOH (10 mL). Clorhidrato de hidroxilamina (190 mg, 2.73 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **186** (485 mg, 93% de rendimiento). M/*z* = 397 (M+1).

Compuesto 187: El compuesto **186** (485 mg, 1.22 mmol) se disolvió en THF (5 mL) y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 1 g, 5.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **187** (400 mg, 82% de rendimiento) como un aceite. M/*z* = 397 (M+1).

T112: El compuesto **187** (400 mg, 1.01 mmol) se recuperó en DMF seca (4 mL), y se enfrió a 0 °C. Una solución de bromo (180 mg, 1.13 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **T112** (95 mg, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 395 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 2.59 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 188: Una mezcla del compuesto **182** (530 mg, 1.27 mmol), pinacol éster del ácido 1-ciclohexen-1-il-borónico (400 mg, 1.92 mmol), K_2CO_3 (525 mg, 3.80 mmol), y Pd(dppf))Cl_2 (95 mg, 0.13 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) y DMF (2 mL) se roció con N_2 durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **188** (300 mg, 57% de rendimiento) como un aceite. M/*z* = 419 (M+1).

Compuesto 189: El compuesto **188** (300 mg, 0.72 mmol) se disolvió en THF (4 mL), y HCl ac. 3 N (2 mL, 6 mmol) se añadió. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat., y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para

producir el compuesto **189** (260 mg, 97% de rendimiento) como un sólido. *m/z* = 375 (M+1).

Compuesto 190: Una mezcla del compuesto **189** (260 mg, 0.69 mmol) y Pd/C al 10% (35 mg) en EtOAc (15 mL) se hidrogenó bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentró para producir el compuesto **190** (230 mg, 88% de rendimiento). M*/z* = 377 (M+1).

Compuesto 191: Una mezcla del compuesto **190** (230 mg, 0.61 mmol) en formiato de etilo (15 mL, 186.5 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 500 mg, 2.78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se neutralizó con KH_2PO_4 ac. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **191** (220 mg, 89% de rendimiento) como un sólido. M*/z* = 405 (M+1).

Compuesto 192: El compuesto **191** (220 mg, 0.54 mmol) se disolvió en EtOH (10 mL). Clorhidrato de hidroxilamina (80 mg, 1.15 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **192** (200 mg, 92% de rendimiento) como un sólido. M*/z* = 402 (M+1).

Compuesto 193: El compuesto **192** (200 mg, 0.50 mmol) se disolvió en THF (5 mL) y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 360 mg, 2.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se neutralizó por adición de KH_2PO_4 ac. sat.. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **193** (195 mg, 97% de rendimiento) como un sólido. M*/z* = 402 (M+1).

T113: El compuesto **193** (195 mg, 0.48 mmol) se recuperó en DMF seca (2 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de bromo (86 mg, 0.54 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se añadió. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina (2 mL, 24.7 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T113** (40 mg, 21% de rendimiento) como un sólido. M*/z* = 400 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 2.54 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.44 (tt, *J* = 3.6, 11.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 6.4, 11.0 Hz, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 1.5, 6.4, 16.4 Hz, 1H), 2.09 (dt, *J* = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.69 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (m, 4H).

Compuesto 195a: Una solución del compuesto **194** (400 mg, 1.23 mmol), 4-clorofenilhidrazina (347 mg, 2.43 mmol) y glacial ácido acético (2 gotas) en EtOH (20 mL) se calentó a 80 °C durante 43 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y

$NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 3% EtOAc en CH_2Cl_2). El producto obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL), y se trató con óxido de manganeso(IV) (88%, 940 mg, 9.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 h y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentró para producir el compuesto **195a** (108 mg, 20% de rendimiento) como un cristal marrón y se utilizó sin purificación adicional. M/*z* = 449 (M+1).

Compuesto 196a: Una solución del compuesto **195a** (107 mg, 0.238 mmol) en THF (10 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (0.79 mL, 2.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y luego se calentó a 50 °C durante 5 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **196a** (94 mg, 98% de rendimiento) como un cristal anaranjado y se utilizó sin purificación adicional. M/*z* = 405 (M+1).

Compuesto 197a: Una mezcla del compuesto **196a** (93 mg, 0.230 mmol) en formiato de etilo (5 mL, 62 mmol) se enfrió 0 °C y se trató con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.42 mL, 2.27 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató con HCl ac. 6.0 N (0.43 mL, 2.58 mmol) para ajustar el pH a ~ 2. EtOH (15 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (24 mg, 0.345 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 5.5 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto **197a** (129 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal anaranjado y se utilizó sin purificación adicional. M/*z* = 430 (M+1).

Compuesto 198a: Una mezcla del compuesto **197a** (98 mg, 0.228 mmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0.60 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **198a** (29 mg, 30% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 430 (M+1).

T114: Una solución del compuesto **198a** (29 mg, 0.067 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (10.6 mg, 0.037 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 50 min, y luego piridina anhidra (0.054 mL, 0.67 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se

enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T114** (25 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 428 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 2.77 (ddd, *J* = 1.3, 6.5, 16.4 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.07 (dd, *J* = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 195b: Una solución del compuesto **194** (200 mg, 0.612 mmol), fenilhidrazina (0.12 mL, 1.22 mmol), y glacial ácido acético (2 gotas) en EtOH (3 mL) se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% EtOAc en hexanos). El producto obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y se trató con óxido de manganeso(IV) (88%, 471 mg, 4.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 40 h y luego se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **195b** (85 mg, 34% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 415 (M+1).

Compuesto 196b: Una solución del compuesto **195b** (85 mg, 0.205 mmol) en THF (10 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (0.68 mL, 2.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego se calentó a 50 °C durante 5 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **196b** (76 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo y se utilizó sin purificación adicional. M/*z* = 371 (M+1).

Compuesto 197b: Una mezcla del compuesto **196b** (76 mg, 0.205 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se enfrió 0 °C y se trató con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.38 mL, 2.05 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató con HCl ac. 6.0 N (0.38 mL, 2.28 mmol) para ajustar el pH a ~ 2. EtOH (13 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (21 mg, 0.302 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto **197b** (81 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo, que se utilizó

sin purificación adicional. M/*z* = 396 (M+1).

Compuesto 198b: Una mezcla del compuesto **197b** (81 mg, 0.205 mmol) y carbonato de potasio (57 mg, 0.41 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **198b** (58 mg, 72% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 396 (M+1).

T115: Una solución del compuesto **198b** (58 mg, 0.146 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0.080 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min, y luego piridina anhidra (0.12 mL, 1.48 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T115** (44 mg, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 394 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.29 (m, 8H), 7.16 (m, 2H), 2.78 (ddd, *J* = 1.5, 6.6, 16.5 Hz, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.20 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 6.3, 13.1 Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 199: Una solución del compuesto **4** (100 mg, 0.309 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con hidrazina anhidra (0.065 mL, 2.07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 35 min y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **199** en rendimiento cuantitativo como un cristal claro. M/*z* = 320 (M+1).

Compuesto 200a: A una solución del compuesto **199** (58 mg, 0.181 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió tamices moleculares 3Å (250 mg), ácido 4-metoxifenilborónico (55 mg, 0.362 mmol), acetato de cobre(II) (49 mg, 0.271 mmol), y piridina anhidra (0.022 mL, 0.271 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con 10% solución de hidróxido de amonio ac. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **200a** (66 mg, 86% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 426 (M+1).

Compuesto 201a: Una mezcla del compuesto **200a** (63 mg, 0.148 mmol) y carbonato de potasio (41 mg, 0.296 mmol) en MeOH (4 mL) y acetona (1 mL) se agitó a temperatura ambiente

durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **201a** (49 mg, 78% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 426 (M+1).

T116: Una solución del compuesto **201a** (48 mg, 0.112 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (17.6 mg, 0.061 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego piridina anhidra (0.09 mL, 1.11 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T116** (30 mg, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 424 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.15 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.19 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 200b: A una solución del compuesto **199** (100 mg, 0.313 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió tamices moleculares 3Å (500 mg), ácido 3,4-diclorofenilborónico (119 mg, 0.623 mmol), acetato de cobre(II) (85 mg, 0.47 mmol), y piridina anhidra (0.037 mL, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con 10% solución de hidróxido de amonio ac. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **200b** (116 mg, 80% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 464 (M+1).

Compuesto 201b: Una mezcla del compuesto **200b** (110 mg, 0.236 mmol) y carbonato de potasio (65 mg, 0.47 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 41 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **201b** (93 mg, 85% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 464 (M+1).

T117: Una solución del compuesto **201b** (91 mg, 0.195 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30.6 mg, 0.107 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.16 mL, 1.98 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego

se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T117** (71 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 462 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.97 (dd, *J* = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 1.4, 6.7, 16.6 Hz, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.17 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 200c: A una solución del compuesto **199** (117 mg, 0.366 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió tamices moleculares 3Å (500 mg), ácido 4-metilfenilborónico (99 mg, 0.732 mmol), acetato de cobre(II) (100 mg, 0.549 mmol), y piridina anhidra (0.044 mL, 0.544 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con 10% solución de hidróxido de amonio ac. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **200c** (112 mg, 75% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 410 (M+1).

Compuesto 201c: Una mezcla del compuesto **200c** (108 mg, 0.263 mmol) y carbonato de potasio (72 mg, 0.52 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 41 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **201c** (87 mg, 81% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 410 (M+1).

T118: Una solución del compuesto **201c** (85 mg, 0.207 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (32.5 mg, 0.113 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.17 mL, 2.10 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T118** (66 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 408 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.13 (m, 5H), 2.77 (ddd, *J* = 1.5, 6.6, 16.5 Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 202: Ácido 2-ciclobutilacético (367 mg, 3.22 mmol) y pentafluorofenol

(652 mg, 3.54 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (15 mL) bajo nitrógeno. *N*,*N*'-diciclohexilcarbodiimida (730 mg, 3.54 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La urea precipitada se removió por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **202** (948 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.74-2.87 (m, 3 H), 2.20 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H).

Compuesto 203: A una mezcla agitada del compuesto **3** (226 mg, 1.03 mmol) y eterato de bromuro de magnesio (665 mg, 2.57 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente se añadió por goteo *N*,*N*-diisopropiletilamina (0.51 mL, 2.93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 min, y luego una solución del compuesto **202** (433 mg, 1.54 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añadió por goteo. Después de agitación a temperatura ambiente durante 26 h, la mezcla de reacción se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **203** (99 mg, 30% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 316 (M+1).

Compuesto 204: Una solución del compuesto **203** (98 mg, 0.31 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (0.038 mL, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 21 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos, y luego 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **204** (47 mg, 49% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 312 (M + 1).

Compuesto 205: A una solución del compuesto **204** (44 mg, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió tamices moleculares 3Å (190 mg), ácido 4-bifenilborónico (56 mg, 0.28 mmol), acetato de cobre(II) (38 mg, 0.21 mmol), y piridina (0.017 mL, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 32 h. La mezcla se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **205** (42 mg, 64% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 464 (M+1).

Compuesto 206: Una mezcla del compuesto **205** (39 mg, 0.084 mmol) y carbonato de potasio (23 mg, 0.17 mmol) en MeOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se calentó a 50 °C durante 8 h, y se agitó a temperatura ambiente durante unas 23 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el

compuesto **206** (35 mg, 90% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 464 (M+1).

T119: Una solución del compuesto **206** (34 mg, 0.073 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (11.5 mg, 0.0402 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.059 mL, 0.73 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T119** (29 mg, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 462 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.58 (tt, *J* = 6.6, 13.3 Hz, 1H), 2.44 (pent, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 207: Una solución del compuesto **40** (120 mg, 0.368 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (0.045 mL, 0.93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacua* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **207** (127 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. M/*z* = 322 (M + 1).

Compuesto 208a: A una solución del compuesto **207** (125 mg, 0.388 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió tamices moleculares 3Å (500 mg), ácido 4-bifenilborónico (153 mg, 0.773 mmol), acetato de cobre(II) (106 mg, 0.584 mmol), y piridina (0.047 mL, 0.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y 10% NH_4OH ac.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **208a** (88 mg, 48% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 474 (M+1).

Compuesto 209a: Una mezcla del compuesto **208a** (85 mg, 0.179 mmol) y carbonato de potasio (49 mg, 0.36 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **209a** (77 mg, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 474 (M+1).

T120: Una solución del compuesto **209a** (76 mg, 0.16 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (25 mg, 0.087

mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.13 mL, 1.61 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T120** (59 mg, 78% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 472 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 1.4, 5.3 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.83 (ddd, J = 7.1, 11.6, 17.9 Hz, 1H), 2.61 (qd, J = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 208b: A una solución del compuesto **207** (400 mg, 1.24 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se añadió tamices moleculares 3Å (1.72 g), ácido 3-bifenilborónico (493 mg, 2.49 mmol), acetato de cobre(II) (338 mg, 1.86 mmol), y piridina (0.15 mL, 1.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó abierta al aire a temperatura ambiente durante 23 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **208b** (165 mg, 28% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 474 (M+1).

Compuesto 209b: Una mezcla del compuesto **208b** (162 mg, 0.342 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (95 mg, 0.688 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y luego se calentó a 50 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **209b** (119 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 474 (M+1).

T121: Una solución del compuesto **209b** (118 mg, 0.249 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (39 mg, 0.136 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.20 mL, 2.47 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con MTBE) para producir el compuesto **T121**

(66 mg, 56% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 472 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 1.1, 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (m, 7H), 7.22 (ddd, *J* = 1.1, 2.2, 7.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 1.5, 5.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 6.3, 17.4 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 7.2, 11.6, 17.9 Hz, 1H), 2.61 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 210: Una solución del compuesto **152** (412 mg, 1.21 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (0.15 mL, 3.09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **210** (211 mg, 52% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 338 (M + 1).

Compuesto 211: A una solución del compuesto **210** (210 mg, 0.622 mmol) en DMF (7 mL) se añadió tamices moleculares 3Å (1.5 g), ácido piridin-4-borónico (382 mg, 3.11 mmol), acetato de cobre(II) (565 mg, 3.11 mmol) y piridina (0.25 mL, 3.09 mmol). La mezcla de reacción se calentó abierta al aire a 85 °C durante 21 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se lavó con 10% NH_4OH ac. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 90% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **211** (49 mg, 19% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 415 (M+1).

Compuesto 212: Una mezcla del compuesto **211** (48 mg, 0.12 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (32 mg, 0.23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 80% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **212** (30 mg, 63% de rendimiento) como un sólido. M/*z* = 415 (M+1).

T122: Una solución del compuesto **212** (29 mg, 0.070 mmol) en DMF anhidro (2 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (11 mg, 0.038 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.056 mL, 0.69 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T122** (24 mg, 83% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 413 (M+1); ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (m, 3H), 7.16 (m, 6H), 2.72 (ddd, *J* = 1.4, 6.6, 16.7 Hz, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.16 (dt, *J* = 2.3, 12.7 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 7.1, 14.5 Hz, 1H), 1.79 (tdd, *J* = 6.6, 12.6, 19.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 213: A una suspensión agitada del compuesto **65** (0.58 g, 1.40 mmol) y carbonato de sodio (0.74 g, 6.98 mmol) en CH_2Cl_2 (14 mL) a -10 °C bajo N_2 se añadió una solución de bromo (0.67 g, 4.19 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) por goteo. Después de agitación durante 30 min, la mezcla de reacción fría se trató con tiosulfato de sodio ac. sat. (50 mL). El baño frío se removió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró, y el residuo se extrajo con EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **213** (0.62 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 493/495 (M+1).

Compuesto 214a: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **213** (0.29 g, 0.59 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0.16 g, 1.14 mmol), y fosfato de potasio (0.38 g, 1.79 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 mL) y DMF (1.2 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (69 mg, 0.060 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló, y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 1/10/10 EtOAc/CH_2Cl_2/hexanos) para producir el compuesto **214a** (92 mg, 31% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 509 (M+1).

Compuesto 215a: Una solución del compuesto **214a** (92 mg, 0.18 mmol) y HCl ac. 3 N (0.6 mL, 1.8 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. (25 mL) a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **215a** (83 mg, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 216a: Una solución del compuesto **215a** (83 mg, 0.18 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.17 mL, 0.91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **216a** (97 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 493 (M+1).

Compuesto 217a: Una solución del compuesto **216a** (97 mg, ≤ 0.18 mmol), ácido acético (0.10 mL, 1.75 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (19 mg, 0.27 mmol) en EtOH (10 mL) se

agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **217a** (84 mg, 95% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 490 (M+1).

Compuesto 218a: Una mezcla del compuesto **217a** (84 mg, 0.17 mmol) y carbonato de potasio (0.12 g, 0.87 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **218a** (82 mg, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. M/*z* = 490 (M+1).

T123: A una solución agitada del compuesto **218a** (82 mg, 0.17 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (24 mg, 0.084 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.13 mL, 1.61 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T123** (31 mg, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.37 (m, 6H), 7.14 (m, 3H), 2.64 (m, 3H), 2.22 (dt, *J* = 2.3, 12.9 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 214b: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **213** (0.30 g, 0.61 mmol), ácido piridin-4-borónico (0.15 g, 1.22 mmol) y fosfato de potasio (0.39 g, 1.84 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 mL) y DMF (1.2 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (70 mg, 0.060 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **214b** (0.19 g, 63% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 492 (M+1).

Compuesto 215b: Una solución del compuesto **214b** (0.19 g, 0.39 mmol) y HCl ac. 3 N (1.3 mL, 3.9 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. (25 mL) a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se

secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **215b** (0.23 g, rendimiento cuantitativo) como aceite amarillo claro. M/*z* = 448 (M+1).

Compuesto 216b: Una solución del compuesto **215b** (0.23 g, ≤ 0.39 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.40 mL, 2.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **216b** (0.20 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo oscuro. M/*z* = 476 (M+1).

Compuesto 217b: Una solución del compuesto **216b** (0.20 g, ≤ 0.39 mmol), ácido acético (0.23 mL, 4.02 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (41 mg, 0.59 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **217b** (0.20 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo oscuro. m/*z* = 473 (M+1).

Compuesto 218b: Una mezcla del compuesto **217b** (0.20 g, ≤ 0.39 mmol) y carbonato de potasio (0.27 g, 1.95 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **218b** (0.13 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 473 (M+1).

T124: A una solución agitada del compuesto **218b** (0.13 g, 0.28 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (39 mg, 0.14 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.22 mL, 2.72 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T124** (90 mg, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 6.8, 11.3, 16.7 Hz, 1H), 2.62 (qd, *J* = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.20 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 1.83 (tdd, *J* = 6.6, 12.6, 19.3 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 214c: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **213** (0.32 g, 0.65

mmol), ácido piridin-3-borónico (0.16 g, 1.30 mmol) y fosfato de potasio (0.41 g, 1.93 mmol) en 1,4-dioxano (4.8 mL) y DMF (1.2 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (76 mg, 0.066 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), y se lavó con NaOH ac. 1 N (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **214c** (0.20 g, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 492 (M+1).

Compuesto 215c: Una solución del compuesto **214c** (0.20 g, 0.41 mmol) y HCl ac. 3 N (1.4 mL, 4.2 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se enfrió y se basificó con 10% NH_4OH ac. (25 mL) a pH 9-10. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **215c** (0.18 g, 99% de rendimiento) como sólido amarillo claro. M/*z* = 448 (M+1).

Compuesto 216c: Una solución del compuesto **215c** (0.18 g, 0.40 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.40 mL, 2.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc (50 mL) y KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **216c** (0.19 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 476 (M+1).

Compuesto 217c: Una solución del compuesto **216c** (0.19 g, 0.40 mmol), ácido acético (0.25 mL, 4.37 mmol), y clorhidrato de hidroxilamina (43 mg, 0.62 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **217c** (0.29 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. M/*z* = 473 (M+1).

Compuesto 218c: Una mezcla del compuesto **217c** (0.29 g, ≤ 0.40 mmol) y carbonato de potasio (0.28 g, 2.03 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **218c** (0.14 g, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 473 (M+1).

T125: A una solución agitada del compuesto **218c** (0.14 g, 0.30 mmol) en DMF

desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (42 mg, 0.15 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.25 mL, 3.09 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T125** (95 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (m, 2H), 8.55 (dd, *J* = 0.8, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 2.82 (ddd, *J* = 1.4, 6.6, 16.4 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.62 (qd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.21 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.83 (tdd, *J* = 6.6, 12.7, 19.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 219: Una solución del compuesto **148** (1.95 g, 5.71 mmol) en EtOH (25 mL) se trató con monohidrato de hidrazina (0.69 mL, 14.22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 22 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **219** (1.34 g, 70% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 338 (M + 1).

Compuesto 220: A una solución del compuesto **219** (500 mg, 1.48 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se añadió tamices moleculares 4Å (2.15 g), ácido 3-bifenilborónico (586 mg, 2.96 mmol), acetato de cobre(II) (403 mg, 2.22 mmol), y piridina (0.18 mL, 2.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4; se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **220** (503 mg, 69% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 490 (M+1).

Compuesto 221: Una mezcla del compuesto **220** (500 mg, 1.02 mmol) en MeOH (15 mL) se trató con carbonato de potasio (282 mg, 2.04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **221** (481 mg, 96% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 490 (M+1).

T126: Una solución del compuesto **221** (480 mg, 0.980 mmol) en DMF anhidro (6 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (154 mg, 0.539 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.79 mL, 9.77 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego

se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T126** (420 mg, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.42 (m, 9H), 7.20 (ddd, *J* = 1.1, 2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.05 (ddt, *J* = 1.0, 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.20 (dt, *J* = 2.3, 12.8 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 7.0, 13.9 Hz, 1H), 1.82 (tdd, *J* = 6.6, 12.8, 19.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 222: El compuesto **173** (1.73 g, 6.86 mmol) se recuperó en benceno (50 mL). 3-Fluoroanilina (0.94 g, 8.46 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (0.13 g, 0.68 mmol) se añadieron. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 días con Trampa Dean Stark para remoción de agua. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **222** (1.53 g, 65% de rendimiento) como un aceite marrón. M/*z* = 346 (M+1).

Compuesto 223a: El compuesto **222** (0.23 g, 0.67 mmol) se recuperó en EtOH absoluto (4 mL), y se trató con 4-fenilbenzaldehído (0.25 g, 1.37 mmol) y acetato de amonio (0.53 g, 6.87 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. Lo filtrado y lavado combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **223a** (205 mg, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 509 (M+1).

Compuesto 224a: El compuesto **223a** (0.205 g, 0.403 mmol) se recuperó en THF (8 mL). HCl ac. 3 N (5 mL, 15 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **224a** (0.195 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 225a: El compuesto **224a** (0.195 g, ≤ 0.403 mmol) se mezcló con formiato de etilo (12 mL, 149 mmol), y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.25 g, 1.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se trató con KH_2PO_4 ac. sat. para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **225a** (0.14 g, 71%

de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 493 (M+1).

Compuesto 226a: Una mezcla del compuesto **225a** (0.14 g, 0.28 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0.038 g, 0.55 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche; se enfrió a temperatura ambiente; y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$; se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **226a** (0.104 g, 75% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo. M/*z* = 490 (M+1).

Compuesto 227a: Una mezcla del compuesto **226a** (0.104 g, 0.21 mmol) en MeOH (4 mL) se trató con carbonato de potasio (0.117 g, 0.85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **227a** (0.091 g, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 490 (M+1).

T127: Una solución del compuesto **227a** (88 mg, 0.18 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (26 mg, 0.091 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.15 mL, 1.86 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T127** (44 mg, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.17 (ddt, *J* = 0.9, 2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.83 (tt, *J* = 9.1, 13.1 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 223b: El compuesto **222** (0.278 g, 0.80 mmol) se recuperó en EtOH absoluto (4 mL), y se trató con 3-fenilbenzaldehído (0.29 g, 1.59 mmol) y acetato de amonio (0.61 g, 7.91 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. Lo filtrado y lavado combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **223b** (283 mg, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 509 (M+1).

Compuesto 224b: El compuesto **223b** (0.280 g, 0.55 mmol) se recuperó en THF (10 mL). HCl ac. 3 N (6 mL, 18 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH 7. La

mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **224b** (0.262 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 225b: El compuesto **224b** (0.26 g, < 0.55 mmol) se mezcló con formiato de etilo (15 mL, 186 mmol), y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.43 g, 2.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató con KH_2PO_4 ac. sat. para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **225b** (0.27 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido beige. M/*z* = 493 (M+1).

Compuesto 226b: Una mezcla del compuesto **225b** (0.27 g, 0.55 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (75 mg, 1.08 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **226b** (0.151 g, 56% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo. M/*z* = 490 (M+1).

Compuesto 227b: Una mezcla del compuesto **226b** (0.15 g, 0.31 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.17 g, 1.23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **227b** (0.130 g, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo. m/*z* = 490 (M+1).

T128: Una solución del compuesto **227b** (0.13 g, 0.27 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (37 mg, 0.13 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.21 mL, 2.60 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T128** (0.11 g, 85% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.51 (td, *J* = 1.9, 7.0, 1H), 7.44 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 0.9, 2.1, 7.9 Hz, 1H), 6.99 (td, *J* = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 223c: El compuesto **223c** (sólido blanco, 263 mg, 69% de rendimiento)

se sintetizó a partir del compuesto **222** (0.278 g, 0.80 mmol), 4-isopropilbenzaldehído (0.24 g, 1.62 mmol), y acetato de amonio (0.61 g, 7.91 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **223b**. La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. El compuesto **223c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos). M/*z* = 475 (M+1)

Compuesto 224c: El compuesto **224c** (sólido amarillo, 0.211 g, 89% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **223c** (0.262 g, 0.55 mmol) y HCl ac. 3 N (6 mL, 18 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **224b**. M/*z* = 431 (M+1).

Compuesto 225c: El compuesto **225c** (sólido beige, 0.21 g, 94% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **224c** (0.211 g, 0.49 mmol), formiato de etilo (14 mL, 174 mmol), y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.35 g, 1.94 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **225b**. M/*z* = 459 (M+1).

Compuesto 226c: El compuesto **226c** (aceite viscoso amarillo, 0.134 g, 64% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **225c** (0.21 g, 0.46 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (64 mg, 0.92 mmol) en EtOH (15 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **226b**. El compuesto **226c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos). M/*z* = 456 (M+1).

Compuesto 227c: El compuesto **227c** (sólido amarillo, 0.145 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **226c** (0.134 g, 0.29 mmol) y carbonato de potasio (0.162 g, 1.17 mmol) en MeOH (10 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **227b**. M/*z* = 456 (M+1).

T129: Una solución del compuesto **227c** (0.14 g, 0.31 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (44 mg, 0.15 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.25 mL, 3.09 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T129** (82 mg, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 454 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 7.41 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (ddd, *J* = 0.9, 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.99 (ddd, *J* = 1.0, 2.1, 7.9 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 2.85 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.59 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.15 (dt, *J* = 2.3, 12.9 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 223d: El compuesto **223d** (aceite incoloro, 217 mg, 55% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **222** (0.31 g, 0.90 mmol), tetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído (0.20 g, 1.75 mmol) y acetato de amonio (0.69 g, 8.95 mmol) en EtOH absoluto (6 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **223b**. La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. El compuesto **223d** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en EtOAc). M/*z* = 441 (M+1)

Compuesto 224d: El compuesto **224d** (aceite viscoso, 0.167 g, 86% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **223d** (0.215 g, 0.49 mmol) y HCl ac. 3 N (5 mL, 15 mmol) en THF (8 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **224b**. M/*z* = 397 (M+1).

Compuesto 225d: El compuesto **225d** (sólido beige, 0.156 g, 88% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **224d** (0.165 g, 0.42 mmol), formiato de etilo (12 mL, 149 mmol), y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.30 g, 1.67 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **225b**. M/*z* = 425 (M+1).

Compuesto 226d: El compuesto **226d** (aceite viscoso marrón, 0.168 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **225d** (0.156 g, 0.37 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (51 mg, 0.73 mmol) en EtOH (15 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **226b**. El compuesto **226d** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos). M/*z* = 422 (M+1).

Compuesto 227d: El compuesto **227d** (sólido marrón, 0.151 g, 97% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **226d** (0.165 g, < 0.37 mmol) y carbonato de potasio (0.20 g, 1.45 mmol) en MeOH (10 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **227b**. M/*z* = 422 (M+1).

T130: Una solución del compuesto **227d** (0.148 g, 0.35 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (50 mg, 0.17 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T130** (68 mg, 46% de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 420 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 7.50 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.22 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 2.4, 9.3 Hz, 1H), 3.98 (ddt, *J* = 2.2, 4.4, 11.2 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 3.9, 11.5 Hz, 1H), 2.55 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.41 (ddd,

J = 6.3, 11.0, 17.1 Hz, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 1.4, 6.4, 16.3 Hz, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 223e: El compuesto **223e** (aceite incoloro, 105 mg, 23% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **222** (0.33 g, 0.96 mmol), 2-isopropilpirimidin-5-carbaldehído (0.25 g, 1.66 mmol), y acetato de amonio (0.73 g, 9.47 mmol) en EtOH absoluto (10 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **223b**. La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. El compuesto **223e** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc). M/*z* = 477 (M+1)

Compuesto 224e: El compuesto **224e** (sólido amarillo, 93 mg, 98% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **223e** (0.105 g, 0.22 mmol) y HCl ac. 3 N (2.5 mL, 7.5 mmol) en THF (4 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **224b**. M/*z* = 433 (M+1).

Compuesto 225e: El compuesto **225e** (aceite beige, 0.117 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **224e** (93 mg, 0.22 mmol), formiato de etilo (7 mL, 87 mmol), y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.16 g, 0.89 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **225b**. M/*z* = 461 (M+1).

Compuesto 226e: El compuesto **226e** (sólido amarillo, 64 mg, 64% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **225e** (0.117 g, ≤ 0.22 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (35 mg, 0.50 mmol) en EtOH (5 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **226b**. El compuesto **226e** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc). M/*z* = 458 (M+1).

Compuesto 227e: El compuesto **227e** (sólido amarillo, 63 mg, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **226e** (63 mg, 0.14 mmol) y carbonato de potasio (76 mg, 0.55 mmol) en MeOH (4 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **227b**. M/*z* = 458 (M+1).

T131: Una solución del compuesto **227e** (63 mg, 0.14 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0.070 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T131** (30 mg, 48% de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 456 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.49 (dt, *J* = 6.0, 8.2 Hz, 1H), 7.22

(ddt, *J* = 1.0, 2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 0.9, 2.1, 7.8 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 3.19 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.60 (qd, *J* = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 223f: El compuesto **223f** (sólido color canela, 173 mg, 43% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **222** (0.289 g, 0.84 mmol), 4-dimetilaminobenzaldehído (0.25 g, 1.68 mmol), y acetato de amonio (0.65 g, 8.43 mmol) en EtOH absoluto (8 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **223b**. La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. El compuesto **223f** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc). M/*z* = 476 (M+1)

Compuesto 224f: El compuesto **224f** (sólido color canela, 0.165 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **223f** (0.173 g, 0.36 mmol) y HCl ac. 3 N (5 mL, 15 mmol) en THF (8 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **224b**. M/*z* = 432 (M+1).

Compuesto 225f: El compuesto **225f** (sólido beige, 0.177 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **224f** (0.165 g, ≤ 0.36 mmol), formiato de etilo (10 mL, 124 mmol), y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.29 g, 1.61 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **225b**. M/*z* = 460 (M+1).

Compuesto 226f: El compuesto **226f** (sólido beige, 0.104 g, 63% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **225f** (0.177 g, ≤ 0.36 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (54 mg, 0.78 mmol) en EtOH (10 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **226b**. El compuesto **226f** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en CH_2Cl_2). M/*z* = 457 (M+1).

Compuesto 227f: El compuesto **227f** (sólido beige, 96 mg, 92% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **226f** (0.104 g, 0.23 mmol) y carbonato de potasio (0.133 g, 0.96 mmol) en MeOH (10 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **227b**. M/*z* = 457 (M+1).

T132: Una solución del compuesto **227f** (92 mg, 0.20 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (29 mg, 0.10 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **T132** (16 mg, 17% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 455

(M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.39 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.57 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.14 (dt, *J* = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 223g: Un vial sellable se cargó con compuesto **222** (0.40 g, 1.16 mmol) acetaldehído (0.52 g, 11.80 mmol) y EtOH (5 mL). Acetato de amonio (1.79 g, 23.22 mmol) se añadió. La mezcla se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 4 días y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **223g** (0.15 g, 35% de rendimiento) como un sólido espumoso color canela. M*/z* = 371 (M+1).

Compuesto 224g: Una solución del compuesto **223g** (0.15 g, 0.40 mmol) y HCl ac. 3 N (1.35 mL, 4.05 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **224g** (0.12 g, 91% de rendimiento) como un sólido color canela. M*/z* = 327 (M+1).

Compuesto 225g: Una solución del compuesto **224g** (0.12 g, 0.37 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.35 mL, 1.86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **225g** (0.12 g, 92% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. M*/z* = 355 (M+1).

Compuesto 226g: Una solución del compuesto **225g** (0.12 g, 0.34 mmol) y ácido acético (0.20 mL, 3.49 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (35 mg, 0.50 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **226g** (0.10 g, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo-anaranjado. *m/z* = 352 (M+1).

Compuesto 227g: Una solución del compuesto **226g** (0.10 g, 0.28 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.20 g, 1.45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25

mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **227g** (51 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 352 (M+1).

T133: El compuesto **227g** (51 mg, 0.15 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) se enfrió a 0 °C bajo N_2. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0.070 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.12 mL, 1.48 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T133** (14 mg, 28% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 350 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7.49 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.19 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 0.9, 2.1, 7.9 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 2.46 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 223h: Un vial sellable se cargó con compuesto **222** (0.44 g, 1.27 mmol) benzaldehído (0.27 g, 2.54 mmol) y EtOH (5 mL). Acetato de amonio (1.0 g, 13.0 mmol) se añadió. La mezcla se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 48 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **223h** (0.44 g, 80% de rendimiento) como sólido amarillo claro. M/*z* = 433 (M+1).

Compuesto 224h: Una solución del compuesto **223h** (0.44 g, 1.02 mmol) y HCl ac. 3 N (3.4 mL, 10.2 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **224h** (0.46 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 389 (M+1).

Compuesto 225h: Una solución del compuesto **224h** (0.46 g, ≤ 1.02 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 1.0 mL, 5.3 mmol, mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el

compuesto **225h** (0.42 g, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo-anaranjado. M/*z* = 417 (M+1).

Compuesto 226h: Una solución del compuesto **225h** (0.41 g, 0.98 mmol) y ácido acético (0.60 mL, 10.48 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0.10 g, 1.44 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **226h** (0.42 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido color canela. *m/z* = 414 (M+1).

Compuesto 227h: Una solución del compuesto **226h** (0.42 g, ≤ 0.98 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (0.68 g, 4.93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y $CHCl_3$ (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **227h** (0.26 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 414 (M+1).

T134: El compuesto **227h** (0.26 g, 0.63 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) se enfrió a 0 °C bajo N_2. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (90 mg, 0.31 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.51 mL, 6.31 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T134** (0.19 g, 73% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 412 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 7.40 (dt, *J* = 6.1, 8.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.14 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 228: Una mezcla del compuesto **222** (0.66 g, 1.91 mmol) en EtOH absoluto (10 mL) se trató con formaldehído (37 % en peso en agua, 0.32 g, 3.94 mmol) y acetato de amonio (1.47 g, 19.07 mmol) secuencialmente. La solución se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. Lo filtrado y lavado combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **228** (546 mg, 80% de rendimiento) como un aceite viscoso. M/*z* = 357 (M+1).

Compuesto 229: El compuesto **228** (545 mg, 1.53 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de *N*-bromosuccinimida (0.38 g, 2.14 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **229** (0.45 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 435/437 (M+1).

Compuesto 230a: Un recipiente de reacción se cargó con compuesto **229** (0.31 g, 0.71 mmol), ácido 4-quinolinborónico (0.23 g, 1.33 mmol), carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.17 g, 0.15 mmol), dimetoxietano (20 mL), y agua (5 mL). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% EtOH en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **230a** (0.32 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 484 (M+1).

Compuesto 231a: El compuesto **230a** (0.325 g, 0.67 mmol) se recuperó en THF (15 mL). HCl ac. 3 N (9 mL, 27 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **231a** (0.283 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 440 (M+1).

Compuesto 232a: El compuesto **231a** (0.28 g, 0.64 mmol) se mezcló con formiato de etilo (15 mL, 186 mmol) y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.46 g, 2.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató con KH_2PO_4 ac. sat. para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **232a** (0.277 g, 93% de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 468 (M+1).

Compuesto 233a: Una mezcla del compuesto **232a** (0.277 g, 0.59 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (82 mg, 1.18 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **233a** (0.17 g, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 465

(M+1).

Compuesto 234a: Una mezcla del compuesto **233a** (0.168 g, 0.36 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.20 g, 1.45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **234a** (0.173 g, rendimiento cuantitativo) as a sólido marrón. M/*z* = 465 (M+1).

T135: Una solución del compuesto **234a** (0.17 g, ≤ 0.36 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (52 mg, 0.18 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T135** (84 mg, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 463 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 1.5, 6.9, 8.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 1.3, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 5.9, 8.1 Hz, 1H), 7.06 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 2.25 (dt, *J* = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (dtd, *J* = 2.4, 5.1, 9.7 Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 230b: El compuesto **230b** (sólido blanquecino, 0.217 g, 63% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **229** (0.31 g, 0.71 mmol), ácido 5-quinolinborónico (0.23 g, 1.33 mmol), carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.17 g, 0.15 mmol) en dimetoxietano (20 mL), y agua (5 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **230a**. El compuesto **230b** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% EtOH en CH_2Cl_2). M/*z* = 484 (M+1).

Compuesto 231b: El compuesto **231b** (sólido blanco, 0.177 g, 91% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **230b** (0.215 g, 0.44 mmol) y HCl ac. 3 N (5 mL, 15 mmol) en THF (8 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **231a**. M/*z* = 440 (M+1).

Compuesto 232b: El compuesto **232b** (sólido beige, 0.186 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **231b** (0.175 g, 0.40 mmol), formiato de etilo (12 mL, 149 mmol), y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.29 g, 1.61 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **232a**. M/*z* = 468 (M+1).

Compuesto 233b: El compuesto **233b** (sólido amarillo, 0.17 g, 92% de rendimiento)

se sintetizó a partir del compuesto **232b** (0.186 g, 0.40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (55 mg, 0.79 mmol) en EtOH (15 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **233a**. M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 234b: El compuesto **234b** (sólido marrón, 0.120 g, 69% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **233b** (0.173 g, 0.37 mmol) y carbonato de potasio (0.20 g, 1.45 mmol) en MeOH (12 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **234a**. M/*z* = 465 (M+1).

T136: Una solución del compuesto **234b** (0.12 g, 0.26 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (37 mg, 0.13 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h, y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua; se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T136** (65 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 463 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (dd, *J* = 1.7, 4.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58 (ddd, *J* = 0.9, 1.8, 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.2, 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 4.2, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.02 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 2.64 (m, 3H), 2.25 (dt, *J* = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.89 (ddt, *J* = 7.1, 10.3, 13.2 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 230c: El compuesto **230c** (sólido blanco, 0.32 g, 93% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **229** (0.31 g, 0.71 mmol), ácido 3-quinolinborónico (0.23 g, 1.33 mmol), carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.17 g, 0.15 mmol) en dimetoxietano (20 mL), y agua (5 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **230a**. El compuesto **230c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% EtOH en CH_2Cl_2). M/*z* = 484 (M+1).

Compuesto 231c: El compuesto **231c** (sólido blanco, 0.278 g, 97% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **230c** (0.316 g, 0.65 mmol) y HCl ac. 3 N (9 mL, 27 mmol) en THF (15 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **231a**. M/*z* = 440 (M+1).

Compuesto 232c: El compuesto **232c** (sólido beige, 0.219 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **231c** (0.19 g, 0.44 mmol), formiato de etilo (13 mL, 161 mmol), y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.32 g, 1.78 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **232a**. M/*z* = 468 (M+1).

Compuesto 233c: El compuesto **233c** (sólido blanco, 0.14 g, 69% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **232c** (0.219 g, ≤ 0.44 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (64 mg, 0.92 mmol) en EtOH (15 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **233a**. El compuesto **233c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% a 100% EtOAc en hexanos). M/*z* = 465 (M+1).

Compuesto 234c: El compuesto **234c** (sólido amarillo, 0.15 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **233c** (0.14 g, 0.30 mmol) y carbonato de potasio (0.17 g, 1.23 mmol) en MeOH (12 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **234a**. M/*z* = 465 (M+1).

T137: Una solución del compuesto **234c** (0.15 g, ≤ 0.30 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (46 mg, 0.16 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T137** (84 mg, 60% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 463 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 0.8, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 1.0, 8.3 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 1.2, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 6.2, 8.3 Hz, 1H), 7.20 (ddt, *J* = 1.0, 2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.86 (tt, *J* = 8.9, 13.3 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 230d: El compuesto **230d** (sólido blanquecino, 0.14 g, 64% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **229** (0.20 g, 0.46 mmol), ácido 3-isopropilfenilborónico (98 mg, 0.60 mmol), carbonato de potasio (0.20 g, 1.45 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.12 g, 0.10 mmol) en dimetoxietano (20 mL), y agua (5 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **230a**. El compuesto **230d** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos). M/*z* = 475 (M+1).

Compuesto 231d: El compuesto **231d** (sólido blanco, 0.126 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **230d** (0.132 g, 0.28 mmol) y HCl ac. 3 N (3 mL, 9 mmol) en THF (5 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **231a**. M/*z* = 431 (M+1).

Compuesto 232d: El compuesto **232d** (sólido amarillo, 0.135 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **231d** (0.126 g, ≤ 0.28 mmol), formiato de etilo (8 mL,

99 mmol), y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.21 g, 1.17 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **232a**. M/*z* = 459 (M+1).

Compuesto 233d: El compuesto **233d** (sólido blanco, 86 mg, 68% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **232d** (0.135 g, ≤ 0.28 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (41 mg, 0.59 mmol) en EtOH (5 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **233a**. El compuesto **233d** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2). M/*z* = 456 (M+1).

Compuesto 234d: El compuesto **234d** (sólido blanco, 90 mg, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **233d** (85 mg, 0.19 mmol) y carbonato de potasio (0.103 g, 0.75 mmol) en MeOH (5 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **234a**. M/*z* = 456 (M+1).

T138: Una solución del compuesto **234d** (89 mg, 0.20 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (28 mg, 0.098 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.25 mL, 3.09 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T138** (48 mg, 54% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 454 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 7.40 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 5H), 6.98 (ddd, *J* = 1.0, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 2.78 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.56 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 230e: El compuesto **230e** (sólido beige, 0.25 g, 68% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **229** (0.31 g, 0.71 mmol), ácido 2-morfolinopiridin 4-borónico (0.19 g, 0.91 mmol), carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.17 g, 0.15 mmol) en dimetoxietano (20 mL), y agua (5 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **230a**. El compuesto **230e** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% EtOH en CH_2Cl_2). M/*z* = 519 (M+1).

Compuesto 231e: El compuesto **231e** (sólido amarillo, 0.245 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **230e** (0.25 g, 0.48 mmol) y HCl ac. 3 N (5 mL, 15 mmol) en THF (8 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **231a**. M/*z* = 475 (M+1).

Compuesto 232e: El compuesto **232e** (sólido amarillo, 0.25 g, rendimiento cuantitativo) se sintetizó a partir del compuesto **231e** (0.242 g, ≤ 0.48 mmol), formiato de etilo (15

mL, 186 mmol), y metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.40 g, 2.22 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **232a**. M/*z* = 503 (M+1).

Compuesto 233e: El compuesto **233e** (sólido blanco, 0.167 g, 69% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **232e** (0.25 g, ≤ 0.48 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (69 mg, 0.99 mmol) en EtOH (15 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **233a**. El compuesto **233e** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc). M/*z* = 500 (M+1).

Compuesto 234e: El compuesto **234e** (sólido blanco, 0.164 g, 98% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **233e** (0.167 g, 0.33 mmol) y carbonato de potasio (0.184 g, 1.33 mmol) en MeOH (15 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **234a**. M/*z* = 500 (M+1).

T139: Una solución del compuesto **234e** (0.162 g, 0.32 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (46 mg, 0.16 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.25 mL, 3.09 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T139** (80 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 498 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 0.6, 5.2 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.20 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.97 (td, *J* = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.36 (dd, *J* = 1.3, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 2.54 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 235: Un vial sellable se cargó con compuesto **229** (0.41 g, 0.94 mmol), benciltrifluoroborato de potasio (0.28 g, 1.41 mmol), carbonato de cesio (0.92 g, 2.83 mmol), THF (9 mL) y agua (1 mL). La mezcla se desgasificó. [1,1′-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (69 mg, 0.094 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **235** (83 mg, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 447 (M+1).

Compuesto 236: Una solución del compuesto **235** (83 mg, 0.19 mmol) y HCl ac. 3

N (0.62 mL, 1.86 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **236** (94 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 403 (M+1).

Compuesto 237: Una solución del compuesto **236** (94 mg, ≤ 0.19 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.17 mL, 0.91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **237** (95 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 431 (M+1).

Compuesto 238: Una solución del compuesto **237** (95 mg, ≤ 0.19 mmol) y ácido acético (0.11 mL, 1.92 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (19 mg, 0.27 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **238** (85 mg, rendimiento cuantitativo) como sólido amarillo. M/*z* = 428 (M+1).

Compuesto 239: Una solución del compuesto **238** (85 mg, ≤ 0.19 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.14 g, 1.01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **239** (70 mg, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. M/*z* = 428 (M+1).

T140: El compuesto **239** (70 mg, 0.16 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) se enfrió a 0 °C bajo N_2. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0.080 mmol) en DMF desgasificada (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.13 mL, 1.61 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T140** (21 mg, 30% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 426 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.36 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.94 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.72 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.56 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* =

6.4, 11.0, 17.2 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.12 (dt, *J* = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.74 (tdd, *J* = 6.5, 13.0, 19.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 240a: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **229** (200 mg, 0.459 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (188 mg, 0.688 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (53 mg, 0.046 mmol), fosfato de potasio tribásico (292 mg, 1.38 mmol), 1,4-dioxano (6 mL), y agua (2 mL). La mezcla se purgó con N_2. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 22 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **240a** (211 mg, 92% de rendimiento) como un cristal blanco. M/*z* = 502 (M+1).

Compuesto 241a: Una solución del compuesto **240a** (210 mg, 0.418 mmol) en THF (25 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.39 mL, 4.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **241a** (187 mg, 98% de rendimiento) como un cristal blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 458 (M+1).

Compuesto 242a: El compuesto **241a** (185 mg, 0.404 mmol) en formiato de etilo (25 mL, 311 mmol) se enfrió a 0 °C. Metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.75 mL, 4.05 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto obtenido se disolvió en EtOH (16 mL). HCl ac. 6.0 N (0.67 mL, 4.02 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (42 mg, 0.604 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 19 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **242a** (184 mg, 94% de rendimiento) como un cristal amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 483 (M+1).

Compuesto 243a: Una solución del compuesto **242a** (183 mg, 0.379 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (105 mg, 0.758 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y luego se calentó a 55 °C durante 2 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **243a**

(136 mg, 74% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 483 (M+1).

T141: El compuesto **243a** (135 mg, 0.279 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se enfrió a 0 °C bajo N_2. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (44 mg, 0.15 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina (0.23 mL, 2.84 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T141** (94 mg, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 481 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.53 (dt, *J* = 6.0, 8.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 2.60 (qd, *J* = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 3.9, 8.7 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.83 (tt, *J* = 9.1, 13.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 240b: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **229** (200 mg, 0.459 mmol), ácido (6-ciclopropilpiridin-3-il)borónico (112 mg, 0.687 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (53 mg, 0.046 mmol), fosfato de potasio tribásico (292 mg, 1.38 mmol), 1,4-dioxano (6 mL), y agua (2 mL). La mezcla se purgó con N_2. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 23 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **240b** (93 mg, 43% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 474 (M+1).

Compuesto 241b: Una solución del compuesto **240b** (93 mg, 0.196 mmol) en THF (10 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (0.65 mL, 1.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **241b** (88 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 430 (M+1).

Compuesto 242b: El compuesto **241b** (88 mg, ≤ 0.196 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se enfrió a 0 °C. Metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.38 mL, 2.05 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto obtenido se disolvió en EtOH (10 mL). HCl ac. 6.0 N (0.34 mL, 2.04 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (21 mg, 0.302 mmol) se añadieron. La mezcla

de reacción se calentó a 60 °C durante 21 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **242b** (90 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 455 (M+1).

Compuesto 243b: Una solución del compuesto **242b** (90 mg, ≤ 0.196 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (55 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se calentó a 50 °C durante 4.5 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **243b** (58 mg, 65% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 455 (M+1).

T142: El compuesto **243b** (57 mg, 0.125 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo N_2. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (19.6 mg, 0.069 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina (0.10 mL, 1.24 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **T142** (45 mg, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 453 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 0.8, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 0.7, 2.3, 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 6.0, 8.1 Hz, 1H), 7.17 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 0.9, 2.1, 7.9 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 2.59 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (m, 4H).

Compuesto 240c: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **229** (183 mg, 0.420 mmol), ácido (3-morfolinofenil)borónico (131 mg, 0.633 mmol), fosfato de potasio tribásico (268 mg, 1.26 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (48.5 mg, 0.042 mmol), 1,4-dioxano (3 mL), y agua (1 mL). La mezcla se purgó con N_2. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 17 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, y el producto se precipitó. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado y lavado de EtOAc se descartaron. La torta de filtro se lavó completamente con CH_2Cl_2. El filtrado de CH_2Cl_2 se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **240c** (151 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 518 (M+1).

Compuesto 241c: Una solución del compuesto **240c** (151 mg, 0.292 mmol) en THF (20 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (0.97 mL, 2.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **241c** (121 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanquecino y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 474 (M+1).

Compuesto 242c: El compuesto **241c** (120 mg, 0.253 mmol) en formiato de etilo (15 mL, 186 mmol) se enfrió a 0 °C. Metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.47 mL, 2.54 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto obtenido se disolvió en EtOH (15 mL). HCl ac. 6.0 N (0.42 mL, 2.52 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (26 mg, 0.37 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **242c** (126 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 499 (M+1).

Compuesto 243c: Una solución del compuesto **242c** (125 mg, 0.251 mmol) en MeOH (15 mL) se trató con carbonato de potasio (69 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **243c** (84 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 499 (M+1).

T143: Una solución del compuesto **243c** (83 mg, 0.17 mmol) en tolueno anhidro (15 mL) bajo nitrógeno se trató con DDQ (49 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc). El producto obtenido se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **T143** (30 mg, 36% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 497 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.40 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.94 (td, *J* = 2.2, 9.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.55 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.82 (tt, *J* = 8.3, 13.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 240d: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto

229 (170 mg, 0.390 mmol), ácido 2-(ciclopropilpiridin-4-il)borónico (95 mg, 0.58 mmol) tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (45 mg, 0.039 mmol), fosfato de potasio tribásico (248 mg, 1.17 mmol), 1,4-dioxano (3 mL), y agua (1 mL). La mezcla se purgó con N_2. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 19 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **240d** (79 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 474 (M+1).

Compuesto 241d: Una solución del compuesto **240d** (114 mg, 0.241 mmol) en THF (20 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (0.80 mL, 2.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **241d** (121 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 430 (M+1).

Compuesto 242d: El compuesto **241d** (120 mg, ≤ 0.241 mmol) en formiato de etilo (15 mL, 186 mmol) se enfrió a 0 °C. Metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.52 mL, 2.81 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto obtenido se disolvió en EtOH (15 mL). HCl ac. 6.0 N (0.47 mL, 2.82 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (29 mg, 0.42 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **242d** (152 mg, rendimiento cuantitativo) as a aceite viscoso marrón, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 455 (M+1).

Compuesto 243d: Una solución del compuesto **242d** (150 mg, < 0.241 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (91 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y luego se calentó a 50 °C durante 5.5 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **243d** (50 mg, 46% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 455 (M+1).

T144: El compuesto **243d** (50 mg, 0.11 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo N_2. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (17 mg, 0.059 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina (0.09 mL, 1.11 mmol) se

añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **T144** (34 mg, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 453 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 6.0, 8.1 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 1.7, 5.2 Hz, 1H), 2.59 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (tt, *J* = 8.8, 13.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (m, 4H).

Compuesto 244: A una mezcla del compuesto **222** (1.665 g, 4.82 mmol) en EtOH (33 mL) se añadió acetato de amonio (3.716 g, 48.20 mmol) y 3-bromobenzaldehído (1.784 g, 9.64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 60 h y luego se sometió a reflujo durante 24 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (60 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 × 30 mL) y agua (30 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **244** (1.815 g, 74% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 511/513 (M+1).

Compuesto 245: Una solución del compuesto **244** (1.815 g, 3.55 mmol) en THF (90 mL) se trató con HCl ac. 3 N (11.5 mL, 34.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 20 h y luego se concentró. El residuo se enfrió a 0 °C. NaOH ac. 1 N (35 mL, 35 mmol) y $NaHCO_3$ ac. sat. (30 mL) se añadieron secuencialmente. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **245** (1.538 g, 93% de rendimiento) as red solid. M/*z* = 467/469 (M+1).

Compuesto 246: Una solución del compuesto **245** (300 mg, 0.64 mmol) en formiato de etilo (1.6 mL, 19.89 mmol) se trató con metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH, 1.47 mL, 6.42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se enfrió a 0 °C. 6 N HCl ac. (1.07 mL, 6.42 mmol), EtOH (6.5 mL) y clorhidrato de hidroxilamina (67 mg, 0.96 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla se agitó a 55 °C durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (2 × 20 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **246** (170 mg, 54%

de rendimiento) as a light sólido marrón. M/*z* = 492/494 (M+1).

Compuesto 247: A una solución del compuesto **246** (170 mg, 0.35 mmol) en MeOH (3.5 mL) se añadió metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH, 0.158 mL, 0.69 mmol). La mezcla se calentó bajo N_2 a 55 °C durante 3 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. 10% NaH_2PO_4 ac. (10 mL) se añadió. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **247** (158 mg, 93% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 492/494 (M+1).

T145: El compuesto **247** (80 mg, 0.16 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (23 mg, 0.081 mmol) se pesaron en un matraz y se enfrió a 0 °C bajo N_2. DMF (1.6 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (39 µL, 0.49 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 55 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (3 × 15 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 80% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T145** (19 mg, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 490/492 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (ddt, *J* = 0.9, 2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (tt, *J* = 9.2, 13.1 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 248a: El compuesto **247** (74.6 mg, 0.152 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (27.9 mg, 0.227 mmol), K_3PO_4 (96.5 mg, 0.455 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8.8 mg, 0.0076 mmol) se pesaron en un vial de microondas. Una mezcla de 1,4-dioxano (1 mL) y DMF (0.5 mL) se esparcieron con N_2 durante 5 min y se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante otros 5 min y luego se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 90 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc (20 mL) y 10% NaH_2PO_4 (10 mL). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% acetona en hexanos) para producir el compuesto **248a** (59 mg, 79% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 491 (M+1).

T146: El compuesto **248a** (56 mg, 0.11 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (16 mg, 0.056 mmol) se pesaron en un matraz y se enfrió a 0 °C bajo N_2. DMF (1.1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Piridina (28 µL, 0.35 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 55 °C durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (20

mL) y se lavó con agua (3 × 15 mL). El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4; se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 80% acetona en hexanos) para producir el compuesto **T146** (43 mg, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 489 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (dt, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.21 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.99 (td, *J* = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.84 (tt, *J* = 9.0, 13.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 248b: El compuesto **247** (85 mg, 0.17 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (32 mg, 0.26 mmol), K_3PO_4 (110 mg, 0.52 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0.0086 mmol) se pesaron en un vial de microondas. Una mezcla de 1,4-dioxano (1 mL) y DMF (0.5 mL) se esparcieron con N_2 durante 5 min y se añadieron. La mezcla se roció con N_2 durante otros 5 min y luego se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 90 °C durante 3 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc (20 mL) y 10% NaH_2PO_4 (10 mL). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% acetona en hexanos) para producir el compuesto **248b** (73 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 492 (M+1).

T147: Una solución del compuesto **248b** (70 mg, 0.14 mmol) en DMF (2 mL) se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0.071 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (34 µL, 0.43 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% EtOAc en hexanos) para producir el producto parcialmente purificado y se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 30% acetona en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T147** (25 mg, 36% de rendimiento) como un sólido rosado pálido. M/*z* = 490 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (td, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 248c: El compuesto **248c** (sólido blanquecino, 75 mg, 85% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **247** (85 mg, 0.17 mmol), ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (36 mg, 0.26 mmol), K_3PO_4 (110 mg, 0.52 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0.0086 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto

248b. El compuesto **248c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 100% acetona en hexanos). M/*z* = 509 (M+1).

T148: Una solución del compuesto **248c** (75 mg, 0.15 mmol) en DMF (2 mL) se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (21 mg, 0.074 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (35 µL, 0.44 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T148** (30 mg, 40% de rendimiento) como un sólido rosado pálido. M/*z* = 507 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.22 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 248d: El compuesto **248d** (sólido blanquecino, 46 mg, 54% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **247** (85 mg, 0.17 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borónico (33 mg, 0.26 mmol), K_3PO_4 (110 mg, 0.52 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0.0086 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **248b**. El compuesto **248d** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en CH_2Cl_2). M/*z* = 494 (M+1).

T149: Una solución del compuesto **248d** (46 mg, 0.093 mmol) en DMF (2 mL) se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (13 mg, 0.047 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (22 mg, 0.28 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T149** (18 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 492 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (ddt, *J* = 0.9, 2.6, 8.3 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 1.0, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 248e: El compuesto **248e** (sólido blanquecino, 60 mg, 77% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **247** (75 mg, 0.15 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (32 mg, 0.23 mmol), K_3PO_4 (97 mg, 0.46 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8.8 mg, 0.0076 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **248a**. La mezcla de reacción se calentó en sintetizador de microondas Biotage a 90 °C durante 3 h.

El compuesto **248e** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en CH_2Cl_2). M/*z* = 509 (M+1).

T150: Una solución del compuesto **248e** (60 mg, 0.12 mmol) en DMF (2 mL) se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (17 mg, 0.059 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (28 mg, 0.35 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T150** (27 mg, 45% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 507 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 1.2, 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (t, *J* = 0.6, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 248f: El compuesto **248f** (sólido blanquecino, 51 mg, 60% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **247** (85 mg, 0.17 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (33 mg, 0.26 mmol), K_3PO_4 (110 mg, 0.52 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (10 mg, 0.0086 mmol) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **248b**. El compuesto **248f** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en CH_2Cl_2). M/*z* = 494 (M+1).

T151: Una solución del compuesto **248f** (51 mg, 0.10 mmol) en DMF (2 mL) se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (15 mg, 0.052 mmol) en DMF (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Piridina (25 mg, 0.31 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 55 °C durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 50% acetona en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T151** (34 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 492 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 7.7, 8.2 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.18 (ddt, *J* = 0.9, 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 0.9, 2.1, 7.9 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 249: Una mezcla del compuesto **173** (0.33 g, 1.31 mmol), 3-aminopiridina (0.18 g, 1.91 mmol) y una cantidad catalítica de monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico en benceno se sometió a reflujo durante la noche con Trampa Dean Stark para remoción de agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (50 mL) y

KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (50 mL) y NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **249** (0.14 g, 33% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 329 (M+1).

Compuesto 250: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **249** (600 mg, 1.82 mmol) y EtOH (22 mL). Acetato de amonio (1.44 g, 18.68 mmol) y 37% solución de formalina ac. (0.74 mL, 9.10 mmol) se añadieron. El recipiente se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 17 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 8% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **250** (529 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* 340 (M+1).

Compuesto 251: A una solución del compuesto **250** (528 mg, 1.56 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió *N*-bromosuccinimida (333 mg, 1.87 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. After 2.5 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **251** (669 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido color canela. M/*z* = 418/420 (M+1).

Compuesto 252a: Un recipiente de cristal de pared gruesa se cargó con compuesto **251** (250 mg, 0.597 mmol), ácido 4-bifenilborónico (177 mg, 0.894 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (69 mg, 0.060 mmol), fosfato de potasio tribásico (380 mg, 1.79 mmol), 1,4-dioxano (6 mL), y agua (2 mL). El recipiente se purgó con N_2 y luego se selló. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 21 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **252a** (208 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 492 (M+1).

Compuesto 253a: Una solución del compuesto **252a** (205 mg, 0.416 mmol) en THF (15 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.38 mL, 4.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 26 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **253a** (178 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 448 (M+1).

Compuesto 254a: El compuesto **253a** (178 mg, 0.398 mmol) en formiato de etilo (24

mL, 298 mmol) se enfrió a 0 °C. Metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.74 mL, 4.00 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto obtenido se disolvió en EtOH (15 mL). HCl ac. 6.0 N (0.66 mL, 3.96 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (41 mg, 0.59 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **254a** (191 mg, cuantitativo) como un cristal y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 473 (M+1).

Compuesto 255a: Una solución de **254a** (190 mg, < 0.398 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (111 mg, 0.804 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se calentó a 55 °C durante 2 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **255a** (157 mg, 83% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 473 (M+1).

T152: Una solución del compuesto **255a** (155 mg, 0.328 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (52 mg, 0.182 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.27 mL, 3.34 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **T152** (117 mg, 76% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 0.8, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 6H), 2.57 (m, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 252b: El compuesto **252b** (sólido blanco, 187 mg, 68% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **251** (250 mg, 0.597 mmol), ácido 4-isopropilfenilborónico (147 mg, 0.896 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (69 mg, 0.060 mmol), fosfato de potasio tribásico (380 mg, 1.79 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL), y agua (2 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **252a**. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 23 h. El compuesto **252b** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60%

EtOAc en hexanos). M/*z* = 458 (M+1).

Compuesto 253b: Una solución del compuesto **252b** (184 mg, 0.402 mmol) en THF (15 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.34 mL, 4.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 27 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **253b** (160 mg, 96% de rendimiento) como un cristal claro y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 414 (M+1).

Compuesto 254b: El compuesto **253b** (160 mg, 0.386 mmol) en formiato de etilo (22 mL, 273 mmol) se enfrió a 0 °C. Metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.71 mL, 3.83 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto obtenido se disolvió en EtOH (15 mL). HCl ac. 6.0 N (0.64 mL, 3.84 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (40 mg, 0.58 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **254b** (175 mg, cuantitativo) como un cristal, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 439 (M+1).

Compuesto 255b: Una solución de **254b** (174 mg, ≤ 0.386 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (109 mg, 0.790 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se calentó a 55 °C durante 2 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **255b** (147 mg, 87% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 439 (M+1).

T153: Una solución del compuesto **255b** (145 mg, 0.331 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (52 mg, 0.182 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.27 mL, 3.34 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **T153** (110 mg, 76% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 437 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (m, 2H), 8.51 (dd, *J* = 0.7, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* =

1.6, 2.5, 8.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 0.8, 4.8, 8.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 2.85 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.56 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 252c: El compuesto **252c** (sólido blanco, 246 mg, 74% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **251** (300 mg, 0.717 mmol), ácido quinolin-4-borónico (186 mg, 1.075 mmol), tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (83 mg, 0.072 mmol), fosfato de potasio tribásico (456 mg, 2.15 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL), y agua (2 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **252a**. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 14 h. El compuesto **252c** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en EtOAc). M/*z* = 467 (M+1).

Compuesto 253c: Una solución del compuesto **252c** (245 mg, 0.525 mmol) en THF (25 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.75 mL, 5.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **253c** (210 mg, 95% de rendimiento) como un cristal, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 423 (M+1).

Compuesto 254c: El compuesto **253c** (210 mg, 0.497 mmol) en formiato de etilo (28 mL, 348 mmol) se enfrió a 0 °C. Metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.92 mL, 4.97 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto obtenido se disolvió en EtOH (18 mL). HCl ac. 6.0 N (0.83 mL, 4.98 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (52 mg, 0.75 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **254c** (213 mg, 96% de rendimiento) como un cristal amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 448 (M+1).

Compuesto 255c: Una solución de **254c** (212 mg, 0.474 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (131 mg, 0.949 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se calentó a 55 °C durante 4 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 11% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **255c** (182 mg, 86% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 448 (M+1).

T154: Una solución del compuesto **255c** (180 mg, 0.402 mmol) en DMF anhidro (3

mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (63 mg, 0.220 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.33 mL, 4.08 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **T154** (104 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 446 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 1.5, 4.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 0.8, 2.6 Hz, 1H), 8.23 (ddd, *J* = 0.7, 1.5, 8.4 Hz, 1H), 8.13 (ddd, *J* = 0.6, 1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 1.5, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 1.3, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 1.6, 2.6, 8.1 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.65 (m, 3H), 2.27 (dt, *J* = 2.2, 12.9 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.91 (ddt, *J* = 6.8, 10.6, 13.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 252d: El compuesto **252d** (sólido blanco, 253 mg, 67% de rendimiento) se sintetizó a partir del compuesto **251** (320 mg, 0.764 mmol), ácido 3-bifenilborónico (227 mg, 1.14 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (88 mg, 0.076 mmol), fosfato de potasio tribásico (486 mg, 2.29 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL), y agua (2 mL) usando el mismo procedimiento como se describe para la síntesis del compuesto **252a**. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. El compuesto **252d** se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexanos). M/*z* = 492 (M+1).

Compuesto 253d: Una solución del compuesto **252d** (253 mg, 0.514 mmol) en THF (25 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.71 mL, 5.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **253d** (230 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 448 (M+1).

Compuesto 254d: El compuesto **253d** (230 mg, 0.514 mmol) en formiato de etilo (32 mL, 398 mmol) se enfrió a 0 °C. Metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.95 mL, 5.13 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera; se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto obtenido se disolvió en EtOH (32 mL). HCl ac. 6.0 N (0.86 mL, 5.16 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (54 mg, 0.78 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 17 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$

ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **254d** (254 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 473 (M+1).

Compuesto 255d: Una solución de **254d** (252 mg, < 0.514 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (147 mg, 1.06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **255d** (185 mg, 76% de rendimiento) como un cristal. M/*z* = 473 (M+1).

T155: Una solución del compuesto **255d** (147 mg, 0.311 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (49 mg, 0.171 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego piridina anhidra (0.25 mL, 3.09 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 80% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T155** (117 mg, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 471 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (dd, *J* = 1.5, 4.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 0.8, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (dt, *J* = 0.5, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.33 (m, 2H), 7.23 (ddd, *J* = 1.2, 1.8, 7.8 Hz, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 256: A una solución del compuesto **173** (1.5 g, 5.94 mmol) en benceno (50 mL) se añadieron 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (0.72 g, 7.41 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (0.11 g, 0.59 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 4 días con Trampa Dean Stark para remoción de agua, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **256** (1.0 g, 51% de rendimiento) as a sólido marrón. M/*z* = 332 (M+1).

Compuesto 257a: Una mezcla del compuesto **256** (0.23 g, 0.69 mmol) en EtOH absoluto (5 mL) se trató con 4-isopropilbenzaldehído (0.21 g, 1.42 mmol) y acetato de amonio (0.54 g, 7.01 mmol) secuencialmente. La solución se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. Lo filtrado y lavado combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el

compuesto **257a** (283 mg, 88% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 461 (M+1).

Compuesto 258a: El compuesto **257a** (0.278 g, 0.60 mmol) se recuperó en THF (15 mL). HCl ac. 3 N (9 mL, 27 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **258a** (0.27 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 417 (M+1).

Compuesto 259a: El compuesto **258a** (0.269 g, ≤ 0.60 mmol) se mezcló con formiato de etilo (15 mL, 186 mmol) y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.46 g, 2.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató con KH_2PO_4 ac. sat. para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **259a** (0.295 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido anaranjado. M/*z* = 445 (M+1).

Compuesto 260a: Una mezcla del compuesto **259a** (0.295 g, ≤ 0.60 mmol) en EtOH (15 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (91 mg, 1.31 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **260a** (0.223 g, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 442 (M+1).

Compuesto 261a: Una mezcla del compuesto **260a** (0.223 g, 0.50 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.279 g, 2.02 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **261a** (0.168 g, 75%) como un sólido amarillo. M/*z* = 442 (M+1).

T156: Una solución del compuesto **261a** (0.166 g, 0.38 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (54 mg, 0.19 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T156** (85 mg, 51% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* =

440 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.88 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.53 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.80 (ddt, *J* = 7.4, 10.2, 13.3 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 257b: Una mezcla del compuesto **256** (0.25 g, 0.75 mmol) en EtOH absoluto (10 mL) se trató con 3-clorobenzaldehído (0.21 g, 1.49 mmol) y acetato de amonio (0.58 g, 7.52 mmol) secuencialmente. La solución se agitó a 60 °C durante la noche; se enfrió a temperatura ambiente; y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. Lo filtrado y lavado combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **257b** (330 mg, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 453 (M+1).

Compuesto 258b: El compuesto **257b** (0.33 g, 0.73 mmol) se recuperó en THF (15 mL). HCl ac. 3 N (9 mL, 27 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto **258b** (0.29 g, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 409 (M+1).

Compuesto 259b: El compuesto **258b** (0.291 g, 0.71 mmol) se mezcló con formiato de etilo (15 mL, 186 mmol), y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.51 g, 2.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se trató con KH_2PO_4 ac. sat. para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$; se filtró y se concentró para producir el compuesto **259b** (0.291 g, 94% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 437 (M+1).

Compuesto 260b: Una mezcla del compuesto **259b** (0.291 g, 0.67 mmol) en EtOH (15 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0.102 g, 1.47 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **260b** (0.171 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 434 (M+1).

Compuesto 261b: Una mezcla del compuesto **260b** (0.171 g, 0.39 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.22 g, 1.59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **261b** (0.183 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 434 (M+1).

T157: Una solución del compuesto **261b** (0.182 g, 0.42 mmol) en DMF anhidro (4

mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (60 mg, 0.21 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.40 mL, 4.95 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T157** (120 mg, 66% de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 432 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 257c: Una mezcla del compuesto **256** (0.25 g, 0.75 mmol) en EtOH absoluto (10 mL) se trató con 3,4-diclorobenzaldehído (0.26 g, 1.49 mmol) y acetato de amonio (0.58 g, 7.52 mmol) secuencialmente. La solución se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. Lo filtrado y lavado combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **257c** (283 mg, 77% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 487 (M+1).

Compuesto 258c: El compuesto **257c** (0.282 g, 0.58 mmol) se recuperó en THF (10 mL). HCl ac. 3 N (6 mL, 18 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **258c** (0.25 g, 97% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 443 (M+1).

Compuesto 259c: El compuesto **258c** (0.22 g, 0.50 mmol) se mezcló con formiato de etilo (15 mL, 186 mmol), y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.35 g, 1.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató con KH_2PO_4 ac. sat. para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **259c** (0.229 g, 98% de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 471 (M+1).

Compuesto 260c: Una mezcla del compuesto **259c** (0.229 g, 0.49 mmol) en EtOH (15 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (75 mg, 1.08 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **260c** (0.192 g, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z*

= 468 (M+1).

Compuesto 261c: Una mezcla del compuesto **260c** (0.192 g, 0.41 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.23 g, 1.67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **261c** (0.182 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 468 (M+1).

T158: Una solución del compuesto **261c** (0.182 g, 0.39 mmol) en DMF anhidro (4 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (60 mg, 0.21 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.40 mL, 4.95 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T158** (0.118 g, 65% de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 466 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (ddt, *J* = 7.3, 10.2, 13.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 257d: Una mezcla del compuesto **256** (0.225 g, 0.68 mmol) en EtOH absoluto (10 mL) se trató con 3-(piridin-4-il) benzaldehído (0.25 g, 1.36 mmol) y acetato de amonio (0.52 g, 6.75 mmol) secuencialmente. La solución se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. Lo filtrado y lavado combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **257d** (300 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 496 (M+1).

Compuesto 258d: El compuesto **257d** (0.30 g, 0.61 mmol) se recuperó en THF (15 mL). HCl ac. 3 N (9 mL, 27 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **258d** (0.30 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. M/*z* = 452 (M+1).

Compuesto 259d: El compuesto **258d** (0.30 g, ≤ 0.61 mmol) se mezcló con formiato de etilo (15 mL, 186 mmol), y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.55 g, 3.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató

con KH_2PO_4 ac. sat. para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **259d** (0.32 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 480 (M+1).

Compuesto 260d: Una mezcla del compuesto **259d** (0.32 g, ≤ 0.61 mmol) en EtOH (15 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0.12 g, 1.72 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **260d** (0.148 g, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 477 (M+1).

Compuesto 261d: Una mezcla del compuesto **260d** (0.148 g, 0.31 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.17 g, 1.23 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **261d** (0.148 g, 100% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 477 (M+1).

T159: Una solución del compuesto **261d** (0.148 g, 0.31 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (44 mg, 0.15 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.40 mL, 4.95 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **T159** (48 mg, 33% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 475 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (m, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.48 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 262: Una mezcla del compuesto **256** (0.25 g, 0.75 mmol) en EtOH absoluto (5 mL) se trató con formaldehído (37 % en peso en agua, 0.122 g, 1.50 mmol) y acetato de amonio (0.58 g, 7.52 mmol) secuencialmente. La solución se agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc. Lo filtrado y lavado combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **262** (200 mg, 78% de rendimiento) como un aceite viscoso. M/*z* = 343 (M+1).

Compuesto 263: El compuesto **262** (200 mg, 0.58 mmol) se disolvió en acetonitrilo

(18 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de *N*-bromosuccinimida (0.108 g, 0.61 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se añadió. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **263** (0.26 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido color canela. M/*z* = 421/423 (M+1).

Compuesto 264: Un recipiente de reacción se cargó con compuesto **263** (0.26 g, ≤ 0.58 mmol) y dimetoxietano (20 mL). Ácido (2-morfolinopiridin-4-il)borónico (0.16 g, 0.77 mmol), carbonato de potasio (0.25 g, 1.81 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.15 g, 0.13 mmol), y agua (5 mL) se añadieron. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **264** (0.196 g, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 505 (M+1).

Compuesto 265: El compuesto **264** (0.194 g, 0.38 mmol) se recuperó en THF (8 mL). HCl ac. 3 N (5 mL, 15 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ ac. sat. a pH 7. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **265** (0.179 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. M/*z* = 461 (M+1).

Compuesto 266: El compuesto **265** (0.177 g, 0.38 mmol) se mezcló con formiato de etilo (12 mL, 149 mmol) y se trató con metóxido de sodio (30 % en peso en MeOH, 0.28 g, 1.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató con KH_2PO_4 ac. sat. para ajustar el pH a 5. La mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **266** (0.185 g, 99% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 489 (M+1).

Compuesto 267: Una mezcla del compuesto **266** (0.185 g, 0.38 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0.12 g, 1.73 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **267** (0.140 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 486

(M+1).

Compuesto 268: Una mezcla del compuesto **267** (0.138 g, 0.28 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.16 g, 1.16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **268** (0.135 g, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 486 (M+1).

T160: Una solución del compuesto **268** (0.132 g, 0.27 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (39 mg, 0.14 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina anhidra (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **T160** (58 mg, 45% de rendimiento) como un sólido beige. M/*z* = 484 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 0.8, 5.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.3, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.52 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Compuesto 269a: Una mezcla del compuesto **173** (100 mg, 0.396 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 45 °C, y ciclopropilamina (45 mg, 0.79 mmol) se añadió. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 19 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269a** (96 mg, 83% de rendimiento) como un aceite amarillo viscoso. M/*z* = 292 (M+1).

Compuesto 270a: Una solución del compuesto **269a** (93 mg, 0.319 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con 4-isopropilbenzaldehído (95 mg, 0.641 mmol) y acetato de amonio (246 mg, 3.19 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **270a** (147 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal blanco. M/*z* = 421 (M+1).

Compuesto 271a: Una solución del compuesto **270a** (143 mg, < 0.319 mmol) en THF (10 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.13 mL, 3.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se

concentró para producir el compuesto **271a** (123 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal claro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 377 (M+1).

Compuesto 272a: Una solución del compuesto **271a** (122 mg, < 0.319 mmol) en formiato de etilo (15 mL, 186 mmol) a 0 °C se trató con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.60 mL, 3.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se disolvió en EtOH (15 mL) y se trató con HCl ac. 6.0 N (0.54 mL, 3.24 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (34 mg, 0.49 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272a** (118 mg, 92% de rendimiento) como un cristal, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 402 (M+1).

Compuesto 273a: Una solución del compuesto **272a** (117 mg, 0.291 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (81 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 h y luego se calentó 50 °C durante 3 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **273a** (78 mg, 67% de rendimiento) como un cristal claro. *m/z* = 402 (M+1).

T161: Una solución de **273a** (77 mg, 0.19 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (30 mg, 0.10 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se trató con piridina anhidra (0.15 mL, 1.86 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T161** (60 mg, 79% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 400 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 3.21 (tt, *J* = 3.9, 7.0 Hz, 1H), 2.95 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 1.2, 6.2, 16.5 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.82 (tdd, *J* = 6.3, 12.8, 19.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.58 (m, 1H).

Compuesto 269b: Un recipiente de presión se cargó con compuesto **173** (500 mg,

1.98 mmol), isopropilamina (0.32 mL, 3.72 mmol) y tolueno (10 mL). El recipiente se selló, y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se removió *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269b** (464 mg, 80% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo que se solidificó tras reposo. M/*z* = 294 (M+1).

Compuesto 270b: Una solución del compuesto **269b** (342 mg, 1.16 mmol) en EtOH (30 mL) se trató con 4-isopropilbenzaldehído (345 mg, 2.33 mmol) y acetato de amonio (894 mg, 11.60 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h y se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **270b** (142 mg, 29% de rendimiento) as a light cristal amarillo. M/*z* = 423 (M+1).

Compuesto 271b: Una solución del compuesto **270b** (214 mg, 0.506 mmol) en THF (20 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.69 mL, 5.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271b** (176 mg, 92%) como un sólido y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 379 (M+1).

Compuesto 272b: Una solución del compuesto **271b** (176 mg, 0.465 mmol) en formiato de etilo (20 mL, 249 mmol) a 0 °C se trató con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.86 mL, 4.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El producto crudo se disolvió en EtOH (20 mL) y se trató con HCl ac. 6.0 N (0.78 mL, 4.68 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (48 mg, 0.69 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera; se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272b** (192 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 404 (M+1).

Compuesto 273b: Una solución del compuesto **272b** (191 mg, 0.473 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (131 mg, 0.946 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5.5 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **273b** (113 mg, 59% de rendimiento) como un cristal blanco. *m/z* = 404 (M+1).

T162: Una solución del compuesto **273b** (112 mg, 0.277 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (43.6 mg, 0.153 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego se trató con piridina anhidra (0.22 mL, 2.72 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T162** (86 mg, 77% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M*/z* = 402 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.57 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.82 (ddd, *J* = 6.4, 11.1, 15.9 Hz, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.84 (ddt, *J* = 6.2, 11.1, 13.1 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269c: En un vial sellable, una solución del compuesto **173** (0.36 g, 1.43 mmol) y metilamina (40 % en peso en agua, 0.23 g, 2.96 mmol) en benceno (10 mL) se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 6 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269c** (0.29 g, 76% de rendimiento) como un aceite amarillo. M*/z* = 266 (M+1).

Compuesto 270c: En un vial sellable, una solución del compuesto **269c** (0.29 g, 1.09 mmol) y 4-isopropilbenzaldehído (0.33 g, 2.23 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con acetato de amonio (0.84 g, 10.90 mmol). La mezcla se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **270c** (0.40 g, 93% de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo claro. *m/z* = 395 (M+1).

Compuesto 271c: Una solución del compuesto **270c** (0.40 g, 1.01 mmol) y HCl ac. 3 N (3.4 mL, 10.2 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la

noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271c** (0.33 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanquecino. *m/z* = 351 (M+1).

Compuesto 272c: Una solución del compuesto **271c** (0.33 g, 0.94 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 0.90 mL, 4.80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272c** (0.35 g, 98% de rendimiento) como un sólido color canela. M*/z* = 379 (M+1).

Compuesto 273c: Una solución del compuesto **272c** (0.35 g, 0.92 mmol) y ácido acético (0.53 mL, 9.26 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (96 mg, 1.38 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **273c** (0.33 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. M*/z* = 376 (M+1).

Compuesto 274c: Una solución del compuesto **273c** (0.33 g, 0.88 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (0.61 g, 4.42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL); se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **274c** (0.23 g, 70% de rendimiento) como sólido espumoso amarillo claro. M*/z* = 376 (M+1).

T163: A una solución agitada del compuesto **274c** (0.23 g, 0.61 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (96 mg, 0.34 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.50 mL, 6.18 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T163** (130 mg, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo-anaranjado. M*/z* = 374 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.65 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31

(d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269d: En un vial sellable, una solución del compuesto **173** (0.35 g, 1.39 mmol) y 2-metoxietilamina (0.21 g, 2.80 mmol) en benceno (10 mL) se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269d** (0.30 g, 70% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. M/*z* = 310 (M+1).

Compuesto 270d: En un vial sellable, una solución del compuesto **269d** (0.30 g, 0.97 mmol) y 4-isopropilbenzaldehído (0.29 g, 1.96 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con acetato de amonio (0.75 g, 9.73 mmol). La mezcla se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% a 100% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **270d** (0.32 g, 75% de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo claro. M/*z* = 439 (M+1).

Compuesto 271d: Una solución del compuesto **270d** (0.32 g, 0.73 mmol) y HCl ac. 3 N (2.4 mL, 7.2 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271d** (0.27 g, 94% de rendimiento) como un sólido color canela. *m/z* = 395 (M+1).

Compuesto 272d: Una solución del compuesto **271d** (0.27 g, 0.68 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 0.64 mL, 3.41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272d** (0.31 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo oscuro-marrón. M/*z* = 423 (M+1).

Compuesto 273d: Una solución del compuesto **272d** (0.31 g, ≤ 0.68 mmol) y ácido acético (0.40 mL, 6.99 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (71 mg, 1.02 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró

para producir el compuesto **273d** (0.23 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo-marrón. M/*z* = 420 (M+1).

Compuesto 274d: Una solución del compuesto **273d** (0.23 g, 0.55 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (0.38 g, 2.75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **274d** (0.13 g, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 420 (M+1).

T164: A una solución agitada del compuesto **274d** (0.13 g, 0.31 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (53 mg, 0.18 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.25 mL, 3.09 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T164** (100 mg, 77% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 418 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.11 (td, *J* = 5.8, 14.8 Hz, 1H), 3.98 (td, *J* = 5.8, 14.8 Hz, 1H), 3.53 (dt, *J* = 2.5, 5.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.95 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.57 (qd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269e: En un vial sellable, una solución del compuesto **173** (0.71 g, 2.81 mmol) y 2-(benciloxi)-1-etaneamina (0.85 g, 5.62 mmol) en benceno (20 mL) se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269e** (0.91 g, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. M/*z* = 386 (M+1).

Compuesto 270e: En un vial sellable, una solución del compuesto **269e** (0.91 g, 2.36 mmol) y 4-isopropilbenzaldehído (0.70 g, 4.72 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con acetato de amonio (1.82 g, 23.61 mmol). La mezcla se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo

con EtOAc) para producir el compuesto **270e** (1.10 g, 91% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. *m/z* = 515 (M+1).

Compuesto 271e: Una solución del compuesto **270e** (1.10 g, 2.14 mmol) y HCl ac. 3 N (7.1 mL, 21.3 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271e** (0.93 g, 92% de rendimiento) como aceite amarillo-marrón. M/*z* = 471(M+1).

Compuesto 272e: Una solución del compuesto **271e** (0.34 g, 0.72 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 0.68 mL, 3.62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272e** (0.34 g, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 499 (M+1).

Compuesto 273e: Una solución del compuesto **272e** (0.34 g, 0.68 mmol) y ácido acético (0.40 mL, 6.99 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (71 mg, 1.02 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **273e** (0.32 g, 95% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 496 (M+1).

Compuesto 274e: Una solución del compuesto **273e** (0.32 g, 0.64 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (0.45 g, 3.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **274e** (0.21 g, 65% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 496 (M+1).

T165: A una solución agitada del compuesto **274e** (0.21 g, 0.42 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (73 mg, 0.26 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.34 mL, 4.20 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró.

El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T165** (120 mg, 57% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 494 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (td, *J* = 5.8, 14.8 Hz, 1H), 4.01 (td, *J* = 5.6, 14.7 Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.94 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.78 (qd, *J* = 6.5, 12.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269f: En un vial sellable, una solución del compuesto **173** (1.01 g, 4.00 mmol) y bencilamina (0.86 g, 8.02 mmol) en benceno (20 mL) se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 80 °C durante 4 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269f** (1.10 g, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 342 (M+1).

Compuesto 270f: Una solución del compuesto **269f** (1.10 g, 3.22 mmol) y 4-isopropilbenzaldehído (0.95 g, 6.41 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con acetato de amonio (2.48 g, 32.17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **270f** (1.54 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino. M/*z* = 471 (M+1).

Compuesto 271f: Una solución del compuesto **270f** (1.54 g, ≤ 3.22 mmol) y HCl ac. 3 N (5.5 mL, 16.5 mmol) en MeOH (25 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271f** (1.23 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 427 (M+1).

Compuesto 272f: Una solución del compuesto **271f** (0.50 g, 1.17 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 1.10 mL, 5.86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272f** (0.61 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo. M/*z* = 455 (M+1).

Compuesto 273f: Una solución del compuesto **272f** (0.61 g, ≤ 1.17 mmol) y ácido

acético (0.70 mL, 12.23 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0.13 g, 1.87 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **273f** (0.51 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 452 (M+1).

Compuesto 274f: Una solución del compuesto **273f** (0.51 g, 1.13 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (0.78 g, 5.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **274f** (0.53 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 452 (M+1).

T166: A una solución agitada del compuesto **274f** (0.15 g, 0.33 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (57 mg, 0.20 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.27 mL, 3.33 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T166** (69 mg, 46% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 450 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 5.19 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.91 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 6.6, 11.0, 16.2 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.77 (ddt, *J* = 6.5, 11.0, 12.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269g: Una solución del compuesto **173** (0.31 g, 1.23 mmol), y 4-fluorobencilamina (0.31 g, 2.48 mmol) en benceno (10 mL) se sometió a reflujo bajo N_2 durante la noche. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269g** (0.36 g, 82% de rendimiento) como un aceite amarillo viscoso. M/*z* = 360 (M+1).

Compuesto 270g: Una solución del compuesto **269g** (0.36 g, 1.00 mmol) y 4-isopropilbenzaldehído (0.30 g, 2.02 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con acetato de amonio (0.78 g, 10.12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró.

El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **270g** (0.45 g, 92% de rendimiento) como un sólido blanquecino. *m/z* = 489 (M+1).

Compuesto 271g: Una solución del compuesto **270g** (0.45 g, 0.92 mmol) y HCl ac. 3 N (3.1 mL, 9.3 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271g** (0.37 g, 90% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M*/z* = 445 (M+1).

Compuesto 272g: Una solución del compuesto **271g** (0.37 g, 0.83 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 0.80 mL, 4.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272g** (0.37 g, 94% de rendimiento) como un sólido amarillo. M*/z* = 473 (M+1).

Compuesto 273g: Una solución del compuesto **272g** (0.37 g, 0.78 mmol) y ácido acético (0.45 mL, 7.86 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (81 mg, 1.16 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **273g** (0.35 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M*/z* = 470 (M+1).

Compuesto 274g: Una solución del compuesto **273g** (0.35 g, 0.74 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.52 g, 3.76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **274g** (0.27 g, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M*/z* = 470 (M+1).

T167: A una solución agitada del compuesto **274g** (0.27 g, 0.57 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (90 mg, 0.31 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C

durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.46 mL, 5.69 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T167** (0.14 g, 52% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 468 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.16 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.92 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 6.6, 11.0, 16.2 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.78 (tdd, *J* = 6.3, 12.9, 19.2 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269h: Una solución del compuesto **173** (0.30 g, 1.19 mmol), y 2-fluorobencilamina (0.30 g, 2.40 mmol) en benceno (10 mL) se sometió a reflujo bajo N_2 durante la noche. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269h** (0.31 g, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 360 (M+1).

Compuesto 270h: Una solución del compuesto **269h** (0.31 g, 0.86 mmol) y 4-isopropilbenzaldehído (0.26 g, 1.75 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con acetato de amonio (0.67 g, 8.69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **270h** (0.42 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanquecino. *m/z* = 489 (M+1).

Compuesto 271h: Una solución del compuesto **270h** (0.42 g, 0.86 mmol) y HCl ac. 3 N (2.9 mL, 8.7 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271h** (0.36 g, 94% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 445 (M+1).

Compuesto 272h: Una solución del compuesto **271h** (0.36 g, 0.81 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 0.76 mL, 4.05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico

se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272h** (0.37 g, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 473 (M+1).

Compuesto 273h: Una solución del compuesto **272h** (0.37 g, 0.78 mmol) y ácido acético (0.45 mL, 7.86 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (81 mg, 1.16 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **273h** (0.35 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 470 (M+1).

Compuesto 274h: Una solución del compuesto **273h** (0.35 g, 0.74 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.51 g, 3.69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **274h** (0.22 g, 63% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 470 (M+1).

T168: A una solución agitada del compuesto **274h** (0.22 g, 0.47 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (74 mg, 0.26 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.38 mL, 4.70 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T168** (85 mg, 39% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 468 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.71 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.92 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.39 (ddd, *J* = 6.7, 11.0, 16.8 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269i: Una solución del compuesto **173** (0.30 g, 1.19 mmol), y 4-clorobencilamina (0.34 g, 2.40 mmol) en benceno (10 mL) se sometió a reflujo bajo N_2 durante la noche. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **269i** (0.36 g, 80% de

rendimiento) como un aceite amarillo. M/*z* = 376 (M+1).

Compuesto 270i: Una solución del compuesto **269i** (0.36 g, 0.96 mmol) y 4-isopropilbenzaldehído (0.28 g, 1.89 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con acetato de amonio (0.74 g, 9.60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **270i** (0.43 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanquecino. *m/z* = 505 (M+1).

Compuesto 271i: Una solución del compuesto **270i** (0.43 g, 0.85 mmol) y HCl ac. 3 N (2.9 mL, 8.7 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271i** (0.36 g, 92% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 461 (M+1).

Compuesto 272i: Una solución del compuesto **271i** (0.36 g, 0.78 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 0.73 mL, 3.89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272i** (0.37 g, 97% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 489 (M+1).

Compuesto 273i: Una solución del compuesto **272i** (0.37 g, 0.76 mmol) y ácido acético (0.45 mL, 7.86 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (80 mg, 1.16 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **273i** (0.37 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo. M/*z* = 486 (M+1).

Compuesto 274i: Una solución del compuesto **273i** (0.37 g, 0.76 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.53 g, 3.84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **274i** (0.26 g, 70% de rendimiento) como

un sólido amarillo claro. M/*z* = 486 (M+1).

T169: A una solución agitada del compuesto **274i** (0.26 g, 0.53 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (84 mg, 0.29 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.43 mL, 5.32 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 30% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T169** (0.12 g, 46% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 484 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.16 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.92 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.37 (ddd, *J* = 6.6, 10.9, 16.5 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269j: Una mezcla del compuesto **173** (225 mg, 0.892 mmol), 2-(aminometil) piridina (0.18 mL, 1.75 mmol), y una cantidad catalítica de monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico en tolueno anhidro (3 mL) se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 150 °C durante 1 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **269j** (222 mg, 73% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo. M/*z* = 343 (M+1).

Compuesto 270j: Una solución del compuesto **269j** (221 mg, 0.645 mmol) en EtOH (10 mL) se trató con 4-isopropilbenzaldehído (191 mg, 1.29 mmol) y acetato de amonio (497 mg, 6.45 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **270j** (273 mg, 90% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 472 (M+1).

Compuesto 271j: Una solución del compuesto **270j** (321 mg, 0.681 mmol) en THF (30 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (2.27 mL, 6.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271j** (310 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 428 (M+1).

Compuesto 273j: Una solución del compuesto **271j** (309 mg, ≤ 0.681 mmol) en formiato de etilo (30 mL, 373 mmol) a 0 °C se trató con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 1.33

mL, 7.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272j**. El compuesto **272j** se disolvió en EtOH (30 mL) y se trató con HCl ac. 6.0 N (1.20 mL, 7.20 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (75 mg, 1.08 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **273j** (374 mg, rendimiento cuantitativo) as a aceite viscoso marrón, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 453 (M+1).

Compuesto 274j: Una solución del compuesto **273j** (373 mg, 0.824 mmol) en MeOH (30 mL) se trató con carbonato de potasio (228 mg, 1.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **274j** (200 mg, 54% de rendimiento) as a light cristal amarillo. *m/z* = 453 (M+1).

T170: Una solución de **274j** (200 mg, 0.441 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (65 mg, 0.23 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y luego se trató con piridina anhidra (0.36 mL, 4.45 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc), seguido de una segunda cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 0% a 2% MeOH en CH_2Cl_2) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por TLC preparativa (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T170** (26 mg, 13% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 451 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.60 (ddd, *J* = 0.9, 1.8, 4.9 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.80 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.91 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 269k: Una mezcla del compuesto **173** (225 mg, 0.892 mmol), 4-(aminometil)piridina (0.18 mL, 1.75 mmol), y una cantidad catalítica de monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico en tolueno anhidro (3 mL) se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 150

°C durante 1 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **269k** (311 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite viscoso amarillo. M/*z* = 343 (M+1).

Compuesto 270k: Una solución del compuesto **269k** (311 mg, ≤ 0.892 mmol) en EtOH (15 mL) se trató con 4-isopropilbenzaldehído (269 mg, 1.82 mmol) y acetato de amonio (700 mg, 9.08 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h y luego se calentó a 50 °C durante 22 h. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **270k** (171 mg, 41% de rendimiento) como un cristal claro. M/*z* = 472 (M+1).

Compuesto 271k: Una solución del compuesto **270k** (221 mg, 0.468 mmol) en THF (20 mL) se trató con HCl ac. 3.0 N (1.56 mL, 4.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **271k** (215 mg, rendimiento cuantitativo) como un cristal amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 428 (M+1).

Compuesto 273k: Una solución del compuesto **271k** (215 mg, ≤ 0.468 mmol) en formiato de etilo (25 mL, 311 mmol) a 0 °C se trató con metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.93 mL, 5.02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **272k**. El compuesto **272k** se disolvió en EtOH (20 mL) y se trató con HCl ac. 6.0 N (1.19 mL, 7.14 mmol), y clorhidrato de hidroxilamina (52 mg, 0.75 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 22 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre EtOAc y $NaHCO_3$ ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **273k** (142 mg, 67% de rendimiento) como un cristal amarillo. M/*z* = 453 (M+1).

Compuesto 274k: Una solución del compuesto **273k** (141 mg, 0.311 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (86 mg, 0.623 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se calentó a 50 °C durante 6 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **274k** (102 mg, 72% de rendimiento) como un cristal amarillo. *m/z* = 453 (M+1).

T171: Una solución de **274k** (101 mg, 0.223 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (35 mg, 0.122 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se trató con piridina anhidra (0.18 mL, 2.23 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat.. La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en CH_2Cl_2) para producir el compuesto **T171** (57 mg, 57% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M*/z* = 451 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.17 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz), 5.07 (d, 1H, *J* = 17.5 Hz), 2.91 (m, 1H), 2.57 (dq, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 275: Una mezcla del compuesto **271e** (0.59 g, 1.25 mmol) y Pd/C al 10% (0.5 g) en EtOH (25 mL) se hidrogenó (presión de balón) a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para producir el compuesto **275** (0.38 g, 80% de rendimiento) como sólido color canela. M*/z* = 381 (M+1).

Compuesto 276: Una solución del compuesto **275** (0.38 g, 1.00 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 0.94 mL, 5.01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **276** (0.37 g, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. M*/z* = 409 (M+1).

Compuesto 277: Una solución del compuesto **276** (0.37 g, 0.91 mmol) y ácido acético (0.52 mL, 9.08 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (94 mg, 1.35 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **277** (0.34 g, 93% de rendimiento) como un sólido color canela. M*/z* = 406 (M+1).

Compuesto 278: Una solución del compuesto **277** (0.34 g, 0.83 mmol) en MeOH (10 mL) se trató con carbonato de potasio (0.54 g, 3.91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **278** (0.16 g, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 406 (M+1).

T172: A una solución agitada del compuesto **278** (0.16 g, 0.39 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (68 mg, 0.24 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.32 mL, 3.96 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 75% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T172** (85 mg, 53% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 404 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.13 (td, *J* = 5.9, 14.7 Hz, 1H), 3.99 (td, *J* = 5.7, 14.6 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 2.95 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.57 (qd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.84 (qd, *J* = 6.3, 17.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 279: Una solución del compuesto **270f** (0.22 g, 0.47 mmol) en EtOAc (20 mL) se trató con Pd/C al 10% (0.20 g). La mezcla se hidrogenó (presión de balón) a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró para producir el compuesto **279** (0.18 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino. M/*z* = 381 (M+1).

Compuesto 280: Una solución del compuesto **279** (0.44 g, 1.16 mmol) y HCl ac. 3 N (3.9 mL, 11.7 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre 10% NH_4OH ac. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **280** (0.39 g, 100% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 337 (M+1).

Compuesto 281: Una solución del compuesto **280** (0.43 g, 1.28 mmol) en formiato de etilo (10 mL, 124 mmol) se trató con metóxido de sodio (30 % en peso de solución en MeOH, 1.20 mL, 6.46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **281** (0.36 g, 77% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 365 (M+1).

Compuesto 282: Una solución del compuesto **281** (0.36 g, 0.99 mmol) y ácido

acético (0.57 mL, 9.96 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (0.14 g, 2.01 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h, se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **282** (0.31 g, 86% de rendimiento) como un sólido amarillo. M/*z* = 362 (M+1).

Compuesto 283: Una solución del compuesto **282** (0.31 g, 0.86 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (0.60 g, 4.34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **283** (0.19 g, 61% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 362 (M+1).

T173: A una solución agitada del compuesto **283** (0.19 g, 0.52 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (83 mg, 0.29 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.42 mL, 5.19 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2.5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T173** (79 mg, 42% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 360 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (bs, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.57 (dq, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

T174: Una mezcla del compuesto **T173** (48 mg, 0.13 mmol) y acetato de sodio (55 mg, 0.67 mmol) en anhídrido acético (2 mL, 21.16 mmol) se agitó a 100 °C bajo N_2 durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T174** (26 mg, 48% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 402 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (ddd, *J* = 6.7, 11.1, 17.9 Hz, 1H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Compuesto 285: Una mezcla del compuesto **284** (3.0 g, 17.12 mmol), Boc-hidrazida (2.26 g, 17.10 mmol) y glacial ácido acético (1.95 mL, 34.06 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. Cianoborohidruro de sodio (2.15 g, 34.21 mmol) se añadió. Después de agitación a temperatura ambiente durante 21 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto **285** (4.94 g, 99% de rendimiento) as a clear aceite viscoso que se solidificó tras reposo. M/*z* = 292 (M+1).

Compuesto 286: Una mezcla del compuesto **285** (4.94 g, 16.95 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (5~6 N en isopropanol, 100 mL) se agitó a 45 °C durante 20 h. Tras el enfriamiento, el sólido blanco precipitado se recolectó por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó *in vacua* a 40 °C para producir el compuesto **286** (3.58 g. 80% de rendimiento). M/*z* = 192 (M+1).

Compuestos 287a y 287b: Una solución del compuesto **101** (114 mg, 0.333 mmol) y **286** (152 mg, 0.667 mmol) en n-butanol (5 mL) se calentó a 110 °C durante 43 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **287a y 287b** (~1/1 mezcla, 96 mg, 58% de rendimiento). *m/z* = 497 (M+1).

Compuestos 288a y 288b: Una solución de **287a** y **287b** (93 mg, 0.187 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con carbonato de potasio (52 mg, 0.377 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h seguido de calentamiento a 50 °C durante 4 h. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se dividió entre EtOAc y KH_2PO_4 ac. sat.. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **288a y 288b** (83 mg, 89% de rendimiento) como un cristal amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. M/*z* = 497 (M+1).

T175 (mezcla de compuestos 289a y 289b): Una solución del compuesto **288a y 288b** (83 mg, 0.167 mmol) en tolueno (10 mL) bajo nitrógeno se trató con DDQ (49 mg, 0.217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T175** (mezcla del compuesto **289a y 289b,** 19 mg, 23% de rendimiento) como un sólido anaranjado. **289a/289b**: *m/z* = 495 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Mezcla de regioisómeros en relación 3/1. Isómero mayor: δ 8.15 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 1.9, 7.6 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.11 (ddd, *J* = 1.2, 8.2, 10.6 Hz, 1H), 6.89 (m, 4H), 4.19 (tdd, *J* = 4.1, 7.4, 11.4 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.77 (br d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.63 (m, 5H), 2.29 (dt, *J* = 1.9, 12.5 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8

Hz, 3H).

Compuesto 290: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **44** (0.22 g, 0.46 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (0.10 g, 0.45 mmol), y carbonato de potasio (0.19 g, 1.37 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (1 mL) se desgasificó. [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (34 mg, 0.046 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **290** (0.21 g, 93%) as a light sólido marrón. M/*z* = 490 (M+1).

T176: A una solución agitada del compuesto **290** (0.21 g, 0.43 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (61 mg, 0.21 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.35 mL, 4.33 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T176** (0.12 g, 57% de rendimiento) como un sólido color canela. M/*z* = 488 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.42 (dd, *J* = 5.6, 17.3 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 6.9, 11.7, 18.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.56 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 291: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **154** (0.21 g, 0.44 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (0.14 g, 0.64 mmol) y carbonato de potasio (0.18 g, 1.30 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (1 mL) se desgasificó. [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (31 mg, 0.042 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **291** (0.13 g, 59% de rendimiento) as a sólido marrón. M/*z* = 506 (M+1).

T177: A una solución agitada del compuesto **291** (0.13 g, 0.26 mmol) en DMF

desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (37 mg, 0.13 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego se trató con piridina (0.21 mL, 2.60 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y $CHCl_3$ (25 mL). El extracto orgánico se lavó con salmuera (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T177** (78 mg, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. *m/z* = 504 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.4, 13.9 Hz, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 6.1, 12.2, 18.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 292: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **154** (0.85 g, 1.73 mmol), bis(pinacolato)diboro (0.66 g, 2.60 mmol) y acetato de potasio (0.51 g, 5.20 mmol) en 1,4-dioxano (17 mL) se desgasificó. cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (0.13 g, 0.18 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y NaCl ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto parcialmente purificado **292** (0.98 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo claro. M*/z* = 540 (M+1).

Compuesto 293a: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **292** (0.30 g, 0.56 mmol), 3-bromopiridazina (0.11 g, 0.69 mmol) y K_3PO_4 (0.35 g, 1.65 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (1 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (65 mg, 0.056 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 10% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **293a** (0.13 g, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M*/z* = 492 (M+1).

T178: A una solución agitada del compuesto **293a** (0.13 g, 0.26 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (38 mg, 0.13 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.21 mL, 2.60 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C

durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$). El producto impuro obtenido se trituró con Et_2O. El sólido se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir **T178** (41 mg, 32% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 490 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (dd, *J* = 1.6, 4.9 Hz, 1H), 8.36 (m, 2H), 7.99 (dd, *J* = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.64 (dd, *J* = 4.9, 8.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.56 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.3, 13.9 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 293b: En un vial sellable, una mezcla del compuesto **292** (0.28 g, 0.52 mmol), 3-cloro-5-metilpiridazina (83 mg, 0.64 mmol), y K_3PO_4 (0.33 g, 1.55 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y DMF (1 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg, 0.052 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló. La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 días. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna dos veces (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **293b** (0.12 g, 46% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 506 (M+1).

T179: A una solución agitada del compuesto **293b** (0.12 g, 0.24 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (34 mg, 0.12 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.19 mL, 2.35 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto parcialmente purificado. El producto obtenido se trituró con Et_2O. El sólido se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir **T179** (51 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 504 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 2.95 (ddd, *J* = 1.6, 6.4, 16.0 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (dt, *J* = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.4, 13.8 Hz, 1H), 1.83 (tdd, *J* = 6.3, 12.7, 19.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 295: A una solución agitada del compuesto **294** (1.00 g, 2.35 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) a -10 °C bajo N_2 se añadió por goteo hidruro de diisobutilaluminio (1.2 M en tolueno,

4.9 mL, 5.9 mmol). Después de agitación durante 1 h, la reacción se apagó por adición por goteo de tartrato de sodio y potasio ac. sat. (25 mL). Después de agitación durante otra 1 h, la mezcla fría se trató con KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL). El baño frío se removió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **295** (0.99 g, rendimiento cuantitativo) como un líquido amarillo claro.

Compuesto 296: A una solución agitada del compuesto **295** (0.99 g, ≤ 2.35 mmol) en MeOH (25 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió en una porción borohidruro de sodio (89 mg, 2.35 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **296** (0.99 g, rendimiento cuantitativo) como líquido amarillo. M/*z* = 400 (M+1).

Compuesto 297: Una solución del compuesto **296** (0.99 g, ≤ 2.35 mmol) y trietilamina (0.41 mL, 2.94 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a 0 °C bajo N_2 se trató con cloruro de metansulfonilo (0.33 g, 2.88 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se apagó con KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto **297** (1.03 g, 92% de rendimiento) como un líquido rojo-amarillo. M/*z* = 478 (M+1).

Compuesto 298: Una solución del compuesto **297** (1.03 g, 2.16 mmol) en CH_3CN (20 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 se trató con adición por goteo de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1.0 M en THF, 2.7 mL, 2.7 mmol). Después que se completó la adición, la mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h y luego se enfrió y se concentró. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **298** (0.20 g, 23% de rendimiento) como un líquido amarillo claro. M/*z* = 402 (M+1).

Compuesto 299: En un vial sellable, una solución del compuesto **146** (0.22 g, 0.46 mmol) y compuesto **298** (0.23 g, 0.57 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (53 mg, 0.046 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló y se calentó a 120 °C durante 48 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de

sílice, eluyendo con 5% MeOH en EtOAc) para producir el compuesto **299** (55 mg, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 506 (M+1).

T180: A una solución agitada del compuesto **299** (55 mg, 0.11 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (16 mg, 0.056 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.10 mL, 1.24 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T180** (22 mg, 40% de rendimiento) como sólido amarillo claro. M/*z* = 504 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (br s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.07 (td, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 46.8 Hz, 2H), 3.00 (dd, *J* = 5.9, 16.2 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.58 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (dd, *J* = 6.3, 13.9 Hz, 1H), 1.85 (tdd, *J* = 6.3, 12.7, 19.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 300: En un vial sellable, una solución del compuesto **154** (0.24 g, 0.49 mmol) y compuesto **298** (0.20 g, 0.50 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se desgasificó. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (56 mg, 0.048 mmol) se añadió. La mezcla se desgasificó de nuevo. El vial se selló y se calentó a 120 °C durante 16 h. Después que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto parcialmente purificado, que se purificó de nuevo por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc) para producir el compuesto **300** (71 mg, 28% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 523 (M+1).

T181: A una solución agitada del compuesto **300** (71 mg, 0.14 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0.070 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.11 mL, 1.36 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 2% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **T181** (24 mg, 34% de rendimiento) como sólido amarillo claro. M/*z* = 521 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H),

7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.60 (d, *J* = 46.8 Hz, 2H), 2.95 (dd, *J* = 6.1, 15.9 Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.0, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.4, 13.8 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 6.4, 12.6, 19.2 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 301: En vial sellable, una solución del compuesto **156a** (0.25 g, 0.57 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con hidroxilamina (50 % en peso de solución ac., 0.24 g, 3.63 mmol). La mezcla se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 80 °C bajo N_2 durante 16 h. La mezcla se concentró y se secó bajo vacío para producir el compuesto **301** (0.24 g, 89% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 472 (M+1).

Compuesto 302: Una suspensión del compuesto **301** (0.24 g, 0.51 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se trató con N,N-dimetilacetamida dimetilacetal (90%; 0.23 g, 1.55 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 4 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **302** (0.20 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 496 (M+1).

Compuesto 303: Una mezcla del compuesto **302** (0.20 g, 0.40 mmol) y K_2CO_3 (0.28 g, 2.02 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **303** (0.14 g, 70% de rendimiento) como un sólido blanco. M/*z* = 496 (M+1).

T182: A una solución agitada del compuesto **303** (0.14 g, 0.28 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (40 mg, 0.14 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.23 mL, 2.84 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 50% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **T182** (96 mg, 69% de rendimiento) como un sólido blanquecino. *m/z* = 494 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 2.95 (ddd, *J* = 1.2, 6.0, 15.6 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (qd, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 2.0, 12.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 6.4, 13.8 Hz, 1H), 1.82 (ddd, *J* = 6.4, 12.6, 19.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 304: Una mezcla del compuesto **301** (0.14 g, 0.30 mmol) y K_2CO_3 (0.21 g, 1.52 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La mezcla

se concentró. El residuo se trató con solución de KH_2PO_4 sat. (25 mL). El sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para producir el compuesto **304** (0.12 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 472 (M+1).

Compuesto 305: A una solución agitada del compuesto **304** (0.12 g, 0.25 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (36 mg, 0.13 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.20 mL, 2.47 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 70% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto **305** (64 mg, 53% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 470 (M+1).

T183: Una solución del compuesto **305** (64 mg, 0.14 mmol) en ortoformiato de trimetilo (3 mL, 27.42 mmol) se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 16 h. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre $NaHCO_3$ ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir a sólido amarillo claro. El producto crudo se trituró con Et_2O. El sólido se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto **T183** (31 mg, 46% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 480 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.68 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 2.95 (ddd, *J* = 1.6, 6.4, 16.2 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.56 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.27 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.5, 13.8 Hz, 1H), 1.82 (tdd, *J* = 6.3, 12.6, 19.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Compuesto 306: En vial sellable, una solución del compuesto **156b** (0.25 g, 0.59 mmol) en EtOH (20 mL) se trató con hidroxilamina (50 % en peso de solución ac., 0.12 g, 1.82 mmol). La mezcla se lavó a chorro con N_2. El vial se selló y se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 16 h. La mezcla se concentró y se secó bajo vacío para producir el compuesto **306** (0.28 g, rendimiento cuantitativo) as a sólido gomoso amarillo. M/*z* = 455 (M+1).

Compuesto 307: Una suspensión del compuesto **306** (0.28 g, ≤ 0.59 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se trató con *N*,*N*-dimetilacetamida dimetilacetal (90%; 0.26 g, 1.76 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C bajo N_2 durante 2 h y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **307** (0.28 g, 99% de rendimiento) como un sólido anaranjado. M/*z* = 479 (M+1).

Compuesto 308: Una mezcla del compuesto **307** (0.28 g, 0.58 mmol) y K_2CO_3 (0.41 g, 2.97 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 16 h. La mezcla

se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (50 mL) y EtOAc (50 mL). El extracto orgánico se lavó con NaCl ac. sat. (50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el compuesto **308** (0.18 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. M/*z* = 479 (M+1).

T184: A una solución agitada del compuesto **308** (0.18 g, 0.37 mmol) en DMF desgasificada (4 mL) a 0 °C bajo N_2 se añadió por goteo una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (54 mg, 0.19 mmol) en DMF desgasificada (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y luego piridina (0.30 mL, 3.71 mmol) se añadió. La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h y luego se concentró. El residuo se dividió entre KH_2PO_4 ac. sat. (25 mL) y EtOAc (25 mL). El extracto orgánico se lavó con Solución de NaCl ac. sat. (25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyendo con 5% MeOH en $CHCl_3$) para producir el producto parcialmente purificado. El producto se trituró con Et_2O. El sólido se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto **T184** (77 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanquecino. M/*z* = 477 (M+1); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.07 (td, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 1.4, 6.3, 15.9 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (td, *J* = 6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dt, *J* = 2.1, 12.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 6.4, 13.9 Hz, 1H), 1.84 (tdd, *J* = 6.4, 12.7 Hz, 18.9 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 2: Datos Biológicos

A. Ensayo de Reportero de Luciferasa AREc32

El ensayo de reportero de luciferasa AREc32 permite la evaluación cuantitativa de la actividad endógena del factor de transcripción Nrf2 en células de mamífero cultivadas. Las células AREc32 se derivan de células de carcinoma de mama humano MCF-7 que se transfectaron de manera estable con un constructo reportero que contiene el gen de luciferasa de luciérnaga ubicado cadena abajo de ocho copias de la secuencia del elemento de respuesta antioxidante (ARE) GSTA2 de rata (Wang *et al.*, 2006; Concept Life Sciences Integrated Discovery and Development Services Ltd (CLSIDDS)). El Nrf2 activo se une a las secuencias ARE y aumenta la expresión del gen de luciferasa de luciérnaga. Para evaluar el potencial de activación de Nrf2 de los compuestos de prueba, se colocaron en placas células AREc32 en placas negras de 96 cavidades a una densidad de 20,000 células por cavidad por triplicado en DMEM + FBS al 10% + 0.8 mg/ml de Geneticina y se incubaron a 37°C. con 5% de CO_2 en una atmósfera humidificada. Al día siguiente, las células se trataron con DMSO (vehículo) o compuesto de prueba (rangos de concentración de 0.4 a 200 nM o 3.9 a 2000 nM) durante 19 horas. La actividad de luciferasa se determinó usando el ensayo de

luciferasa ONE-Glo (Promega). La señal de luminiscencia se midió en un lector de microplacas BMG Pherastar. El valor medio de luminiscencia de las cavidades tratadas con el compuesto de prueba se normalizó con el de las cavidades tratadas con DMSO y se representó como una inducción de veces. Los datos se analizaron utilizando GraphPad Prism versión 6.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla California EUA. Para ajustar los datos se utilizó una curva de regresión no lineal con log (agonista) vs. respuesta usando una pendiente variable. Cuando fue aplicable, se estableció un valor umbral máximo de 50 veces superior al DMSO. Los valores de $EC_{2\times}$ se interpolaron a partir de la curva. EC_{2x} corresponde a la concentración de compuesto de prueba requerida para aumentar la actividad de reportero de GST ARE Luciferasa en 2 veces.

B. Ensayo RORγ y Viabilidad Celular

El sistema de ensayo de RORγ se adquirió de Indigo Biosciences. Este ensayo de receptor nuclear utiliza una línea celular humana que ha sido diseñada para expresar una forma híbrida del receptor huérfano gamma (RORγ) relacionado con RAR humano a niveles altos. El dominio de unión al ADN (DBD) *N*-terminal del receptor RORγ nativo se sustituyó por la levadura GAL4-DBD para generar el receptor nuclear híbrido GAL4-RORγ. La línea celular reportera se transfecta con un plásmido que codifica el gen de la luciferasa del escarabajo bajo el control de la secuencia de activación cadena arriba de GAL4 (UAS). GAL4 se une al UAS y aumenta la transcripción de genes objetivo cadena abajo. El híbrido GAL4-RORγ es constitutivamente activo; por lo tanto, la aplicación principal de este sistema de ensayo de reportero es seleccionar compuestos de prueba para cuantificar las actividades de agonistas inversos contra RORγ humano. Debido a que el dominio de unión a ligando (LBD) de RORγ es idéntico al LBD de RORγt, este ensayo es un sustituto preciso para evaluar la actividad de ligandos experimentales contra RORγt. Para evaluar la actividad de agonista inverso RORγ de los compuestos de prueba, las células reporteras se colocaron en placas blancas de 96 cavidades por triplicado y se trataron con DMSO (vehículo) o compuesto de prueba (rangos de concentración de 7.8 a 2000 nM) a 37°C con 5% de CO_2 en una atmósfera humidificada durante 23 horas. Después de esta incubación, se añadió luciferina a las cavidades y se determinó la actividad de luciferasa midiendo la señal de luminiscencia usando un lector de microplacas BMG Pherastar. La viabilidad se determinó usando el ensayo Live Cell Multiplex Assay (Indigo Biosciences). Los valores de las muestras de compuestos de prueba se normalizaron a los de las muestras tratadas con DMSO. Los datos se analizaron utilizando GraphPad Prism versión 6.00 para Windows (GraphPad Software, La Jolla California EUA.). Se aplicó un análisis de regresión no lineal con log (inhibidor) vs. respuesta normalizada utilizando una pendiente variable para ajustar los datos y determinar los valores de IC_{50} para la inhibición de RORγ

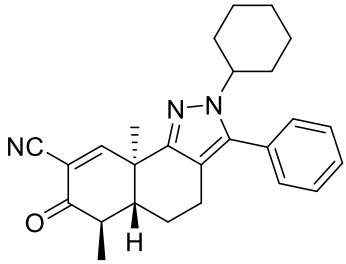
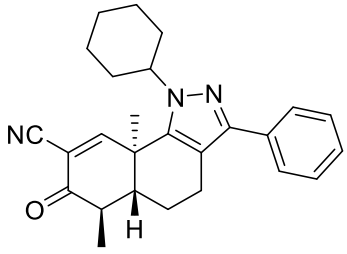
y la viabilidad celular. La inhibición que está estrechamente relacionada con la viabilidad reducida se considera no específica.

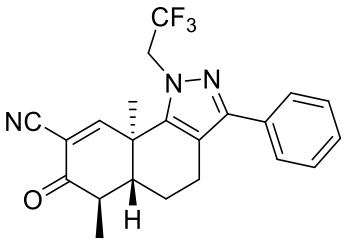
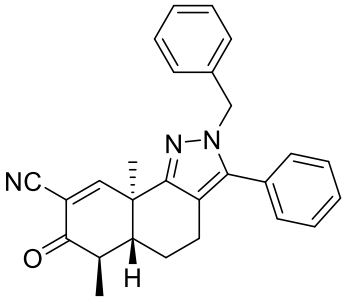
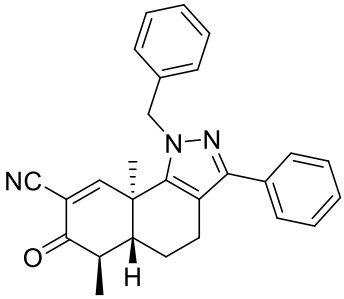
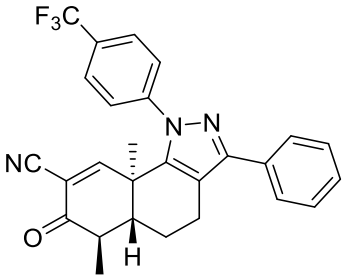
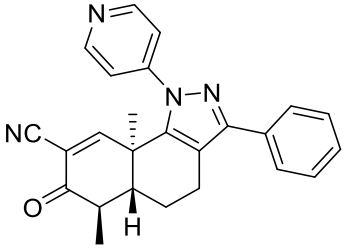
C. Liberación de IL-17 a partir de Células T Humanas Primarias Diferenciadas y Viabilidad Celular

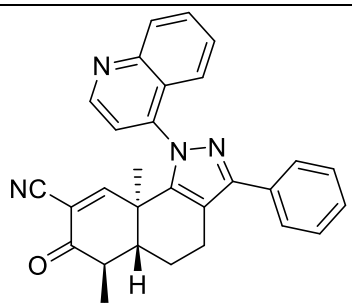
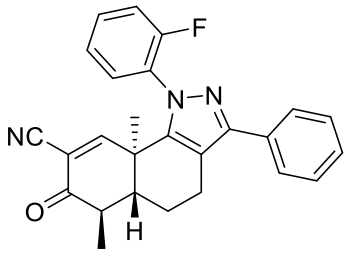
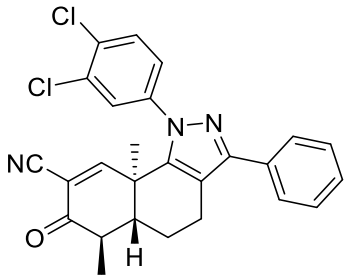
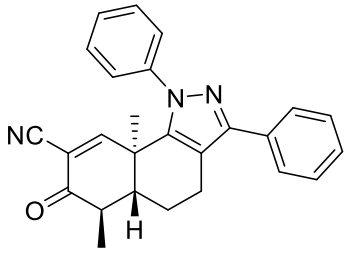
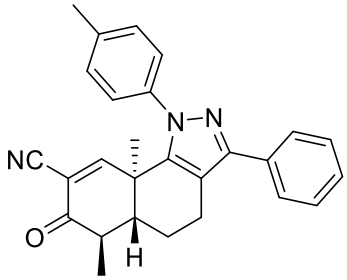
Las células T CD4+ criopreservadas humanas primarias (Lonza) se descongelaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y se sembraron en medio de crecimiento de linfocitos-3 (LGM-3) o medio X-VIVO 20 (Lonza) en placas de cultivo de tejido de 96 cavidades a una densidad de ~2 × 10^5 células por cavidad, y se dejaron recuperar durante aproximadamente 4 horas a 37°C con 5% de CO_2 en una atmósfera humidificada. Después de la etapa de recuperación, se añadió a las células DMSO (vehículo) o compuesto de prueba en dosis que variaban de 2 a 500 nM o de 4 a 1000 nM en una serie de diluciones de tres veces. Se probaron tres cavidades replicadas para cada condición de tratamiento. La concentración final de DMSO en cada cavidad fue 0.1%. Inmediatamente después del tratamiento, las células T CD4+ se activaron mediante la adición de Dynabeads Human T - Activator CD3/CD28 (Life Technologies; relación de perlas a células de 1:2.5) y se diferenciaron en células Th17 mediante la adición de una mezcla de las siguientes citocinas: factor de crecimiento transformante – β (TGF-β, 5 ng/mL), IL-6 (20 ng/mL), IL-23 (20 ng/mL) e IL-1β (10 ng/mL). Las células de control indiferenciadas recibieron solo citocina IL-2 (50 ng/ml). Todas las citocinas recombinantes humanas se adquirieron de R&D Systems. Después de una incubación de 45 horas a 37°C con 5% de CO_2 en una atmósfera humidificada, las placas se centrifugaron durante 3 minutos a 250 × *g*, y la mitad del sobrenadante se transfirió a una nueva placa para ser utilizada en el ensayo de IL-17A (ver más abajo). La viabilidad celular se evaluó en la placa original usando el ensayo CyQuant Direct (Life Technologies). Se añadió reactivo CyQuant (una cantidad igual al 10% del volumen de medio restante) a las cavidades, y las placas se incubaron luego a 37ºC durante 75 min. La fluorescencia se leyó en un espectrofotómetro SpectraMax M2e a longitudes de onda de 480 nm (excitación) y 535 nm (emisión). Los valores de CyQuant de las muestras del compuesto de prueba se normalizaron a los de las muestras tratadas con DMSO. La concentración de IL-17A en el sobrenadante se midió usando el ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) (Cisbio Bioassays) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El ensayo se realizó a temperatura ambiente en placas blancas sólidas de 384 cavidades de bajo volumen (Greiner Bio-One). Las muestras y los estándares (IL-17A recombinante humana diluida en serie (rango de concentración de 0 a 5,000 pg/ml; bioensayos Cisbio) se incubaron con los conjugados de anticuerpos anti-IL - 17A humana (el par de donante y aceptor de HTRF) durante 16 horas y fluorescencia se midió utilizando un lector de microplacas Pherastar *FS* (BMG Labtech) en el modo

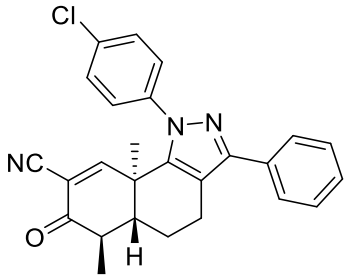
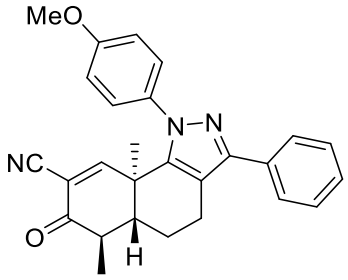
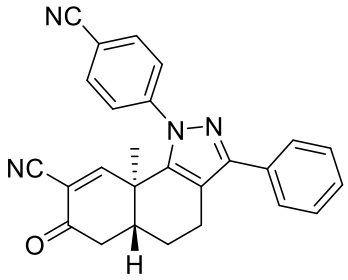
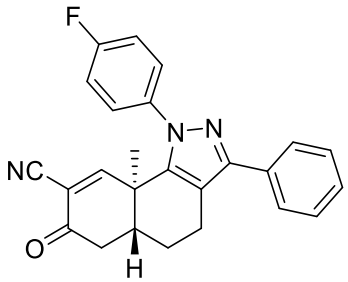
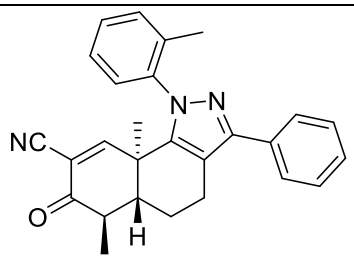
HTRF (excitación a 337 nm y emisión a 665 nm y 620 nm). Los niveles de IL-17A se evaluaron en alícuotas duplicadas de sobrenadante de cada cavidad, lo que resultó en un total de seis lecturas por condición de prueba. Se calculó la relación de señal de 665 nm/620 nm y se determinó la concentración de IL-17A en cada muestra por interpolación de la curva estándar. La cantidad de IL-17A de las muestras tratadas con el compuesto de prueba se normalizó a esa de las muestras tratadas con vehículo, ajustado al 100%. Los datos se analizaron usando GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla California, EUA). Las concentraciones del compuesto de prueba se transformaron tomando el logaritmo de cada concentración utilizada. Los valores de IC_{50} para la reducción mediada por compuestos en los niveles de IL-17A y la viabilidad celular se determinaron mediante análisis de regresión no lineal utilizando el log (inhibidor) frente a la respuesta normalizada con la ecuación de pendiente variable. La inhibición que está estrechamente relacionada con la viabilidad reducida se considera no específica.

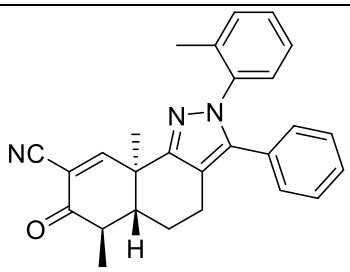
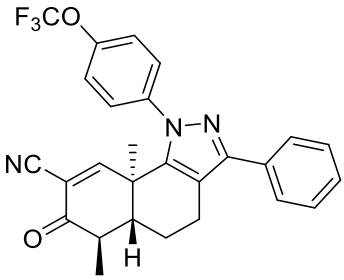
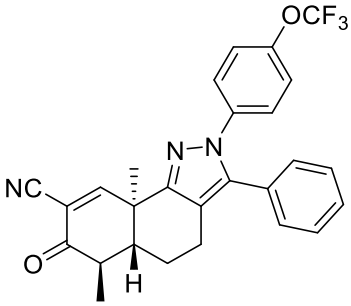
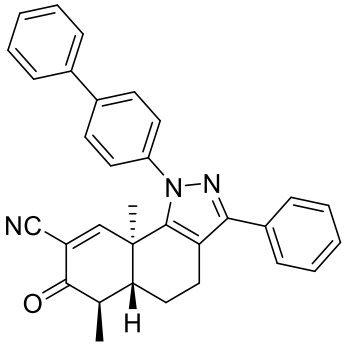
Tabla 1: Datos de Actividad Biológica de los Compuestos T1-T186 en ensayos de hIL17, RORγ, y NRF2 GST ARE $EC_{2\times}$

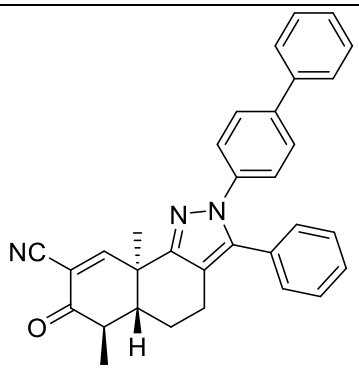
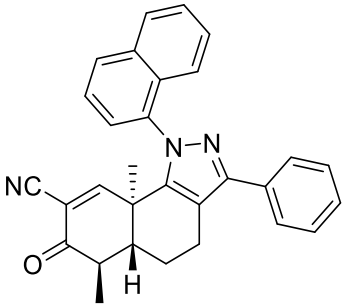
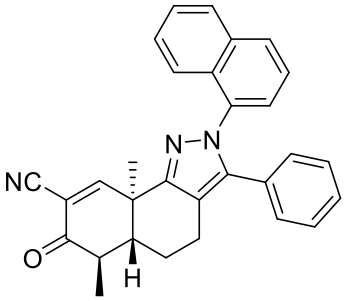
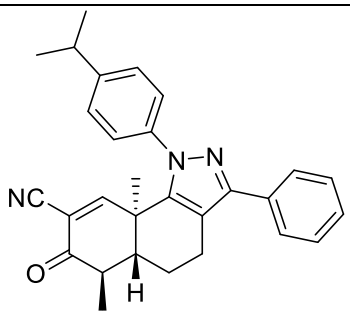
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T1		0.065	0.174	1.446
T2		0.083	0.098	0.660

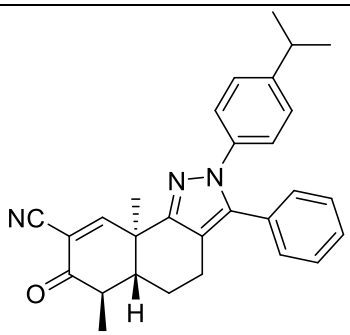
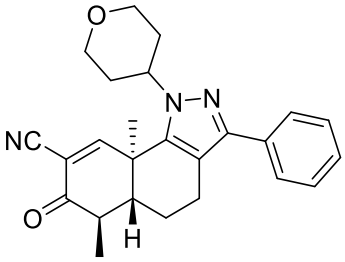
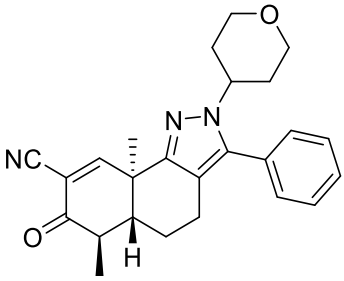
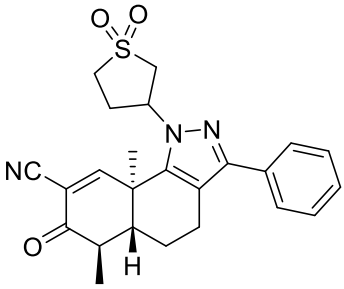
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T3		0.092	0.276	1.461
T4		0.223	0.140	0.914
T5		0.119	0.136	0.587
T6		0.035	0.091	0.242
T7		0.170	0.158	0.265

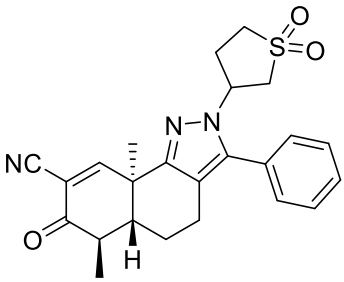
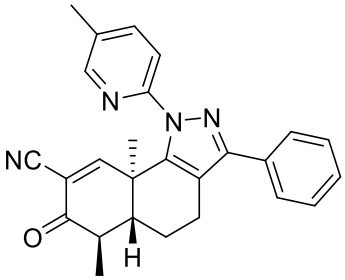
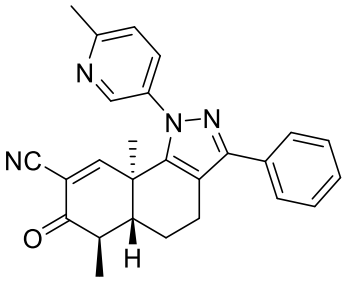
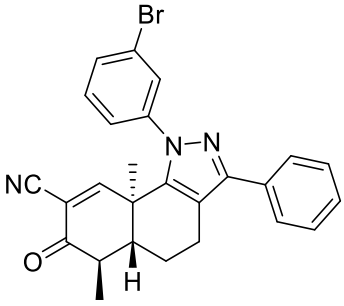
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T8		0.073	0.081	0.426
T9		0.127	0.063	0.122
T10		0.078	0.088	0.260
T11		0.111	0.073	0.107
T12		0.076	0.055	0.135

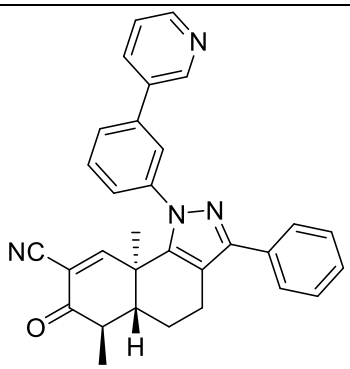
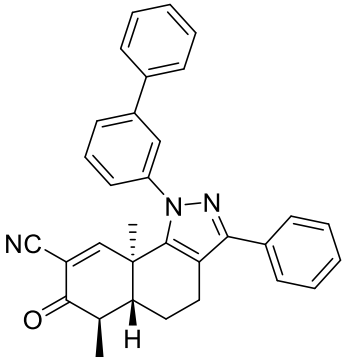
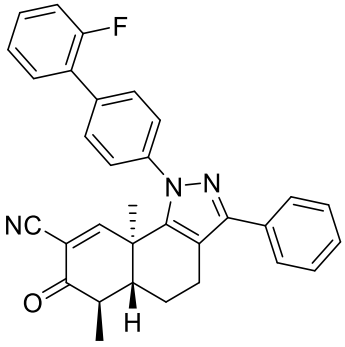
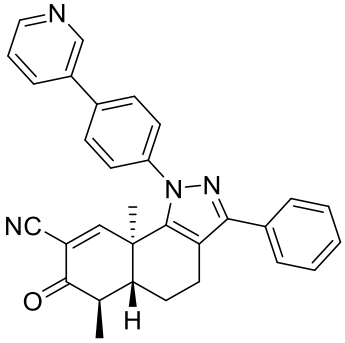
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T13		0.096	0.129	0.274
T14		0.057	0.060	0.147
T15		0.141	0.257	0.502
T16			0.248	0.292
T17		0.094	0.077	0.105

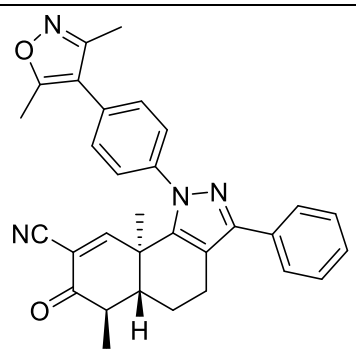
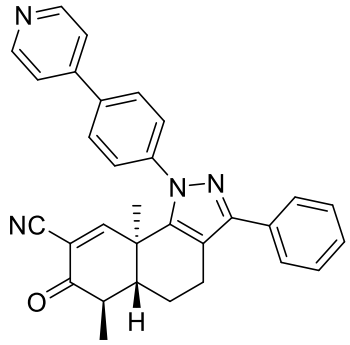
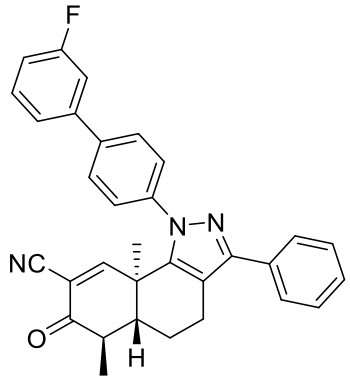
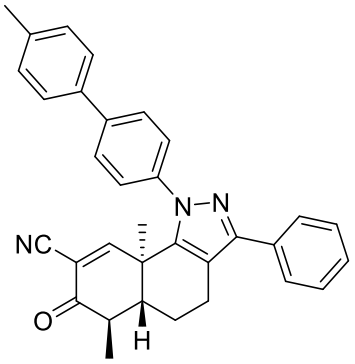
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T18		0.182	0.114	0.741
T19		0.032	0.085	0.247
T20		0.094	0.115	0.927
T21		0.019	0.080	0.161

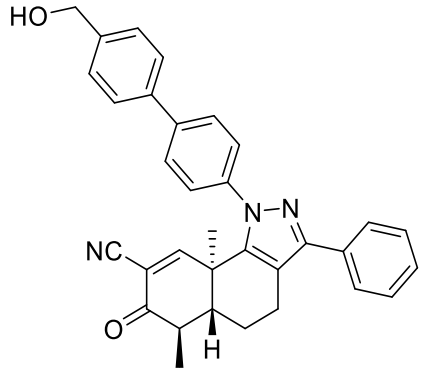
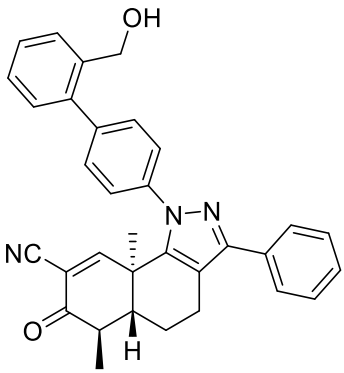
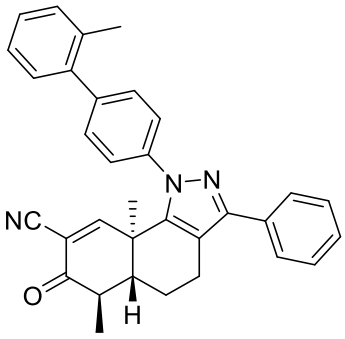
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T22		0.056	0.175	1.047
T23		0.089	0.118	0.190
T24		0.030	0.284	0.827
T25		0.028	0.092	0.149

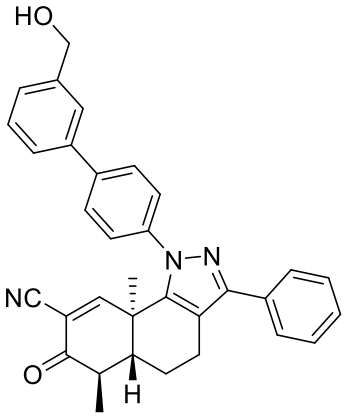
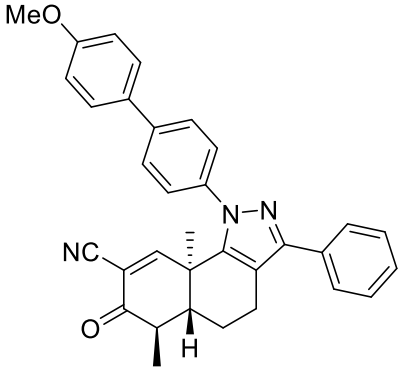
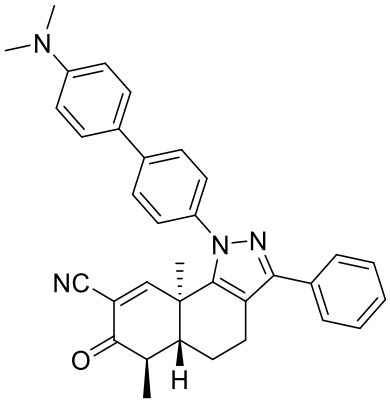
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T26		0.061	0.104	0.944
T27		0.061	0.132	0.204
T28		0.136	0.090	0.719
T29			0.470	0.837

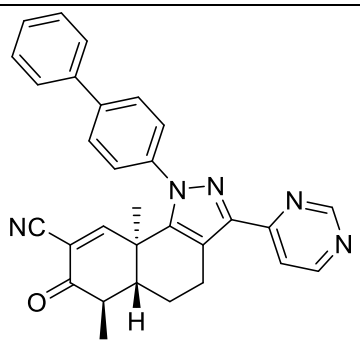
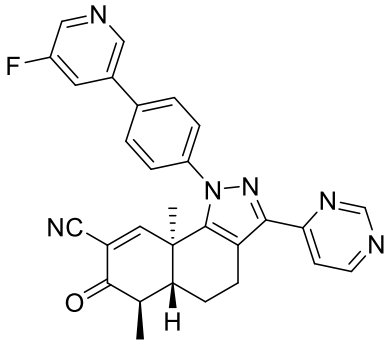
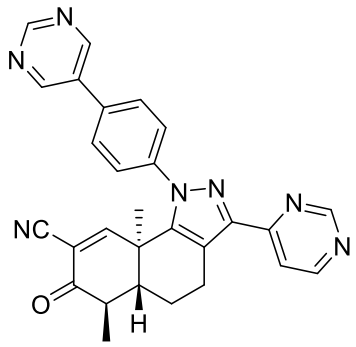
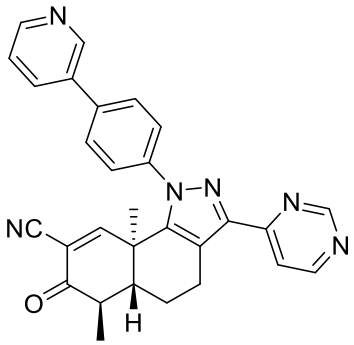
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T30			0.143	0.462
T31		0.100	0.091	0.298
T32		0.170	0.124	0.258
T33			0.089	0.290

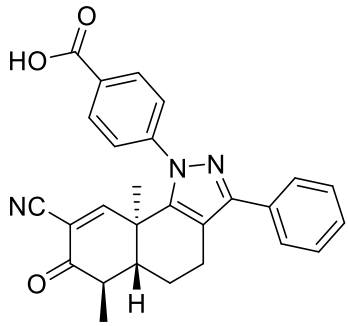
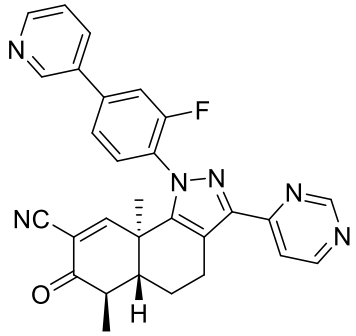
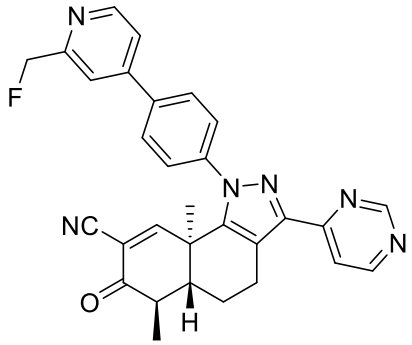
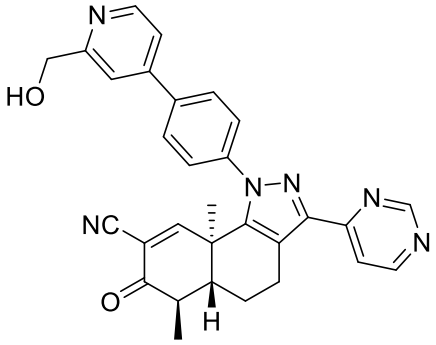
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T34		0.087	0.087	0.245
T35		0.058	0.129	0.328
T36		0.022	0.087	0.233
T37		0.024	0.032	0.167

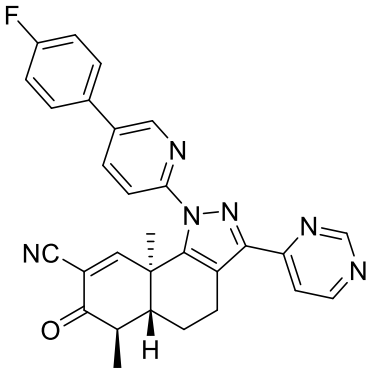
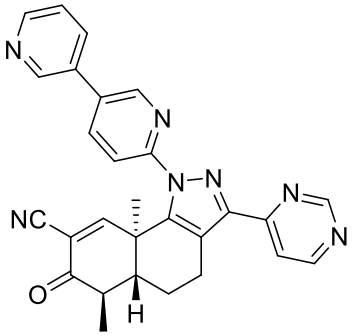
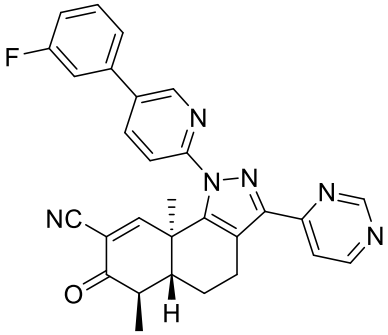
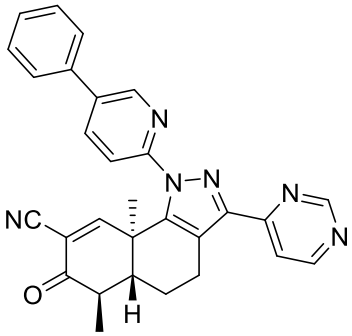
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T38		0.037	0.046	0.215
T39		0.031	0.025	0.139
T40		0.023	0.080	0.238
T41		0.025	0.083	0.249

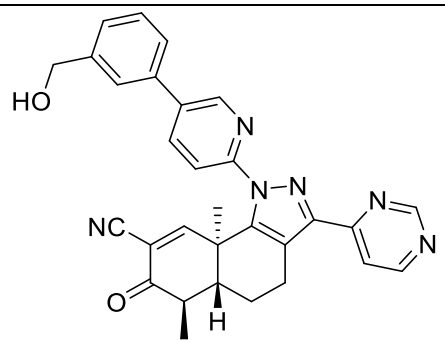
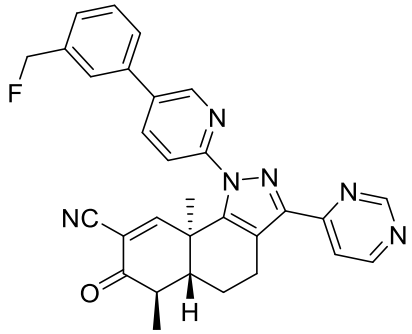
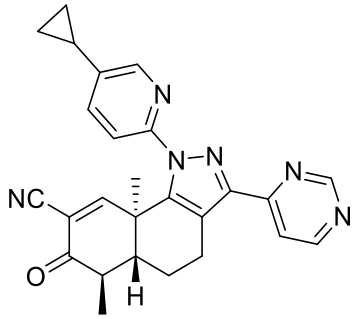
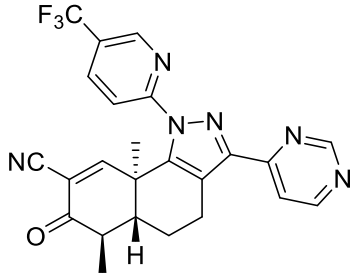
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T42		0.035	0.033	0.130
T43		0.043	0.053	0.174
T44		0.041	0.083	0.242

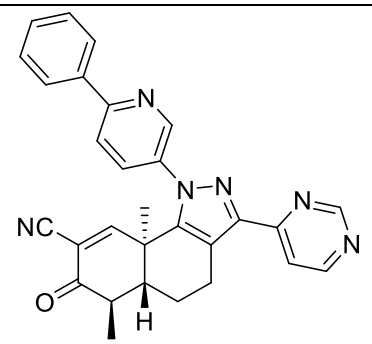
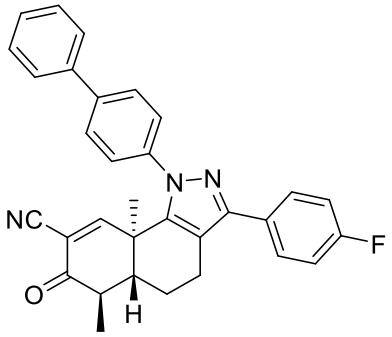
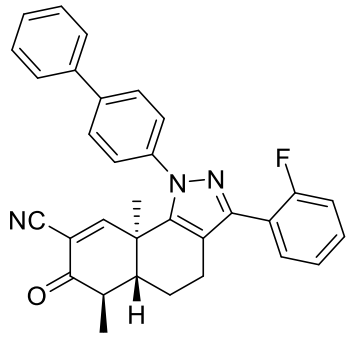
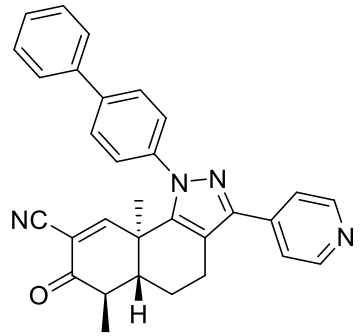
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T45		0.022	0.044	0.147
T46		0.020	0.065	0.219
T47		0.026	0.068	0.253

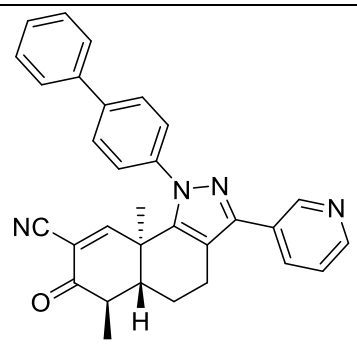
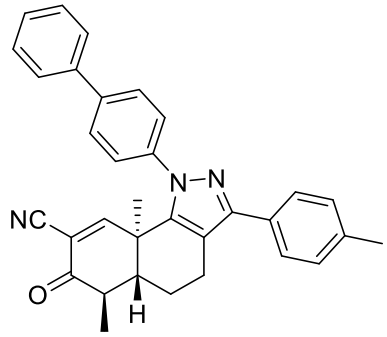
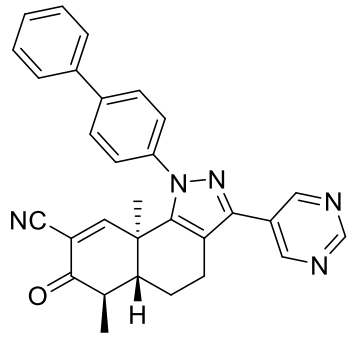
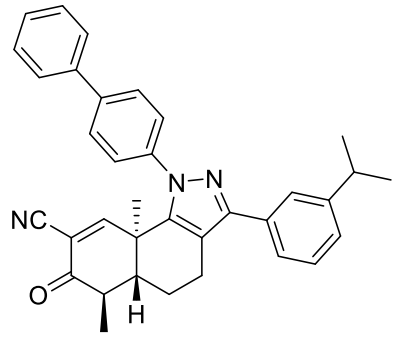
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T48		0.030	0.045	0.187
T49		0.052	0.059	0.392
T50		0.326	0.115	0.977
T51		0.091	0.048	0.501

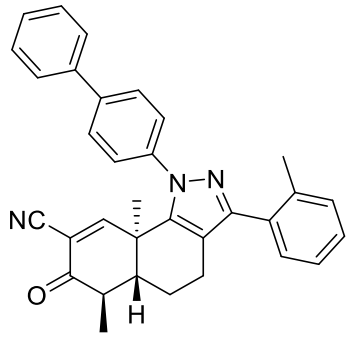
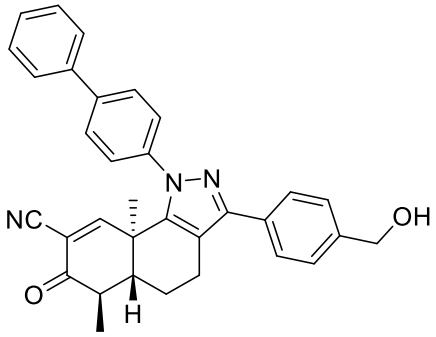
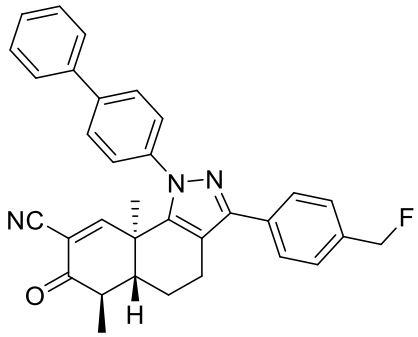
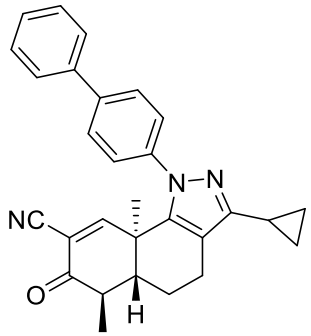
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T52			>2.000	>2.000
T53		0.088	0.057	0.489
T54		0.033	0.052	0.355
T55		0.149	0.174	0.609

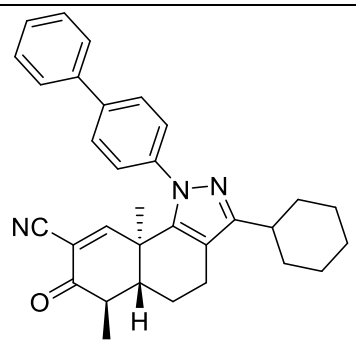
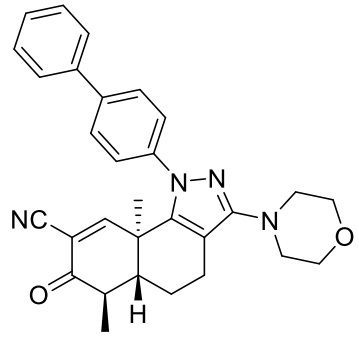
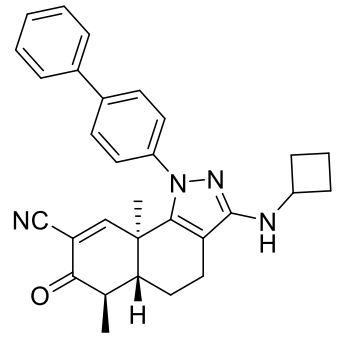
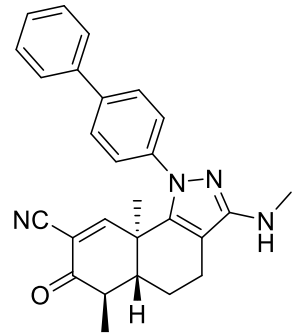
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T56		0.055	0.099	0.433
T57		0.067	0.096	0.403
T58		0.043	0.128	0.355
T59		0.099	0.113	0.449

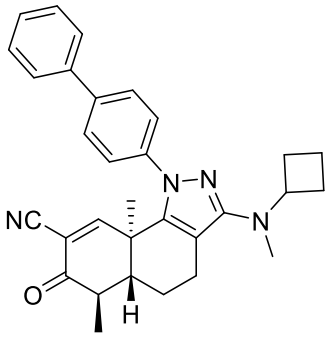
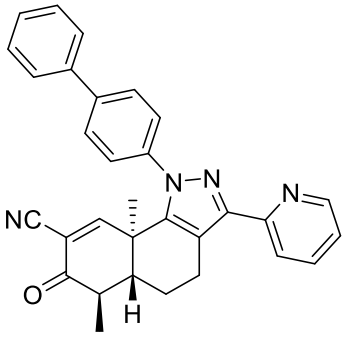
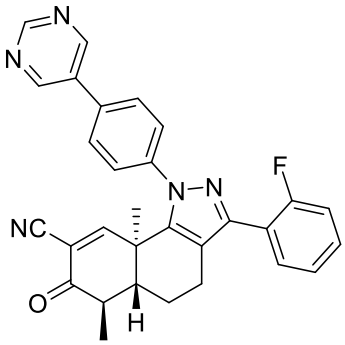
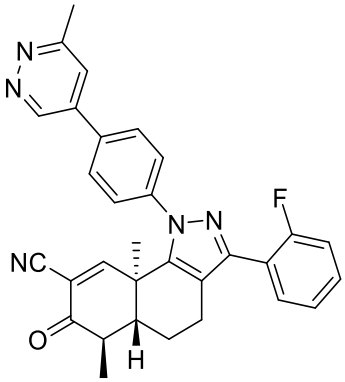
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T60		0.141	0.101	0.440
T61		0.115	0.136	0.251
T62			0.284	0.691
T63		0.151	0.201	0.725

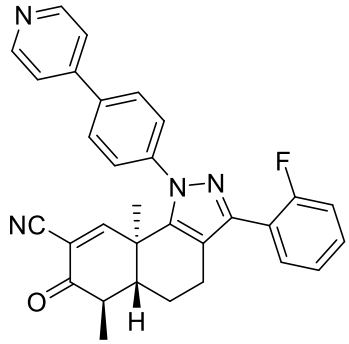
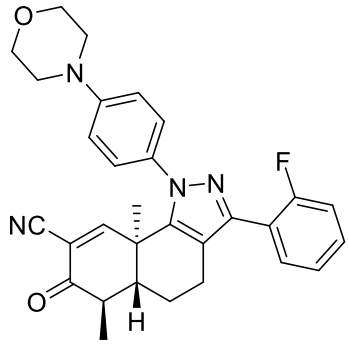
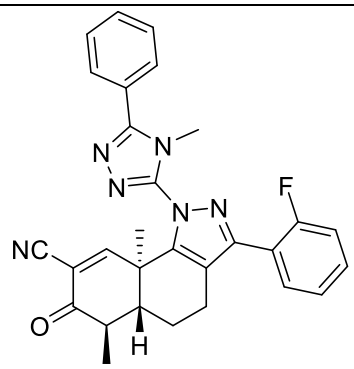
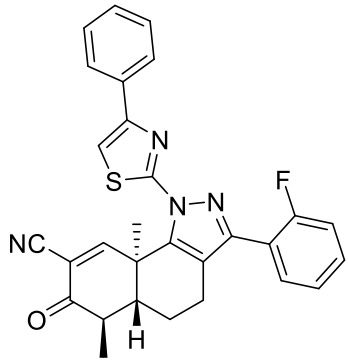
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T64		0.144	0.122	0.636
T65		0.012	0.077	0.201
T66		0.019	0.058	0.128
T67		0.026	0.049	0.269

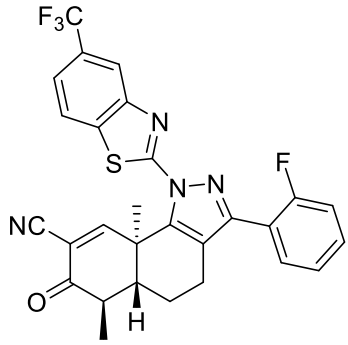
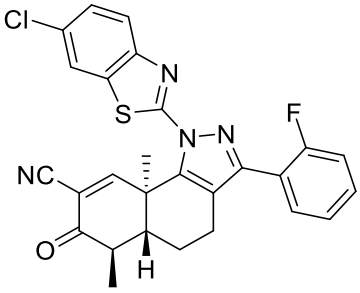
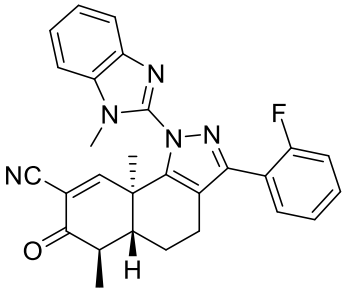
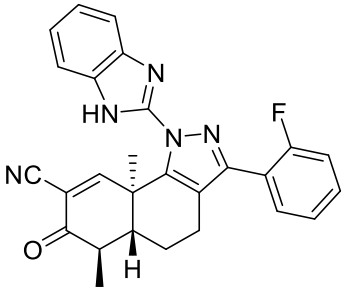
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T68		0.027	0.036	0.248
T69		0.012	0.142	0.380
T70		0.058	0.075	0.472
71		0.009	0.294	0.257

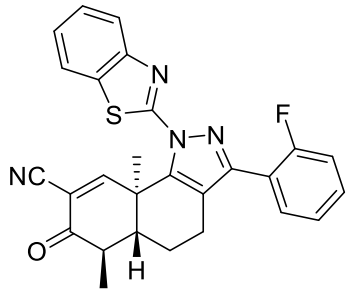
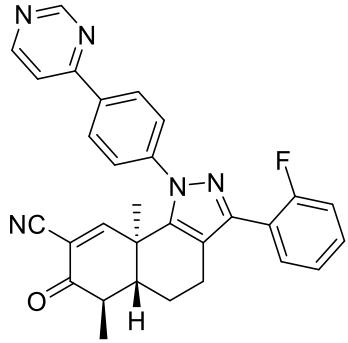
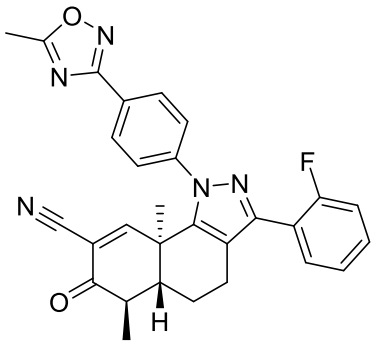
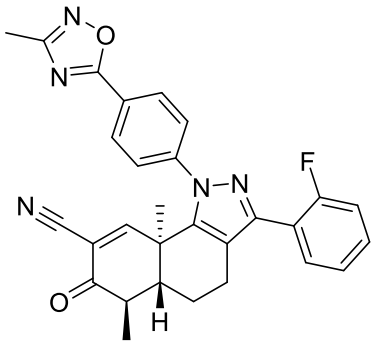
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T72		0.010	0.138	0.205
T73		0.030	0.040	0.159
T74		0.016	0.111	0.182
T75		0.130	0.068	0.248

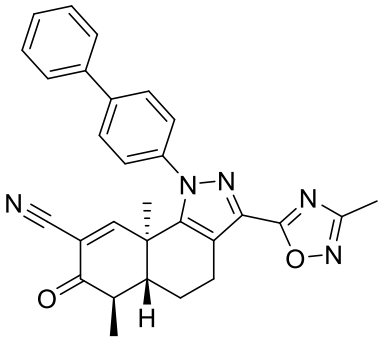
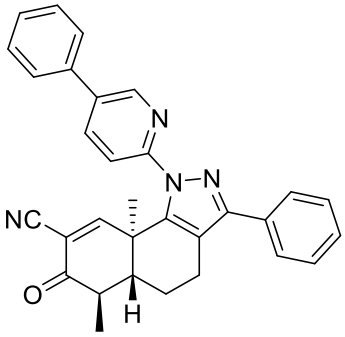
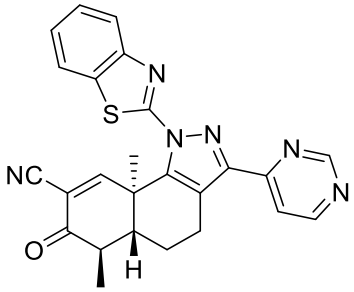
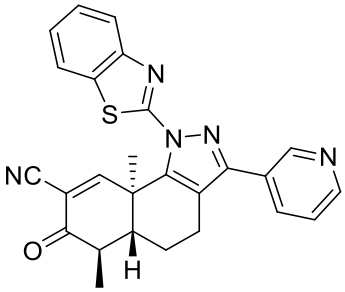
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T76		0.030	0.073	0.465
T77		0.068	0.111	0.908
T78		0.048	0.062	0.534
T79		0.178	0.140	1.042

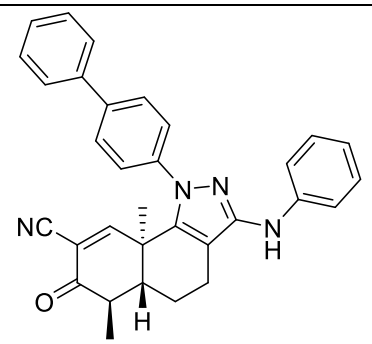
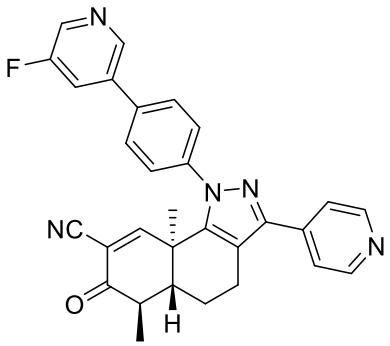
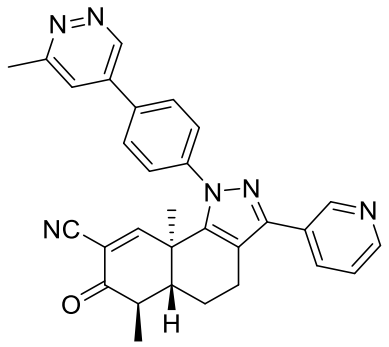
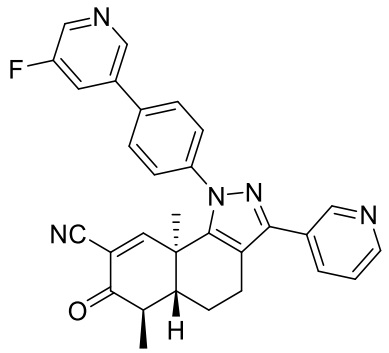
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T80		0.017	0.071	0.347
T81		0.030	0.067	0.243
T82		0.063	0.044	0.208
T83		0.020	0.033	0.139

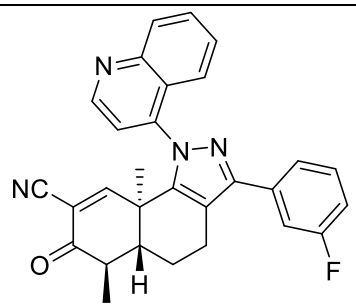
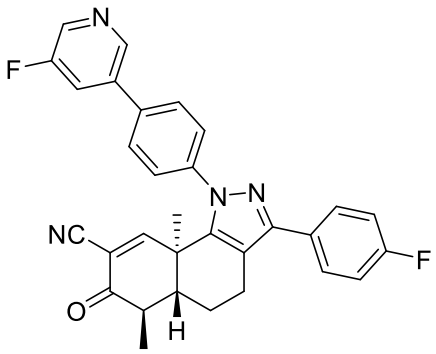
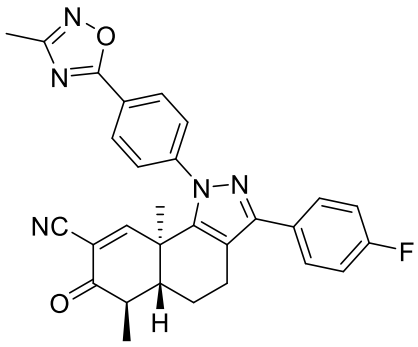
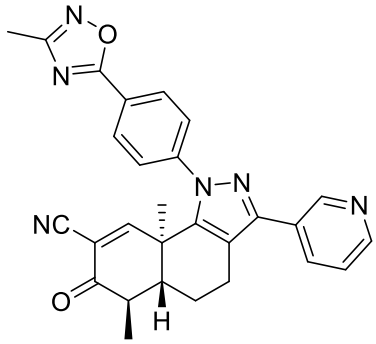
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T84		0.033	0.023	0.121
T85		0.046	0.050	0.079
T86		0.088	0.351	1.475
T87		0.027	0.685	1.262

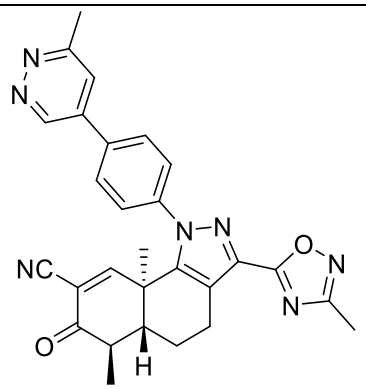
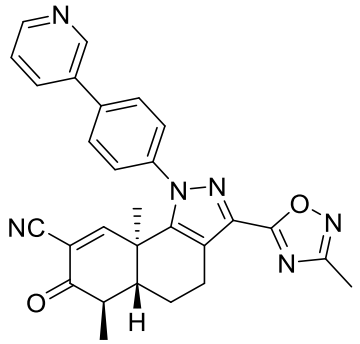
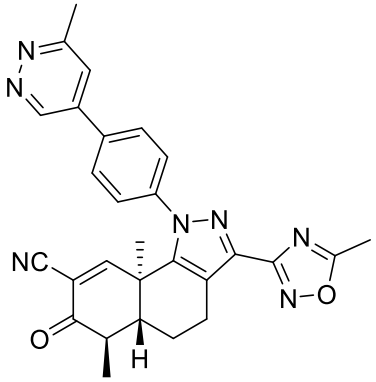
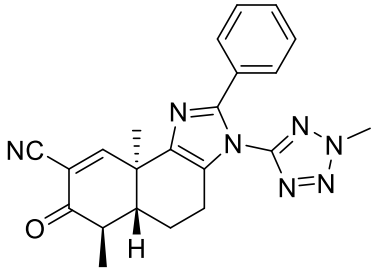
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T88		0.011	0.219	0.743
T89		0.013	0.251	0.482
T90		0.057	0.135	1.313
T91		>0.500	>2.000	>2.000

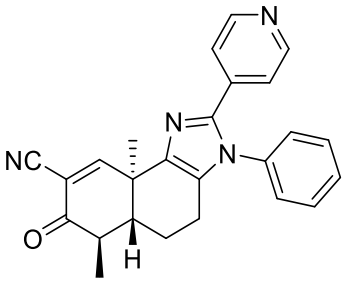
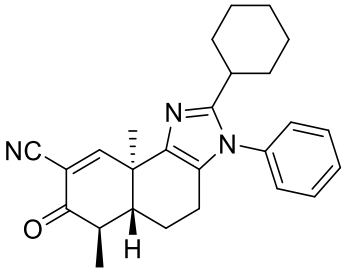
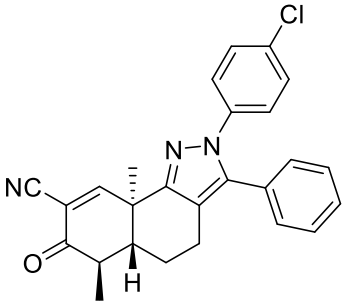
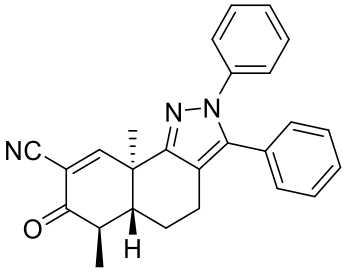
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T92		0.028	0.340	0.491
T93		0.037	0.042	0.139
T94		0.024	0.065	0.146
T95		0.040	0.062	0.185

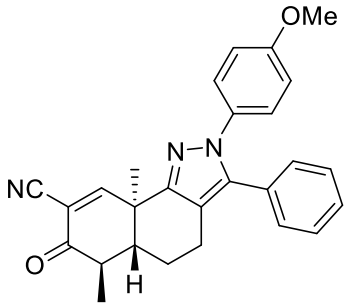
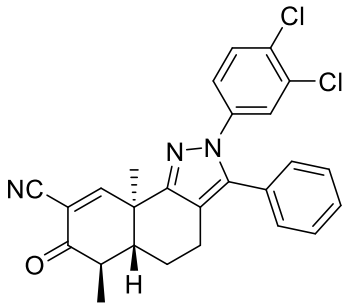
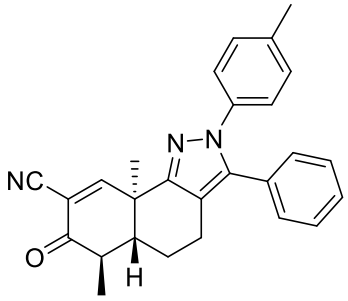
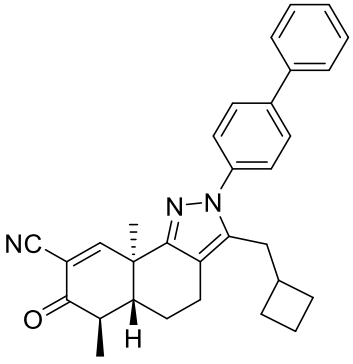
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T96		0.032	0.059	0.258
T97		0.038	0.107	0.597
T98		0.078	0.289	0.275
T99		0.087	0.449	0.329

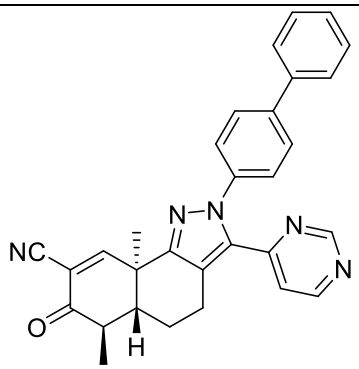
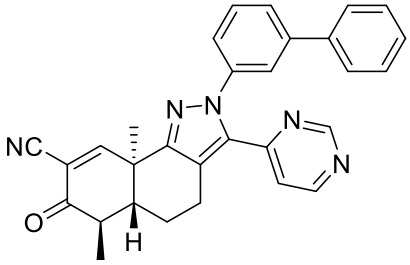
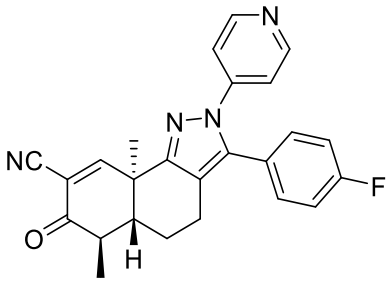
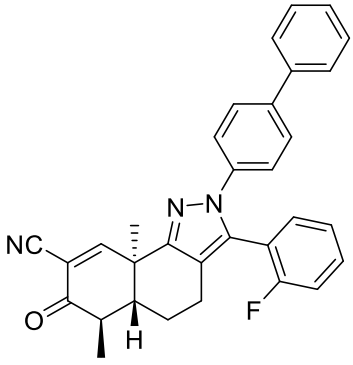
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T100		0.016	0.110	0.319
T101		0.051	0.054	0.353
T102		0.056	0.090	0.918
T103		0.031	0.047	0.365

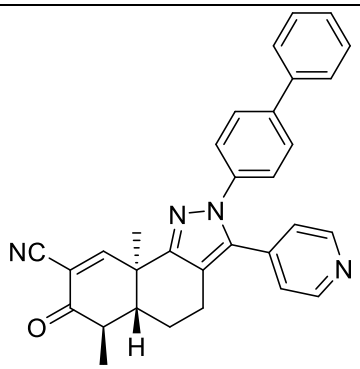
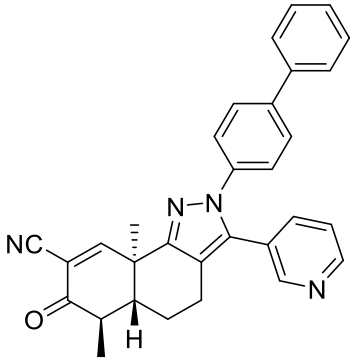
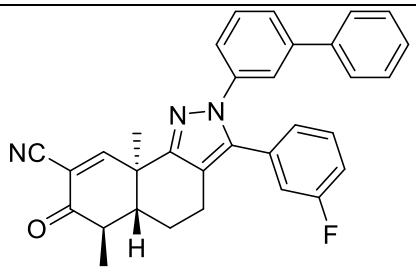
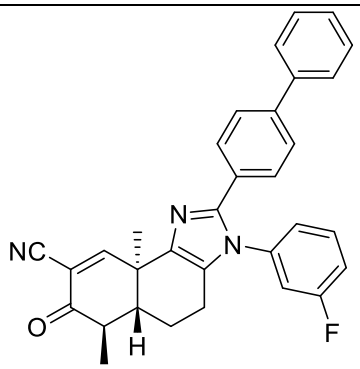
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T104		0.062	0.208	0.638
T105		0.021	0.067	0.361
T106		0.027	0.083	0.290
T107		0.087	0.112	0.505

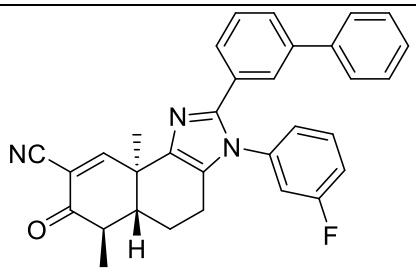
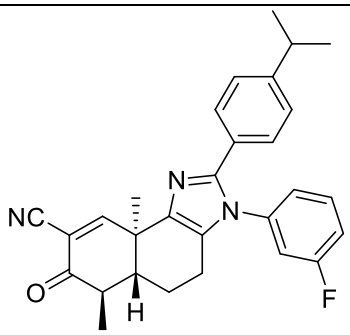
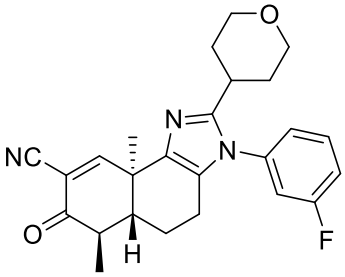
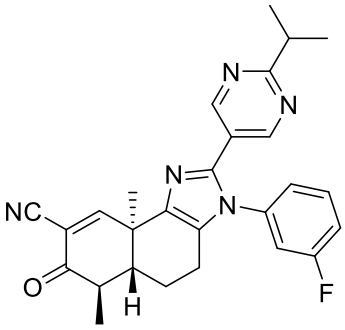
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T108		0.223	0.154	1.245
T109		0.163	0.089	0.543
T110		0.126	0.193	1.309
T111			0.768	0.590

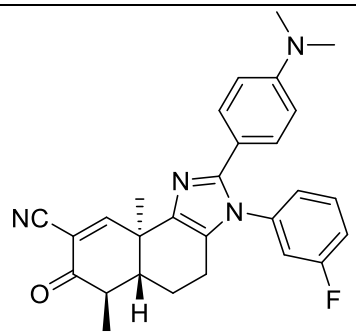
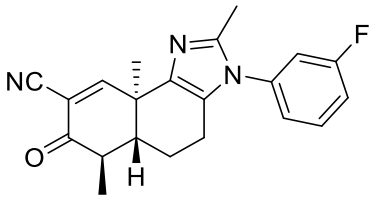
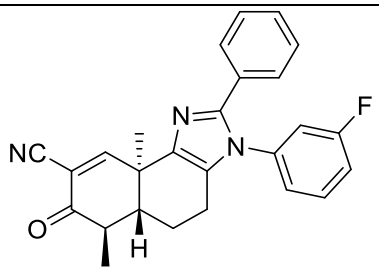
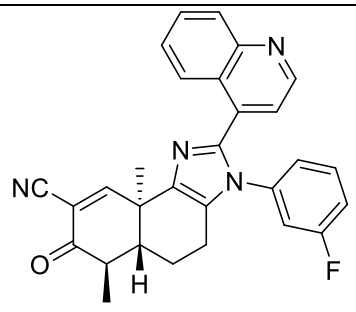
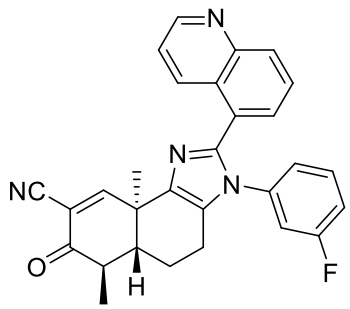
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T112			0.264	0.563
T113		0.181	0.172	>1.000
T114		0.507	0.106	0.894
T115		0.287	0.077	0.466

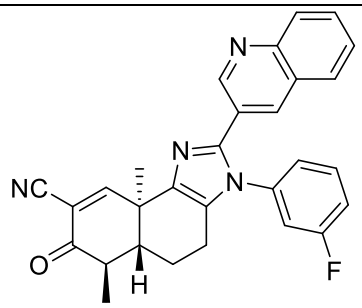
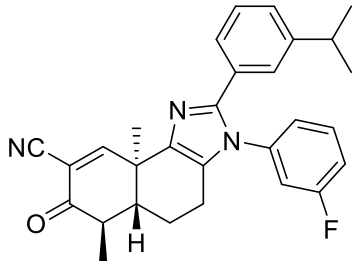
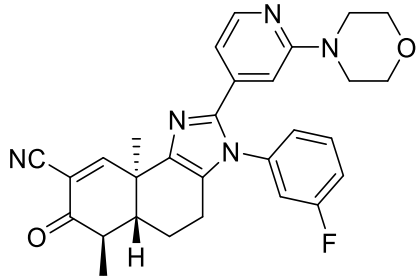
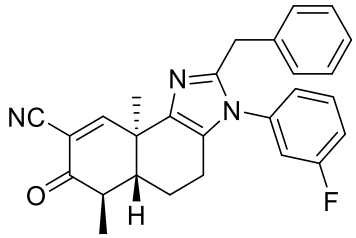
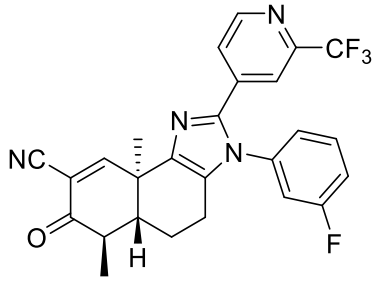
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T116		0.191	0.080	0.483
T117		0.107	0.114	0.834
T118		0.158	0.122	0.635
T119		0.043	0.158	1.155

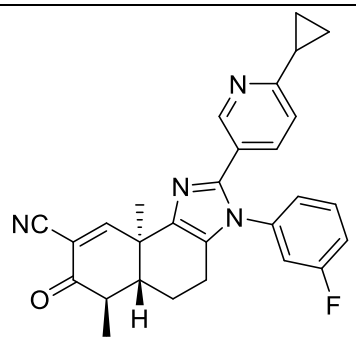
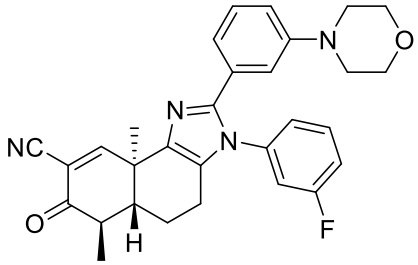
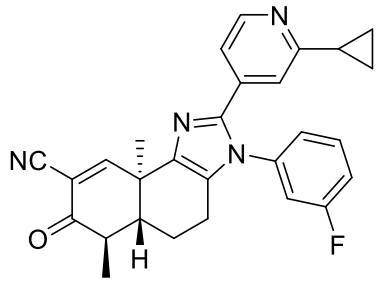
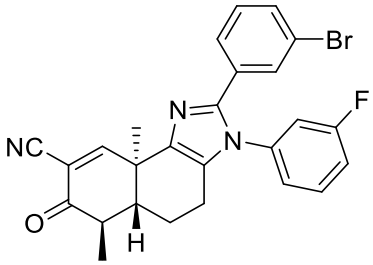
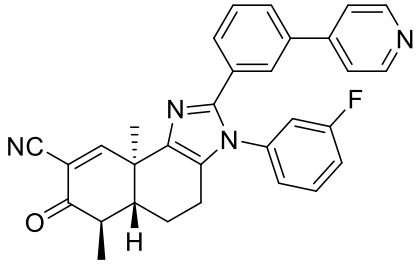
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T120		0.054	0.092	0.908
T121		0.085	0.242	1.072
T122		0.246	0.097	0.441
T123		0.050	0.139	1.181

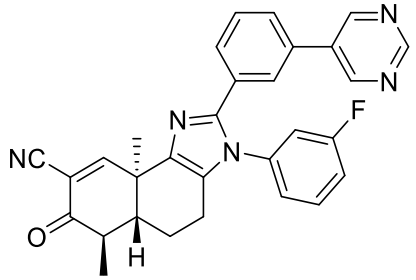
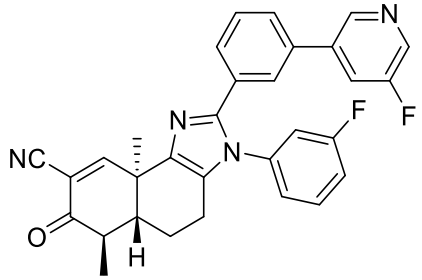
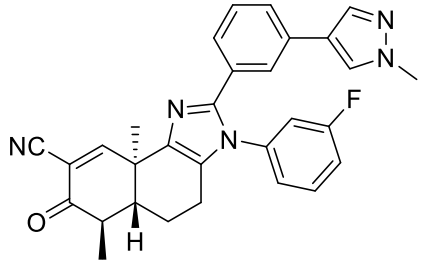
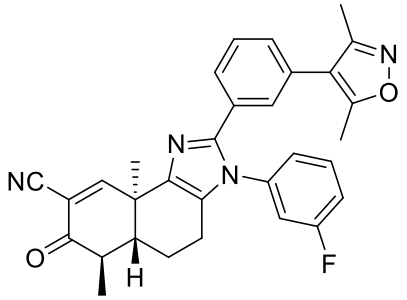
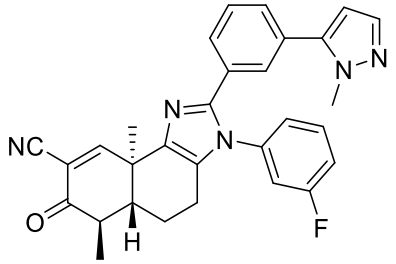
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T124		0.077	0.123	0.651
T125		0.086	0.137	0.877
T126		0.021	0.253	1.117
T127		0.062	0.267	1.119

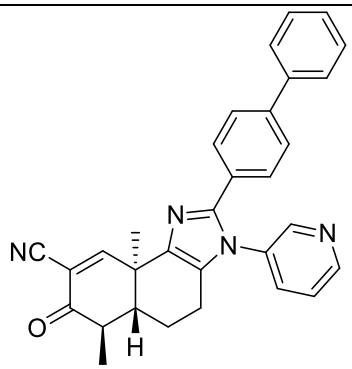
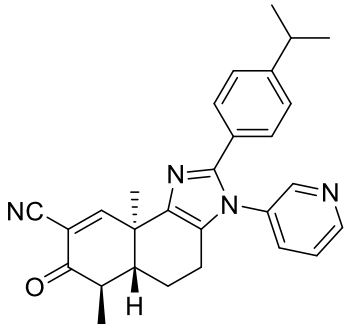
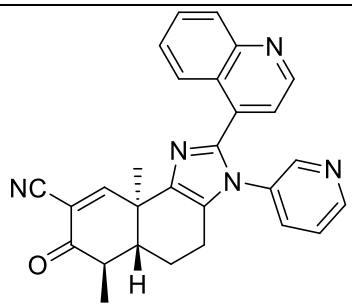
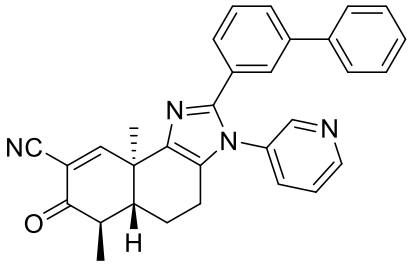
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T128		0.117	0.158	0.818
T129		0.073	0.214	1.291
T130		0.273	0.345	1.782
T131		0.138	0.170	0.767

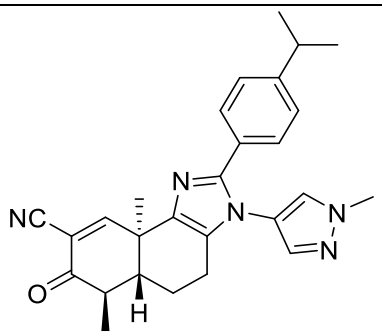
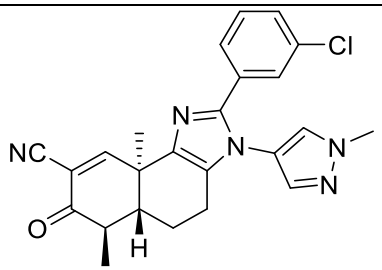
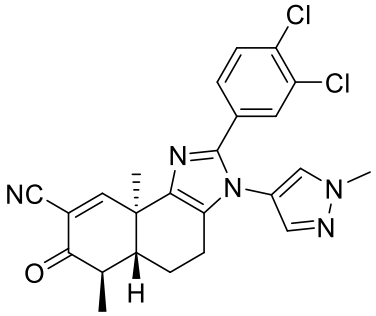
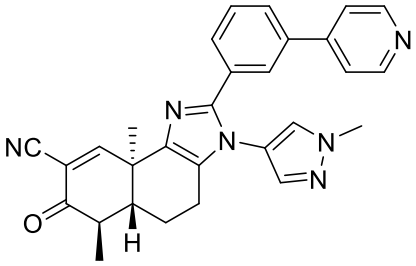
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T132		0.114	0.110	1.025
T133		0.247	0.225	0.767
T134		0.183	0.143	0.832
T135		0.160	0.141	0.896
T136		0.144	0.189	0.753

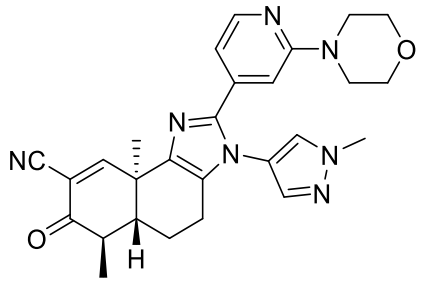
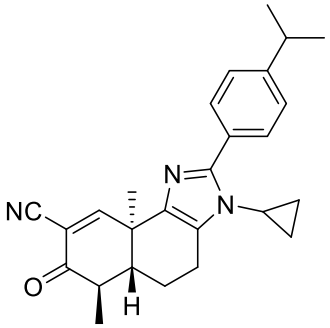
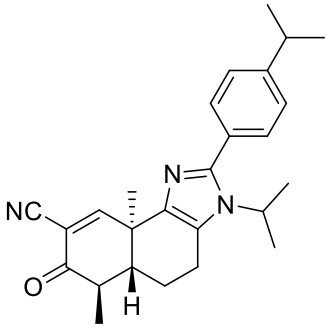
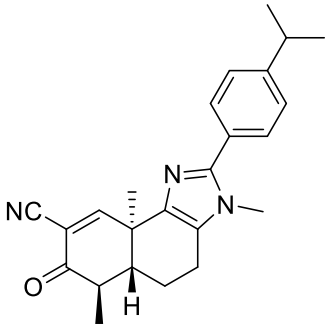
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T137		0.240	0.093	0.618
T138		0.201	0.284	0.941
T139		0.128	0.112	0.660
T140		0.288	0.113	1.268
T141		0.194	0.146	0.892

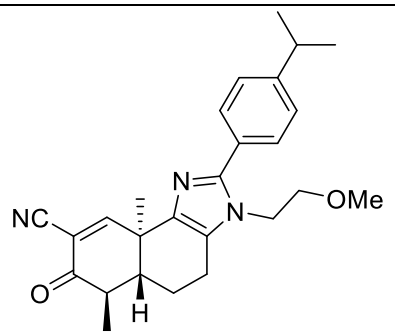
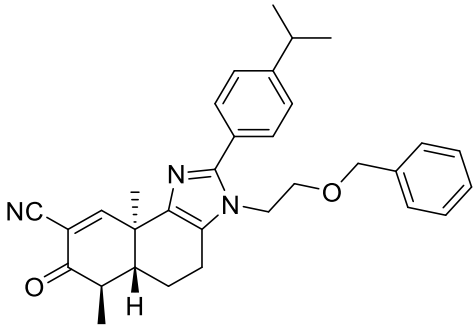
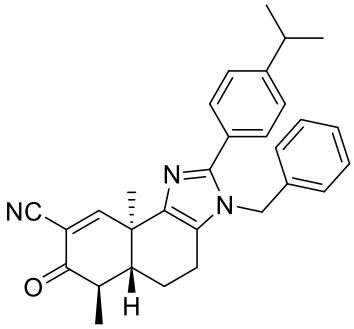
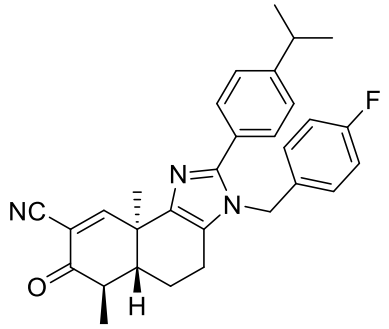
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T142		0.156	0.076	0.861
T143		0.132	0.095	0.643
T144		0.207	0.173	1.122
T145		0.087	0.092	0.755
T146		0.070	0.106	0.423

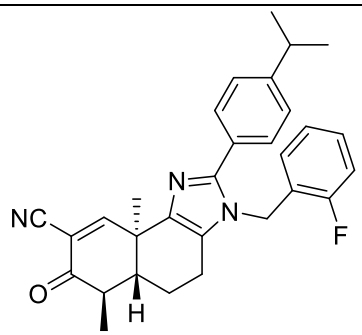
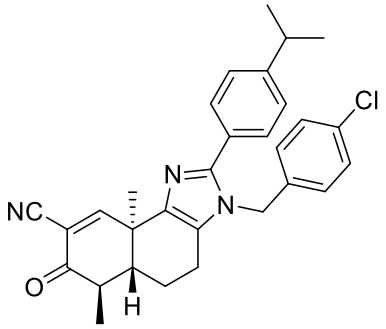
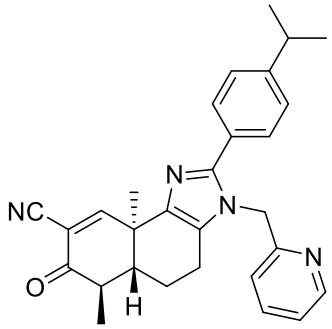
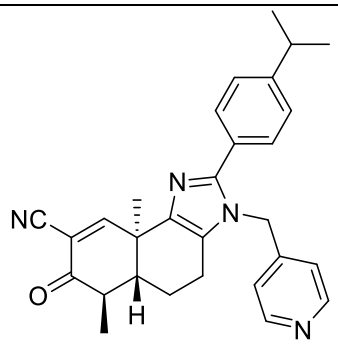
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T147		0.185	0.108	0.515
T148		0.086	0.149	0.566
T149		0.129	0.159	0.687
T150		0.104	0.135	0.488
T151		0.154	0.234	0.749

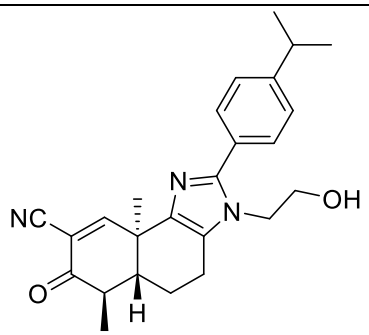
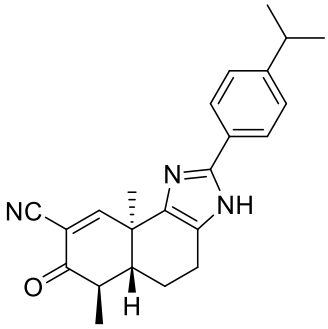
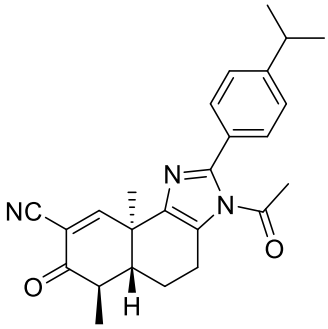
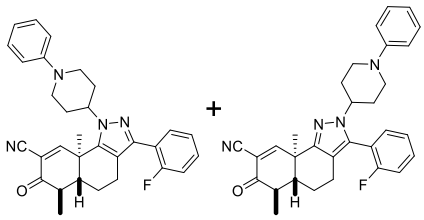
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T152		0.131	0.188	1.164
T153		0.108	0.334	1.247
T154		0.415	0.572	1.969
T155		0.161	0.201	0.738

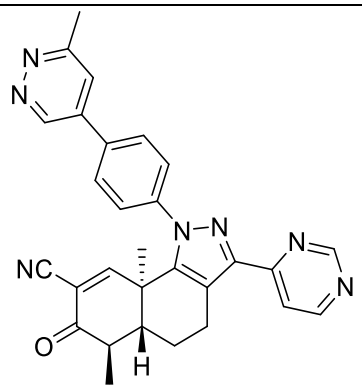
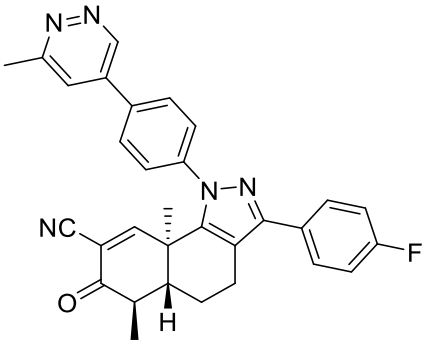
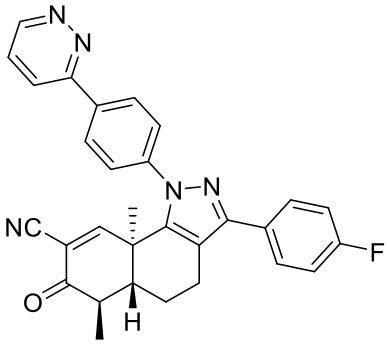
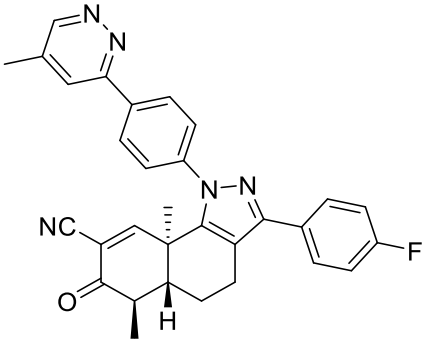
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T156		0.128	0.117	1.163
T157		0.322	0.103	1.280
T158		0.240	0.124	1.093
T159		0.273	0.201	1.082

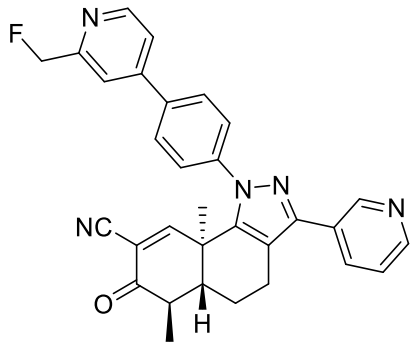
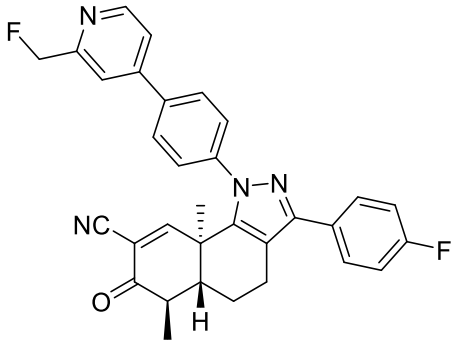
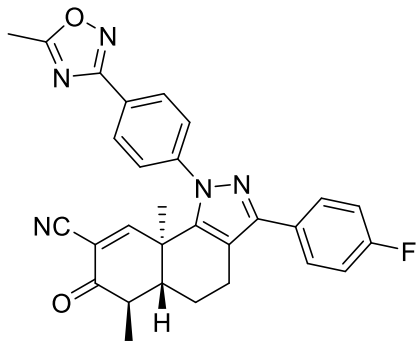
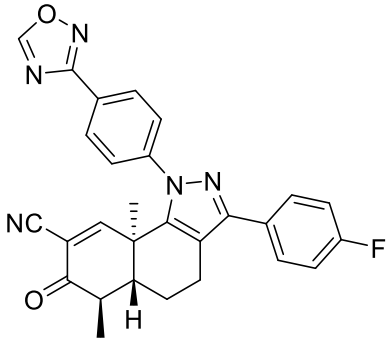
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T160		0.468	0.562	>2.000
T161		0.113	0.150	1.025
T162		0.137	0.141	1.118
T163		0.255	0.152	1.134

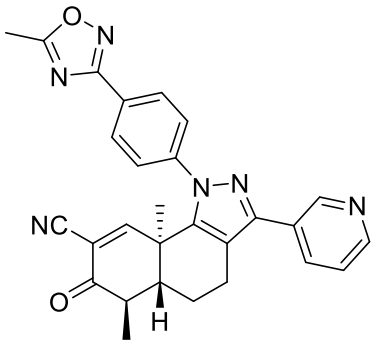
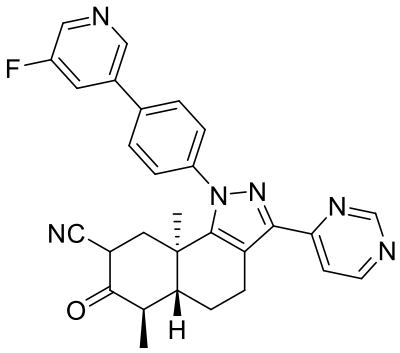
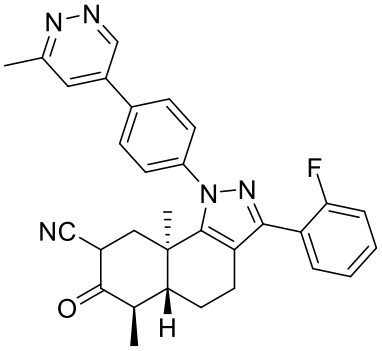
T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T164		0.158	0.237	>2.000
T165		0.211	0.471	>2.000
T166		0.063	0.228	1.679
T167		0.053	0.245	1.108

T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T168		0.043	0.296	1.292
T169		0.033	0.371	1.009
T170		0.072	0.103	0.602
T171		0.157	0.260	1.015

T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T172		>0.500	0.178	>2.000
T173		0.119	1.975	0.884
T174		0.368	1.600	0.923
T175		0.036	0.129	0.435

T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T176		0.129	0.120	0.979
T177		0.009	0.052	0.271
T178		0.031	0.064	0.342
T179		0.045	0.037	0.232

T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T180		0.049	0.055	0.308
T181		0.024	0.060	0.250
T182		0.032	0.096	0.249
T183		0.068	0.113	0.526

T#	Estructura	IC50 de hIL17 (μM)	IC50 de RORγ (μM)	NRF2 ARE 2-Veces (μM)
T184		0.076	0.116	0.398
T185		>0.500	0.625	>2.000
T186		0.468	0.297	

****

Todos los compuestos, composiciones y métodos descritos y reivindicados en la presente se pueden hacer y ejecutar sin una experimentación indebida a la luz de la presente descripción. Si bien la descripción puede haberse centrado en varias modalidades o puede haberse descrito en términos de modalidades preferidas, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden aplicar variaciones y modificaciones a los compuestos, composiciones y métodos sin

apartarse del espíritu, alcance y concepto de la invención. Se considera que todas las variaciones y modificaciones evidentes para los expertos en la técnica están dentro del espíritu, alcance y concepto de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REFERENCIAS

Las siguientes referencias, en la medida en que proporcionen procedimientos ejemplares u otros detalles complementarios a los expuestos en la presente, se incorporan específicamente en la presente como referencia.

Anderson, *Practical Process Research & Development – A Guide for Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

Bronner, *et al.*, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 1:101-112, 2017.

Coltart and Danishefsky, *Org. Lett.*, 5:1289, 2003.

Fujiwara, *et al.*, *J. Immunol*., 193(5):2565-73, 2014.

Gaffen, *et al.*, *Nature Reviews Immunology*, 14(9):585-600, 2014.

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

Lu *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 121(10):4015-29, 2011.

Miosse and Kolls, *Nature Reviews*, 11(10):763-776, 2012.

Reagan-Shaw *et al., FASEB J.,* 22(3):659-661, 2008.

Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Ed., Wiley, 2013.*

Waite and Skokos, *International Journal of Inflammation*, 2012:1-10, 2011.

Yang, *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(10):493-500, 2014.